

Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна
степен „ДОКТОР” на

Д-р Андрей Димитров Петров

**„Разработване и въвеждане на
локални ръководни принципи за
антибактериална хирургична
профилактика: клинични и
фармакоикономически аспекти”**

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:
ДОЦ. Д-Р ЕМИЛ ГАЧЕВ, ДМ

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения.....	5
I. Въведение.....	7
II. Част първа – Литературен обзор	10
1. Постоперативни раневи инфекции и антибактериална хирургична профилактика – исторически преглед на проблема и научни основи за неговото разрешаване.....	10
2. Постоперативни раневи инфекции – определение, значение, класификация и рискови фактори за възникването им.....	12
3. Съвременна антибактериална хирургична профилактика – дефиниция и основни принципи.....	21
4. Специфични особености на съвременната антибактериална хирургична профилактика при някои операции в областта на общата хирургия.....	33
4.1. Колоректални операции.....	33
4.2. Операции за остър апендицит.....	37
4.3. Операции върху стомах и дуоденум.....	40
4.4. Операции върху жлъчен мехур и жлъчни пътища.....	43
4.5. Херниотомии и херниопластики с или без имплантиране на платно.....	47
4.6. Невъзпалителни операции върху млечната жлеза.....	50
5. Ръководни принципи за антибактериална хирургична профилактика – определение, основни принципи, значение за намаляване на антибиотичната резистентност	52
6. Локални ръководни принципи за антибактериална хирургична профилактика – ефект върху количествената антибиотична консумация и фармакоикономическа целесъобразност.....	58
III. Цел и задачи.....	66
IV. Материали и методи.....	67
1. Материали.....	67
1.1. Клиничен материал.....	67

1.2. Количествена употреба на антибактериални средства и икономическа оценка преди и след разработването и въвеждането в клиничната практика на локалните ръководни принципи за антибактериална хирургична профилактика.....	70
2. Методи.....	70
2.1. Разработване на локални ръководни принципи за антибактериална хирургична профилактика	70
2.2. Подходи за въвеждане на локални ръководни принципи за антибактериална хирургична профилактика в клиничната практика..	74
2.3. Оценка на антибактериалната хирургична профилактика.....	74
2.4. Клинична ефективност на проведената антибактериална хирургична профилактика.....	79
2.5. Количествена употреба на антибактериални средства.....	79
2.6. Икономически резултати от разработването и въвеждането на локалните ръководни принципи за антибактериална хирургична профилактика	80
2.7. Статистически методи.....	81
V. Резултати.....	82
1. Оценка на провежданата антибактериална хирургична профилактика в Клиниката по хирургия преди и след въвеждането на локалните ръководни принципи за антибактериална хирургична профилактика.....	82
1.1. Оценка на антибактериалната хирургична профилактика на операциите от контролната група	82
1.2. Оценка на антибактериалната хирургична профилактика на операциите от експерименталната група през първи тримесечен период (03.2009-05.2009 г.).....	86
1.3. Оценка на антибактериалната хирургична профилактика на операциите от експерименталната група през втори тримесечен период (09.2009-11.2009) и 12.2009 г.....	92

1.4.	Оценка на антибактериалната хирургична профилактика на операциите от експерименталната група през трети тримесечен период (02.2010-05.2010 г.) и 06.2010 г.....	100
2.	Количествена употреба на антибактериални средства в Клиниката по хирургия преди и след въвеждането на локални ръководни принципи за антибактериална хирургична профилактика.....	109
2.1	Обща количествена употреба. Особенности и динамика в количествената употреба при различните антибактериални средства.....	109
2.2.	Данни за леглодните в Клиника по хирургия.....	117
3.	Годишни разходи за осигуряване на антибактериални средства в Клиниката по хирургия за периода преди и след въвеждането на локалните ръководни принципи за антибактериална хирургична профилактика.....	118
3.1.	Оценка на общите годишните разходи за осигуряване на антибактериални средства. Особенности и динамика в годишните разходи за осигуряване при различните антибактериални средства.....	118
3.2.	Оценка на факторите, повлияващи промяната в годишните разходи за осигуряване на антибактериални средства.....	125
4.	Клинична ефективност на провежданата антибактериална хирургична профилактика в Клиниката по хирургия преди и след въвеждането на локалните ръководни принципи за антибактериална хирургична профилактика.....	135
VI.	Обсъждане.....	137
VII.	Изводи	149
VIII.	Научни приноси.....	150
1.	Научно-методични приноси.....	150
2.	Научно-приложни.....	150
	Литературна справка.....	152

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АБС – Антибактериално средство

ЛРП – Локални ръководни принципи

АХП – Антибактериална хирургична профилактика

ПРИ – Постоперативна ранева инфекция

CDC – Center for Disease Control and Prevention (Центъра за контрол и превенция на заболяванията)

САЩ – Съединени Американски Щати

NRC – National Research Council (Национален изследователски съвет)

NAS – National Academy of Sciences (Национална академия на науките)

SENIC – Study of the Efficacy of Nosocomial Infection Control (Проучване за ефикасността на контрола на нозокомиалните инфекции)

NNIS – National Nosocomial Infection Surveillance (Национално наблюдение върху нозокомиалните инфекции)

ASA – Physical Status Classification of the American Society of Anesthesiologists
(Класификация за физическия статус на Американското дружество на анестезиолозите)

MRSA – Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (метицилин-резистентни *Staphylococcus aureus*)

MRSE – Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (метицилин-резистентни *Staphylococcus epidermidis*)

MIC₉₀ - Minimum Inhibitory Concentration (Минимална инхибираща концентрация)

ПАЕ – Постаантибиотичен ефект

ДДД – Дефинирани Дневни Дози

мл – милилитър

мг – милиграм

л – литър

кг – килограм

NHSN - National Healthcare Safety Network (Националната мрежа за здравеопазване и безопасност)

OR – Odds Ratio (Съотношение на вероятностите)

RR – Relative Risk (относителен риск)

NNT – number needed to treat (брой пациенти, които трябва да бъдат лекувани за определен период от време, за да се предотврати дадено събитие)

ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control (Европейски център за превенция и контрол на заболяванията)

EMA – European Medicines Agency (Европейска агенция по лекарствата)

СЗО – Световна здравна организация

DURG – Drug Utilization Research Group (Група за проучване на лекарствената употреба)

АТС – Anatomical Therapeutic Chemical classification system (Анатомична, терапевтична, химична класификационна система)

ДДД – дефинирана дневна доза

ПДД – предписвана дневна доза

ФЕО1 – форсиран експираторен обем за една секунда

ТЛМ – терапевтично лекарствено мониториране

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Постоперативните раневи инфекции (ПРИ) са едно от най-честите усложнения в хирургичните клиники. По данни на „Центъра за контрол и превенция на заболяванията” (CDC) в САЩ през 2010 г. те са представлявали около 31% от нозокомиалните инфекции, а през 2011 г. САЩ годишно около 157500 хирургично болни са развили ПРИ. [236] Тези пациенти са с пет пъти по-голяма вероятност да бъдат повторно хоспитализирани, с 60% по-голяма вероятност да бъдат приети в интензивно отделение, а смъртността при тях е два пъти по-голяма. Директното икономическо значение на тези инфекции се състои в удължен болничен престой – средно 6,5 дни и допълнителните разходи за лечението им – средно 3 089 \$ за пациент. [143] Авторите на ретроспективно проучване, проведено през 2014 г., обхващащо над 300 хиляди пациента за периода от януари 2007 г. до декември 2009 г. установяват сходни клинични и социално-икономически последици от развитието на ПРИ. [41]

Антибактериалната хирургична профилактика (АХП) е доказано ефективен метод за намаляване на риска от развитие на ПРИ. През последните десетилетия са разработени голям брой международни и национални ръководства по темата [27, 46, 76, 96, 103, 162, 224, 238, 252]. В тях са заложили конкретни показания за провеждане на АХП, избор на антибактериално средство (АБС), дози и дозови режими, време и начин на приложение на АБС и продължителност на профилактиката. Въпреки това в голяма част от случаите АХП продължава да се провежда нерационално. Причините за това могат да бъдат обособени в две групи. От една страна разработени национални ръководни принципи се прилагат директно в клиничната практика без да се съобразяват локалните особености в дейността на конкретната клиника и здравно заведение като:

- преобладаващите хирургични интервенции;
- структурата на антибиотичната резистентност;
- лекарствената листа на болницата;
- финансовият ресурс на болницата.

От друга страна, независимо от наличието на ръководни принципи за провеждане на АХП може да е налице ниска степен на придържане на хирургично-анестезиологичните екипи към тях поради:

- недостатъчна информираност на лекарите относно принципите за рационална АХП;
- наличието на множество ревизии на ръководните принципи;
- несъгласие с някои от аспектите заложи в ръководните принципи;
- логистични пречки. [122, 246, 247]

До момента в България няма разработено и прието национално ръководство за АХП. Съществуват отделни проучвания свързани с оптимизиране провеждането на АХП [12, 13, 14, 241]. В резултат на това, в преобладаващата си част АХП се провежда без конкретни правила, според индивидуалната преценка на хирурга или анестезиолога, което води до нейната ниска адекватност и ефективност.

Проблемът с все по-нарастващата нерационална употреба на АБС не е нов. Той стои в основата на повишаващата се резистентност на бактериите към наличните АБС, увеличената честота на нежелани лекарствени реакции към тях и икономическата нецелесъобразност на профилактиката и терапията с АБС. Причините за нерационалното използване на АБС могат да бъдат сведени до три основни:

- **Причини от страна на здравната система.** Те са свързани с липсата на установени правила за наблюдение на антибиотичната резистентност и стандартни терапевтични указания за профилактика и лечение, дефицит на антибиотици с доказана ефективност на достъпна цена.
- **Причини от страна на лекарите.** Те са свързани с липсата на достъп до диагностични тестове, недостатъчно задълбочени познания и подготовка във връзка с използването на АБС, както и влиянието на фармацевтичната индустрия;
- **Причини от страна на пациентите.** Те са свързани със социално-битовите, културните и демографските им характеристики, както и с липсата на мотивация да спазват предписаното лечение;

Чрез разработването и въвеждането на ръководни принципи за АХП е възможно значително да се ограничи нерационалната използваемост на АБС. Това от една страна

може да доведе до намаляване риска от появата на нежелани лекарствени реакции и ограничаване нарастването на антибиотичната резистентност, а от друга - до реализирането на значителна икономия на финансови средства. До момента проучванията, изследващи връзката между разработването и въвеждането в практиката на локални ръководни принципи за антибактериална хирургична профилактика (ЛРП за АХП), адекватността на проведената АХП, количествената употреба на АБС и икономическата им ефективност са оскъдни в световен мащаб, а в България на практика липсват.

II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. Постоперативни раневи инфекции и антибактериална хирургична профилактика – исторически преглед на проблема и научни основи за неговото разрешаване

Възникването на идеята за периперативна антибактериална профилактика датира от средата на 40-те години на миналия век. През 1946 г. E. Howes [127] демонстрира, че комбинацията от Sulfamylon/Streptomycin, назначени в момента на масивно контаминиране на хирургични рани, предпазва от инфекция дори и при наличието на травматична увреда на тъканите. Същото антибиотично лечение, приложено три часа по-късно, не е ефективно, ако преди това не е била отстранена травматичната тъкан. През 1957 г. S. Elek и P. Conen [88] потвърждават важното значение на виталността на тъканите на раната. През 1957 г. A. Miles и J. Burke [171] установяват, че съществува времеви интервал между 3 и 5 часа, когато защитата на раната е понижена, а от друга страна, приложените интравенозно антибиотици през този период от време могат да я защитят. През 1961 г. J. Burke [50] доразвива концепцията си за връзката между възникването на ранева инфекция и времето на назначаване на антибактериалното средство с цел тя да бъде предотвратена. Когато попадналите в раната стафилококови бактерии са били повече от 3 часа в нея, назначеният системен антибиотик не предотвратява инфекцията.

Приложението на АБС за АХП само следоперативно е характерен недостатък на всички клинични проучвания, извършени през 50-те години и с това може да бъде обяснен техният неуспех. В началото на 60-те години W. Culbetson [67] и J. Burke [51] демонстрират редовно изолиране на *Staphylococcus aureus* от оперативното поле независимо от използването на рутинна асептична техника. В тази връзка асептичната техника редуцира, но не може да гарантира напълно липсата на бактериалното контаминиране на хирургичната рана. Осъзнаването на системната грешка от прилагането на АБС за АХП следоперативно става сравнително бързо и през 60-те и 70-те години се провеждат многобройни проучвания в различни области на хирургията,

използващи различни експериментални модели за провеждане на АХП. През 1964 г. Н. Bernard и W. Cole [43] публикуват резултати от рандомизирано, проспективно, плацебо-контролирано проучване при операции на гастроинтестиналния тракт. Честотата на хирургичните раневи инфекции е намалена от 27% при плацебо-групата до 8% при групата с периперативна антибактериална профилактика. През 1976 г. Н. Stone [233] провежда проспективно, рандомизирано, двойно-сляпо клинично изпитване за оценка на антибактериалната профилактика при операции на стомах, жлъчка и дебело черво с различни времена на приложение на АБС. Предоперативно приложените АБС намаляват риска от ПРИ при операции на стомах от 22% на 4%, при билиарни операции от 11% на 2%, а при операции върху дебело черво от 16% на 6%. Честотата на възникване на ПРИ при операции с постоперативно приложени АБС не се различава от тази при оперативни интервенции без АХП. През 1983 г. В. Guglielmo et al. [114] обобщават резултатите на проведените до 1982 г. в Англия проучвания, като установяват, че над 150 от тях отговарят на общоприетите критерии за обективност при оценка на ползата от профилактиката. В 80% от разгледаните от авторите изпитвания ползата от АХП за намаляване риска от ПРИ е статистически значима.

През 70-те години на миналия век науката прави напредък по отношение разбиранията за качествения и количествения състав на чревната флора [112, 120]. Това допринася за разработването и въвеждането в клиничната практика на предимно орални схеми за антибактериална подготовка при планови операции на дебелото и правото черво [183, 184].

Успоредно с проучването на факторите, влияещи за развитието на ПРИ, се развива откриването и синтезирането на нови АБС. През 1928 г. А. Флеминг открива пеницилина, а няколко години по-късно E. Chain, Н. Florey и N. Heatley [54] довеждат откритието на Флеминг до клиничната практика. Следващите три десетилетия са период, през които са синтезирани голям брой нови АБС от различни групи – β -лактами, аминогликозиди, амфениколи, тетрациклини, макролиди, линкозамиди, стрептограмини, нитроимидазоли, хинолони. В десетилетията след 60-те години на миналия век до началото на този практически липсват открития на нови групи антибиотици. Разрешените за употреба през този период АБС са от вече съществуващи групи, като се оптимизира ефективността и/или профилът им на безопасност. Едва в началото на настоящия век са синтезирани АБС от групите на оксазолидиноните, липопептидите и мутилините. [81, 200]

Последните две десетилетия са време, през което на база натрупания до момента опит и познания за ПРИ, както и на база установените фармакокинетични и фармакодинамични особености на АБС се разработват съвременните консенсуси за прилагане на АХП. Утвърждава се и фармакоикономическият подход за избор на икономически целесъобразни антибактериални средства.

2. Постоперативни раневи инфекции – определение, значение, класификация и рискови фактори за възникването им

ПРИ са едно от най-често срещаните усложнения при пациентите в хирургичните клиники. Най-често цитираното определение за ПРИ е това на CDC [236], като то разделя инфекциите на три основни подтипа:

А. Повърхностна постоперативна ранева инфекция – това е инфекция, възникнала на мястото на инцизия до 30 дни след операцията, която засяга само кожата и подкожната тъкан и отговаря на поне един от следните критерии:

1. Гнойна секреция от повърхностната инцизия.
2. Микробиологично доказани причинители в асептично взет ранев секрет или проба от тъкан в областта на повърхностната инцизия.
3. Съзнателно отваряне на инцизията от хирург, установен е положителен резултат за микробиологично замърсяване и поне един от следните признаци: болка или чувствителност при допир, локален оток, зачервяване. При отрицателен резултат от микробиологичното изследване на материал от мястото на инцизия този критерий не важи.
4. Диагноза на лекуващия лекар.

В. Дълбока постоперативна ранева инфекция – това е инфекция, възникнала в рамките на 30 до 90 дни след операция, като периодът на наблюдение зависи от вида на хирургичната интервенция. Инфекцията засяга фасцията и мускулната тъкан и отговаря на поне един от следните критерии:

1. Гнойна секреция от дълбочина на среза.

2. Раната се е разтворила спонтанно или се е наложило съзнателно отваряне от хирург, установен е положителен резултат за микробиологично замърсяване и поне един от следните симптоми: температура (над 38°C), локална болка или чувствителност при допир. При отрицателен резултат от микробиологичното изследване на материал от мястото на инцизията този критерий не важи.

3. Наличие на абсцес или други признаци на инфекция, която засяга по-дълбоки тъканни слоеве, които са открити при клиничния преглед, при хистопатологично или радиологично изследване.

С. Инфекция на органи и телесни кухини в областта на операцията - това е инфекция, възникнала в рамките на 30 до 90 дни след операция, като периодът на наблюдение зависи от вида на хирургичната интервенция. Инфекцията засяга органи или телесни кухини (но не и кожа, фасция и мускулна тъкан), отваряни или манипулирани по време на операцията, и отговаря на поне един от следните критерии:

1. Налице е гнойна секреция от дренаж, който има достъп до органа или телесната кухина в областта на операцията.

2. Микробиологично доказани причинители от асептично взет ранев секрет или тъкан от орган, респективно, телесна кухина в областта на операцията.

3. Наличие на абсцес или други признаци за инфекция на органа, респективно, телесната кухина в областта на операцията, открити при клиничен преглед, по време на повторна операция, при хистопатологично или радиологично изследване.

4. Отговаря на поне един критерии за органо/тъканноспецифична инфекция.

По данни на CDC в САЩ през 2010 г. ПРИ са представлявали около 31% от нозокомиалните инфекции, а през 2011 г. около 157500 хирургично болни са развили ПРИ. Тези пациентите са с пет пъти по-голяма вероятност да бъдат повторно хоспитализирани, с 60% по-голяма вероятност да бъдат приети в интензивно отделение, а смъртността при тях е два пъти по-голяма. Според К. В. Kirkland et al. [143] директното икономическо значение на тези инфекции се състои в удължен болничен престой – средно 6,5 дни и допълнителните разходи за лечението им – средно 3 089 \$ за пациент. Сходни клинични и социално-икономически последици от развитието на ПРИ установяват авторите на ретроспективно проучване, проведено през 2014 г и обхващащо над 300 хиляди пациента за периода от януари 2007 г. до декември 2009 г.

[41] При абдоминални хирургични интервенции (жлъчно-чернодробни, колоректални и др.) честотата на постоперативните раневи инфекции е между 10% и 18% [86, 144].

Идентифицирането на рисковите фактори, които се свързват с повишен риск от развитие на ПРИ е съществен момент, включително и за взимането на решение за това дали и как ще се провежда АХП. Различните публикации по темата систематизират и отдиференцират рисковите фактори по различен начин. Според Mangram A. J et al. [162] тези фактори могат да бъдат класифицирани като свързани с пациента и с изпълнението на самата операция. (Таблица 1). D. Buggi [48] пък обособява три групи фактори - свързани с пациента, с операцията и с анестезията. Според R. K. Woods [265] тези фактори пък се разделят на системни и локални. Общо описаните рискови фактори са над 100, поради което някои ръководства [27, 73] приемат приоритетен и критичен подход при тяхното интерпретиране и ги групират по важност за причиняване на следоперативни инфекции. Определени рискови фактори са в основата и на системи за количествена оценка на риска за възникване на ПРИ [68, 118].

Въпреки приетото схващане, че възрастта е основен рисков фактор повишаващ риска от развитие на ПРИ, проведените до момента проучвания не потвърждават еднозначно този факт. Голяма част от тях обхващат малък брой операции, само в една болнична институция и/или проследяват риска при един тип интервенция [62, 75, 172]. Според Scott J.D. et al. [223] и Cheng K. et al. [56] увеличаването на възрастта е независим фактор за по-висок риск от ранна постоперативна ранева инфекция. От друга страна, Kaye K.S. et al. [139] установяват интересна зависимост между риска от възникване на ПРИ в проучване с 144485 хирургични пациенти. Във възрастовата група между 17 и 65 години се установява покачващ се риск от развитие на ПРИ, след което над 65-годишна възраст се наблюдава тенденция на понижаване на риска. Авторите дават няколко възможни обяснения на тази тенденция. На първо място много от възрастните пациенти, макар и здрави, по-рядко се подлагат на тежки операции поради решение на лекуващите лекари. Друго потенциално обяснение е възможното маскиране на симптомите на инфекция при хората над 65 години, а на трето място се посочват чисто генетични фактори, определящи и по-добрата преживяемост на по-възрастните пациенти.

Таблица 1. Характеристики на пациента и операцията, които могат да повлияят риска за развитие на инфекция на хирургичното място.

Пациент	
-	Възраст
-	Статус на хранене
-	Диабет
-	Тютюнопушене
-	Затлъстяване
-	Едновременно съществуващи инфекции на отдалечено място на тялото
-	Колонизация с микроорганизми
-	Променен имунен отговор
-	Продължителност на предоперативния престой
Операция	
-	Продължителност на хирургичното измиване
-	Кожна антисептика
-	Предоперативно бръснене
-	Предоперативна подготовка на кожата
-	Продължителност на операцията
-	Антибиотична профилактика
-	Вентилация на операционната
-	Недостатъчна стерилизация на инструментите
-	Чужд материал в хирургичното място
-	Хирургични дренажи
-	Хирургична техника, включително лоша хемостаза; неуспешно облитериране на мъртво пространство; тъканна травма

На второ място от факторите от страна на пациента за някои типове операции е тежкото протеиново недохранване, свързано с нарушена динамика при зарастване на раната и, съответно, с повишен риск от ПРИ [17, 61, 160, 264]. Ehrenkantz [87] при свое проспективно проучване върху 9108 хоспитализирани болни потвърждава, че придружаващите инфекции на отдалечено място на тялото и диабета са свързани с по-висок риск от ПРИ. Впоследствие Ata [29] потвърждава значението на диабета като

рисков фактор за развитието на постоперативна ранева инфекция. В систематичен анализ на публикувани между 1985 и 2015 г. проучвания Martin E. et al. [163] доказват връзката между диабета, като независим рисков фактор за възникване на ПРИ. Навременното диагностициране на диабета и адекватното коригиране и подържане на нивата на кръвната захар както предоперативно, така и постоперативно води до намаляване на риска от ПРИ. [28] При пациенти с наднормено телесно тегло е установено, че те са изложени на по-голям риск от развитие на ПРИ, като проучвания са направени при операции в областта на колоректалната хирургия, на млечната жлеза, при сърдечносъдови, гинекологични и др. [55, 57, 135, 260] Причините за тази връзка се обясняват с различни фактори: тъканна и ранева хипоксия поради по-слабата васкуларизация на мастната тъкан, намалено тъканно проникване на периперативно приложените АБС, обичайно удълженото оперативно време и по-голямата кръвозагуба, които се наблюдават при такива пациенти, понижен имунен отговор. [135] В допълнение наднорменото телесно тегло е фактор, който не може да бъде повлиян и коригиран в краткосрочен план преди операцията, за разлика от други индивидуални рискови фактори като протеиново недохранване, повишени нива на кръвна захар, наличие на придружаващи инфекции на отдалечено място на тялото.

От хирургична гледна точка съществуват голям брой фактори, компрометиращи виталността на раната. За последната са отговорни добрата хирургична техника [99], осигуряваща анатомичните характеристики на раната, видът на анестезията и добрата интраоперативна реанимация [129, 241], осигуряващи физиологичните характеристики на същата чрез добрата тъканна перфузия и оксигенация. Пряко свързани с хирургичната техника са продължителността на операцията [152] и нуждата от хемотрансфузии [137, 197, 231] – фактори с доказана връзка за нарастването на риска от инфекция. Установено е също така, че постоперативната хипотермия при колоректални операции повишава риска от ПРИ [145, 170]. При хирургичните манипулации, свързани с поставяне на импланти, също се наблюдава по-висок риск от инфекции. [243] Доказано е, че опитът на хирурга има значение за възникването на ранева инфекция [69, 210, 245]. Рисковите фактори, свързани с пред- и следоперативните грижи, могат да се обединят в обща група с рисковите фактори на околната среда. Тяхното съществено значение за развитие на ПРИ се определя от факта, че те представляват фундамента на всяка хирургична дейност – нивото на обща и индивидуална асептика и антисептика. Това са всички предпазни мерки, които се прилагат периперативно с цел намаляване

количеството и вида на екзогенното бактериално контаминиране. Те включват контрол на:

- подготовката и хигиенното поддържане на операционните зали, интензивните отделения и хирургичен стационар.
- предоперативния престой на болния;
- предоперативната подготовка на оперативното поле;
- предоперативната подготовка на оперативния екип;
- престоя в интензивно отделение;
- следоперативните общи грижи за болния и специалните такива за хирургичната рана. [162]

Преки микробиологични доказателства показват значението на следните екзогенни фактори: вземане на предоперативен асептичен душ от болния, начин и време на обезкосмяване на оперативното поле, подготовка на кожата на пациента в операционната, начин и време на антисептична обработка на ръцете на оператора. Тяхната роля за контаминирането на оперативната рана е безспорна и те са фактори доказано повишаващи риска от възникване на ПРИ. Непреки микробиологични доказателства чрез изследване на микробно число във въздуха или чрез използване на изотопи показват възможност за контаминиране на раната по въздуха или посредством допир на оператора с нестерилни повърхности. Това обосновава нуждата от прилагане на ограничителни мерки и средства за предотвратяване или намаляване на това контаминиране. Това са маски, шапки, престилки и покривно бельо, ограничаване броя на хората в операционната зала, използване на стандартна климатична и вентилационна система в операционните зали. Всички те предполагаемо действат за намаляване на контаминирането и затова липсата им е потенциален рисков фактор за развитието на ПРИ. [162] Надзорът върху ПРИ с обратно подаване на подходяща информация на хирурзите е важен компонент от стратегиите за намаляване на риска от ПРИ. Една успешна програма за надзор включва:

- употребата на епидемиологично издържани дефиниции на инфекцията;
- ефективни методи за наблюдение на ПРИ;
- стратифициране нивата на риска от възникване на ПРИ според рисковите фактори;

- въвеждане в практиката на научно обосновани методи за намаляване на риска от възникване на ПРИ, включително профилактика с АБС;
- обучение на персонала в хирургичните отделения за рисковите фактори и начините за намаляване на риска от ПРИ;
- изготвянето на периодични доклади до ръководството на хирургичните екипи и обсъждане на резултатите. [21, 162]

Значението на микробната флора, нормално присъстваща в зоната на оперативното поле, за възникването на ПРИ е добре известна от десетилетия. В тази връзка една широко приета схема за класифициране на оперативните интервенции според степента на микробно замърсяване е разработена още през 60-те години на миналия век от Berard F. [40] за „Националния изследователски съвет” (NRC/NAS). През 1982 г. тя е модифицирана от CDC [236] в съвременният ѝ вариант. При тази схема един член на хирургичния екип класифицира операцията при нейното завършване. Поради лесната ѝ употреба и широка достъпност тази класификация се използва за определяне на риска от ПРИ. Според нея хирургичните интервенции се разделят на:

- Чисти са неинфектираните операции, при които няма възпаление и няма отваряне на орофарингеалния, гастроинтестиналния, урогениталния или дихателния тракт. Чистите хирургични рани са първично затворени и ако е необходим дренаж, той е затворен. Оперативните инцизионни рани, които последват непроникваща (тъпа) травма, следва да бъдат включени в тази категория, ако отговарят на споменатите критерии.
- Чисти-контаминирани са хирургичните процедури, при които има проникване в гастроинтестиналния, урогениталния или дихателния тракт при контролирани условия и без необичайно микробно замърсяване. Операциите, касаещи жлъчния тракт, апендикса, влагалището и орофаринкса, се включват в тази категория, при условие, че не се установяват данни за инфекция или грубо нарушение на техниката.
- Контаминирани са отворените, пресните (< 4 часа) и случайните рани. Към тази група спадат операции с големи нарушения в стерилната техника (например, отворен кардиален масаж) или при излив от кух коремен орган на голямо количество съдържимо. В тази категория се включват инцизии, при

които се среща остро, негноено възпаление, включително некротична тъкан без данни за гноен дренаж (суха гангрена).

- Септични или мръсни са старите травматични рани със задържана девитализирана тъкан и тези, които включват съществуваща клинична инфекция или перфорирани вътрешни органи. Тази дефиниция предполага, че микроорганизмите, причиняващи постоперативна инфекция, са били налични в оперативното поле преди операцията.

На база описаната класификация на хирургичните интервенции има редица проучвания за изчисление на риска от възникване на ПРИ при изброените видове операции. Този риск варира при различните автори. В публикация от 1980 г. P. Stuse и R. Foord [66] съобщават резултатите от проучване обхващащо 62939 оперативни намеси. Нивото на ранева инфекция за чисти операции е 1,5%, за чисти-контаминирани е 7,7%, за контаминирани е 15,2% а за мръсни – 40%. В началото на 90-те години R. Platt et al. [199] провеждат еднократна профилактика с Cefonicid при херниопластики и операции на гърдата, комбинират получените резултати и получават статистически значима разлика в снижението на следоперативния сепсис. За херниопластиките то е от 4,2% на 2,3%, а за операциите на гърдата - от 12,6% на 6,6%. Въз основа на получените данни авторите препоръчват антибактериална профилактика на всички болни и при двата вида операции. Описаното проучване има редица слабости, които поставят под съмнение получените резултати – малък брой на извадката, по-свободна дефиниция за ранева инфекция, обхващаща както големи (т.е., с формиране на абсцес и гноетечение), така и малки (зачервяване на раната или на ръбовете) септични усложнения, нееднородност във вида на хирургичните процедури. [93] Независимо от посочените слабости, публикацията на R.Platt et al. [199] е важна, защото повдига въпроса доколко реални са публикуваните данни за честотата на раневата инфекция при чистите операции. Редица други проучвания, [31, 46, 89], също оспорват съобщените от P. Stuse и R. Foord през 1980 г. [66] 1,5%. Данните в тях изтеглят границите за риска от възникване на ПРИ при чистите операции в областта 5-10%. E. Taylor et al. [83] дори съобщават за операции на ингвинална херния с честота на ПРИ 8,9% без АХП и 3,9% снижение на големите раневи усложнения (абсцес и гноетечение) след профилактика. Въпреки това, в съвременните ръководства е налице общоприето становище, че АХП не би трябвало да се прилага при чисти операции от планов порядък поради очакваното минимално

снижение на риска от развитие на ПРИ. [27, 103, 224, 238] Изключение правят случаите, когато се касае за операции с поставяне на импланти, както и операции, при които се очаква, че възникването на ПРИ би имало тежки, животозастрашаващи последствия за пациентите поради наличието на допълнителни рискови фактори. При голям брой болни с чисти операции множество фактори водят до повишен риск от развитие на ПРИ. Това се потвърждава и от публикацията на E. M. Ferraz [98]. Тези пациенти не могат да бъдат обхванати и разграничени като такива единствено чрез класификацията на операциите на чисти, чисти-контаминирани, контаминирани и мръсни. Оказва се, че оценката за развитието на ПРИ само според степента на микробно замърсяване на базата на класификацията на Berard F. [40] и модифицирана от CDC [236] не е удачна. Налага се да се потърсят други модели за определяне на риска от възникване на септични усложнения, а оттам и на необходимостта от провеждане на АХП. Два такива модела са проектите SENIC (Study of the Efficacy of Nosocomial Infection Control) и NNIS (National Nosocomial Infection Surveillance). При оценката на риска от ПРИ те включват и други показатели и доказват, че дори в категорията на чистите рани рискът от ПРИ варира според рисковата категория от 1.1% до 15.8% (SENIC) и от 1.0% до 5.4% (NNIS). [68, 118]

Данните по отношение на 10 фактора, събрани в проекта SENIC, са били анализирани и моделирани чрез използване на логистична регресия, за да се разработи един прост събирателен индекс (показател) за риска от развитие на ПРИ. Установено е, че четири от тях са независимо свързани с риска от възникване на ПРИ: (1) коремна операция, (2) операция, продължаваща >2 часа, (3) хирургично място с класификация на операцията или като контаминирана, или като мръсна/инфектирана и (4) операция, извършвана на пациент с ≥ 3 диагнози при изписването. Всеки от тези фактори е с еднакво значение и допринася една точка при наличието му, така че стойностите на рисковия индекс варират от 0 до 4. Чрез използването на тези фактори индексът на SENIC определя риска от развитие на ПРИ два пъти по-добре от традиционната схема за класифициране на оперативната интервенция. Вероятността за развитие на следоперативна ранева инфекция при 0 SENIC фактора е 1%, при 1 SENIC фактор е 3,6%, при 2 SENIC фактора е 8,9%, при 3 SENIC фактора е 17,2% и при 4 SENIC фактора - 26,7%. [118]

Рисковият индекс на NNIS е специфичен според операцията и прилаган за проспективно събрани данни от надзора. Стойностите на индекса варират от 0 до 3

точки и се определят от три независими фактора с еднакво значение. Наличието на всеки от тях се оценява с една точка: (1) Класификация за физическия статус ≥ 3 на Американското дружество на анестезиолозите (Physical Status Classification of the American Society of Anesthesiologists (ASA)) (Таблица 2), (2) контаминирана или мръсна/инфектирана оценка за операцията и (3) продължителност на операцията $>T$ часа, където T е приблизителната 75-та персентила на продължителността на извършваната специфична операция. [68] Оценката според ASA замества диагнозите при изписването при рисковия индекс на SENIC и има преимуществото, че е лесно достъпен в медицинската документация на пациента. За разлика от постоянната 2-часова разделителна точка (2-часовата константа) за продължителност на операцията, специфичните за различните операции разделителни точки, използвани в рисковия индекс на NNIS, увеличават неговата разграничаваща възможност, сравнено с индекса на SENIC.

Таблица 2. Класификация на физическия статус според ASA. [23]

Код	Предоперативен физически статус на пациента
1	Нормално здрав пациент
2	Пациент с леко системно заболяване
3	Пациент с тежко системно заболяване, което не го инвалидизира
4	Пациент с тежко системно заболяване, което е постоянна заплаха за живота
5	Умиращ пациент, който не се очаква да преживее без операция
6	Пациент в мозъчна смърт, чийто органи са експлантирани с донорска цел.

3. Съвременна антибактериална хирургична профилактика – дефиниция и основни принципи.

Антибактериалната хирургична профилактика е метод с доказана ефективност за намаляване на риска от развитие на ПРИ, без да замества останалите компоненти на

добрата хирургична практика. В зависимост от началото и продължителността на приложение на АБС в хирургичната практика се обособяват:

- Профилактично приложение – АБС се прилагат периперативно, преди да е налична контаминация на тъканите или телесните течности с патогенни микроорганизми. Най-често се касае за еднократно дозиране на съответния антибиотик. При обективна необходимост може да се приложи и втора доза по време на операцията, но продължителността на профилактичното приложение е максимум 24 часа.
- Презумптивно приложение – АБС се прилагат периперативно, когато е налице повишена вероятност от контаминация на тъканите или телесните течности с патогенни микроорганизми. В случая антибактериалната профилактика продължава обичайно между 24 и 72 часа.
- Терапевтично приложение – АБС се прилагат при доказана инфекция с цел ерадикация на бактериите. Терапията обикновено продължава повече от 72 часа. [5]

Профилактичното приложение на АБС, базирано единствено на разработената от Berard F. [40] за NRC/NAS и модифицирана през 1982 г. от CDC [236] класификация на операциите като чисти, чисти-контаминирани, контаминирани и мръсни, е оправдано само в случаите на чисти-контаминирани и контаминирани операции. Съвременните ръководства за АХП [27, 224, 238] посочват, че липсват убедителни данни за обективна полза от профилактично приложение на АБС при чисти операции (изключение правят чисти операции с поставяне на импланти). При операции, класифицирани като мръсни, пациентите често получават предоперативно АБС, с терапевтична цел, за установени вече инфекции и затова при тях не може да се говори за профилактично приложение. При преценката на необходимостта от провеждане на АХП съвременните ръководства оценяват факта, че базиран единствено на тази класификация, рискът от развитие на ПРИ не може да се оцени достатъчно точно. В тази връзка в част от консенсусите разработилите ги автори взимат под внимание вида на оперативната интервенция, но възприемат също приоритетен и критичен подход при интерпретирането на разгледаните вече рискови фактори и ги оценяват по степен на важност за причиняване на следоперативни раневи инфекции. [46, 252] По този начин в преобладаващата част от публикуваните ръководства се формира първият и основен

подход на АХП - необходимостта от прилагане на АБС. Използват се несъществено различаващи се степени на доказателственост за аргументиране провеждането на АХП. [27, 76, 103, 162, 224, 238] Във всички актуални към момента международни и национални ръководства, както и в публикации по темата присъстват още няколко основни принципи при провеждането на АХП: избор на АБС, начин на приложение, време на приложение, доза, дозов режим и продължителност на профилактиката. [27, 46, 76, 96, 103, 162, 224, 238, 252]

Няма универсално АБС или комбинация, което (която) да осигури ефективна профилактика при всички видове операции. Според S. Gorbach et al. [110] идеалният антибиотик би трябвало да отговаря на следните критерии:

- да предпазва от ПРИ;
- да предпазва от следоперативна смъртност в резултат на ПРИ;
- да няма нежелани ефекти върху пациента;
- да няма нежелани ефекти върху микробната флора на пациента и болницата;
- да намалява продължителността и разходите за хирургично лечение.

За да може избраното АБС да се доближи максимално до тези критерии, трябва да се спазват няколко основни принципа:

- АХП трябва да се прилага за всички операции, при които е доказано, че намалява нивата на ПРИ на базата на данни с висока степен на доказателственост – мета-анализи, рандомизирани клинични проучвания, както и за операции, след които една повърхностна, дълбока или органна (пространствена) ПРИ би представлявала тежко усложнение.
- АБС използвано за провеждане на АХП трябва да е с бактерицидно действие, със спектър *in vitro*, който покрива най-вероятните интраоперативни причинители за операцията, както и да притежава добър профил на безопасност.
- Времето на инфузията и началната доза на АБС трябва да бъдат избрани така, че когато се инцизира кожата, в кръвната плазма и тъканите да се е установила бактерицидна концентрация от лекарството.
- Терапевтични нива на АБС както в кръвната плазма, така и в тъканите трябва да се поддържат по време на цялата операция и до няколко часа след края ѝ.

- Избраното АБС трябва да се прилага възможно най-кратко време, за да се минимизира рискът от възникване на нежелани лекарствени реакции, развитие на резистентни микроорганизми и да се постигне икономическа ефективност.
- АБС трябва да бъде икономически целесъобразно подбрано.

Изборът на дадена схема за периперативна профилактика зависи от много фактори. В съображение влизат спектърът на действие, фармакокинетиката, режимът на дозиране, рискът от възникване на нежелани лекарствени реакции и лекарствени взаимодействия, както и стойността на АБС. [2, 27] Те определят клиничната ефективност, профила на безопасност и икономическата целесъобразност на избрания режим за профилактика.

Микробиологични изследвания установяват наличието в оперативното поле на целия спектър от нормални обитатели на кожата и лигавиците на храносмилателния, билиарния, урогениталния и дихателния тракт по време на съответните видове оперативни намеси. При вече установена интра- или следоперативна инфекция специално изискани микробиологични изследвания обаче показват, че за нейното развитие при дадена операция са отговорни само някои от бактериите включващи се в състава на нормалната микрофлора за съответното оперативно поле. Следователно, спектърът на избраното за профилактика АБС трябва да покрива тези микроорганизми, които най-често причиняват ранева инфекция, а не всички възможни патогени. [27, 103] Така например, при чисти коремни операции без отваряне на кух орган и показание за провеждане на АХП е необходимо покритие само на Gram(+) кожна флора и то главно на *Staph. aureus* и *Staph. epidermidis*. При операции с проникване през лигавицата на кух коремен орган се налага покритие и срещу ендогенната флора. Най-често това са Gram(-) аеробни пръчици от сем. *Enterobacteriaceae*, главно *E. coli* и Gram(-) анаеробни пръчици от вида *Bacteroides*, главно *B. fragilis*. Доказано е също така, че подчертаната вирулентност на *Bacteroides spp.* спрямо останалите анаероби се обуславя от едновременното присъствие на Gram(-) аеробни пръчици, които потискат фагоцитозата от страна на неутрофилите и макрофагите в мястото на инокулация. Така инфекциите, включващи анаеробна и аеробна флора, са не само смесени, но и взаимно потенциращи се [212, 215]. Ето защо при операции върху храносмилателния тракт АХП трябва да бъде насочена срещу най-често срещаната смесена аеробна-анаеробна флора [27, 103, 224].

Установено е, че ендогенната инвазия и микробното число са двата фактора за възникване на ранева инфекция [131, 162]. Критичният праг за възникване на ранева инфекция е 10^5 - 10^6 бактерии в грам тъкан. При съвременното ниво на асептика и антисептика екзогенната инвазия за възникването на следоперативни инфекции е ограничена и най-често е свързана с носителство на патоген от персонал, работещ в операционната зала, където той го разпространява по въздушно-капков път. [162] Следователно, за определяне на спектъра на АБС е необходим непрекъснат микробиологичен мониторинг на раневата флора успоредно със строг епидемиологичен контрол на хирургичната обстановка.

Цефалоспорините са най-широко прилаганите АБС за АХП. [27, 103, 224, 238] Причините за това са тяхната добра активност и бактерициден ефект към по-голяма част от патогените, свързани с ПРИ при повечето чисти и чисти-контаминирани операции [224], доброто им тъканно разпределение основно в екстрацелуларния компартимент, където се намират най-често причинителите на хирургичната инфекция [74] и добрият профил на безопасност на тази група антибиотици, като обикновено нежеланите лекарствени реакции са редки, леки или умерено тежки, в повечето случаи обратими след спиране на лекарството. [196, 204] Представители на АБС от групата на цефалоспорините имат предимства по отношение на спектър на действие, фармакокинетични особености, но и недостатъци, свързани с наблюдаваните нежелани лекарствени реакции. По отношение на спектъра на действие представителите на първо поколение цефалоспорини имат значителна активност спрямо Gram(+) коки и умерен ефект спрямо Gram(+) пръчици и Gram(-) бактерии, непродуциращи бета-лактамаза. Цефалоспорините от второ поколение се характеризират с разширен спектър спрямо Gram(-) бактерии поради повишена устойчивост спрямо бета-лактамази, но активността им срещу Gram(+) коки и пръчици е по-ниска от тази на първо поколение. При цефалоспорините от трето поколение се наблюдава висока устойчивост срещу бета-лактамазите, продуцирани от Gram(-) бактерии, но за сметка на това те не са така ефективни спрямо Gram(+) бактерии. Четвърто поколение цефалоспорини, попадащи в групата на резервните антибиотици, се характеризират с висока активност спрямо Gram(-) микроорганизми, подобна на тази при трето поколение цефалоспорини, както и с висока ефективност спрямо Gram(+), подобно на цефалоспорините от първо поколение. [10] Фармакокинетично Ceftriaxon се характеризира с дълго терминалното време на полуживот, както и със значителна жлъчна екскреция. [59] Privitera et al.

съобщават за висок процент свръх растеж на *Clostridium difficile*, дори и при еднократна апликация на 3-то поколение цефалоспорини с висока билиарна екскреция (например, Cefoperazon, Ceftriaxon). [202] Cefazolin е най-широко проученият за целите на АХП цефалоспорин с доказана ефективност, притежаващ нужните фармакокинетични характеристики, добър профил на безопасност и икономическа целесъобразност. Въпреки съобщенията за повишени нива на резистентни бета-лактамаза продуциращи *Staph. aureus* към Cefazolin [27], данните не са еднозначни и преобладава становището изборът да бъде върху АБС с максимално най-ограниченият, но ефективен спектър на действие. Само така може да се сведе до минимум рискът от промяна в естествената микрофлора както на пациента, така и на вътреболничната среда, изразяващ се в свръхрастеж на опортюристични бактерии и гъби и развитие на полирезистентни щамове. Докато няма убедителни данни, 2-ро и 3-то поколение цефалоспорини трябва да бъдат съхранени за специфични показания (по отношение на спектъра на действие и фармакокинетичните им характеристики), а рутинно за хирургична профилактика да се използват цефалоспорини 1-во поколение самостоятелно или в комбинация с Metronidazole при нужда от анаеробно покритие. Това е препоръка заложена в актуалните ръководства [27, 103, 224, 238, 252]. Като алтернатива на комбинацията между цефалоспорини от 1-во поколение и Metronidazole при смесена аеробна-анаеробна инфекция могат да се използват протектирани с бета-лактамазни инхибитори пеницилини (например, Co-Amoxiclav). Неоправдано широкия спектър и икономическата им нецелесъобразност прави неприемливо използването на тези АБС като лекарства на първи избор в голяма част от случаите на АХП.

Когато има данни за алергия към бета-лактамни антибиотици, а се налага провеждане на АХП, е необходимо замяна на обичайните схеми, включващи цефалоспорини или протектирани пеницилини с АБС от други групи. Установено е, че сериозен риск представлява IgE-медираната алергична реакция, която най-често се проявява с хипотония, оток на ларинкса и хрипове, ангиоедем и уртикария. Съществува алергия само към цефалоспорини, която е с честота между 1% и 3%. Честотата на кръстосана алергия между пеницилини и цефалоспорини е ниска, като рискът за възникването ѝ е по-висок при първо поколение и по-малък при второ и трето поколение цефалоспорини. [196] В тези случаи се препоръчва приложението на Clindamycin. Той има добра активност спрямо Gram(+) и анаеробни микроорганизми и се прилага самостоятелно или в комбинация с АБС, осигуряващо покритие и спрямо

Gram(-) микроорганизми. [27, 46, 76] Рутинното използване на Vancomycin не се препоръчва и е необходимо той да бъде съхранен за метицилин-резистентни Staph. aureus (MRSA) и Staph. epidermidis (MRSE). [27, 162] Vancomycin не е подходящ за рутинно приложение и поради възможността от развитие на т.нар. „red men syndrome”. [189]

Аминогликозидите имат добра ефективност спрямо Gram(-) микроорганизми, но са с доказана ото- и нефротоксичност, което ги прави показани за АХП само по изключение. [189] В допълнение, при рутинно интравенозно приложение вследствие на бързата им резорбция в кръвното русло те могат да предизвикат нервно-мускулен блок. Последният се проявява на ниво нервно-мускулен синапс чрез подтискане освобождаването на ацетилхолин. [121] В литературата има описани случаи на удължена нервно-мускулна блокада след периперативно приложение на аминогликозиди. [198] Като се има предвид аминогликозидната фармакокинетика (натрупване в екстрацелуларния компартимент) и фармакодинамика (инхибиране на белтъчния синтез на бактериите и дълъг постантибиотичен ефект), интравенозното им прилагане в еднократна денонощна доза осигурява следните предимства: достигане на плазмена концентрация 7-8 пъти над минималната инхибираща концентрация (MIC₉₀), което гарантира постигане на ефективност на действието им, осигурява активност и при серумни нива под MIC₉₀ при минимален риск от ото- и нефротоксичност. Такъв подход при употребата на аминогликозидите ги прави подходящи терапевтични алтернативи за сериозни по тежест раневи инфекции, но не и като АБС на първи избор за АХП. [165] При нужда от Gram(-) покритие флуорхинолоните също могат да се използват в случай на алергия към бета-лактами. Като проблем при тези АБС с широк спектър, подходящи за лечение на тежки инфекции, може да се отбележи бързо нарастващата резистентност на E. coli към Ciprofloxacin и дори Levofloxacin, която за района на югоизточна Европа надхвърля 35% [95]. По тази причина ограничаване на употребата им за АХП е разумно. Обобщено всички изброени алтернативи не са равностойни на цефалоспорините по един или друг от изброените по-горе критерии за рационален избор на АБС и трябва да се използват само като резервни варианти.

От клинично-фармакологична гледна точка решаващо за ефективността на АХП е достигането на бактерицидна концентрация на АБС в плазмата и прицелните тъкани, непосредствено преди инцизията. Следователно, общите закономерности на фармакокинетиката на лекарствата са научна основа за определяне на подходящата

схема за профилактика. Плазмената концентрация на АБС, динамиката ѝ във времето, достигането на АБС до прицелните органи и продължителността на действието му при съответна доза зависят от пътя на въвеждане на лекарството, обема му на разпределение, свързването му с плазмените протеини, плазменият му клирънс и терминалното време на полуживот на АБС. [150] За повечето режими е важно достигане на антибактериална концентрация над MIC_{90} спрямо предполагаемия патоген/и и поддържането ѝ за определен период от време в оперативното място по време и след операцията. Поддържането на плазмени концентрации над MIC_{90} е от решаващо значение за най-често използваните за профилактика бета-лактамни антибиотици, чиито ефект е зависим от времето (time dependent killing), тъй като постантибиотичният им ефект (ПАЕ) е ограничен и отстъпва на ПАЕ на аминогликозидите и този на флуорохинолоните. [165]

При провеждане на АХП пътят на въвеждане на АБС може да е различен, но съществува съгласие, че интравенозното приложение се предпочита поради възможността за постигане за кратко време на надеждни и предвидими плазмени и тъканни концентрации. Поради тази причина в съвременната АХП всички останали пътища за приложение на АБС имат само историческо значение или допълваща роля. Абсорбцията при пероралното и интрамускулното приложение се характеризира с индивидуална вариабилност. [27, 103] Пероралното приложение на АБС за АХП най-често се използва за вътрелуменно чревно деконтаминиране на болни, подготвяни за планови колоректални операции. Това изисква в деня преди операцията перорално приемане от болните на комбинация от трудно резорбируеми АБС със спектър спрямо аеробни и анаеробни микроорганизми. В други случаи се касае за комбинации от трудно резорбируеми АБС с такива с перорална абсорбция. За осигуряване на адекватни вътрелуменни и серумни нива от момента на началния перорален прием до момента на началния оперативен разрез са необходими две предварителни условия. Първото е много добро предварително почистване на чревния тракт, което е неосъществимо при илеусни прояви. Второто условие е стриктно вземане на АБС в точно определени часове до началния час на операцията, което предполага педантично спазване на часовете както от болния, така и от оперативния екип. Въпреки посочените недостатъци пероралната профилактика до края на миналия век е широко употребяван метод за профилактика при планови колоректални операции от редица северноамерикански автори. [183, 184]

Друг описан път на въвеждане на АБС е ректалният. А. McLean et al. [166] и Barker E. M. [33] съобщават за добра ректална абсорбция на Metronidazole. Per rectum последния се е прилагал като част от комбинирана предоперативна профилактика при колоректални операции. Този път на въвеждане е имал своето място, тъй като е бил икономически целесъобразен, но се характеризира с бавна, непълна и вариабилна абсорбция. [251]

Описана е и локална антибактериална профилактика, като в самата оперативна рана това става чрез:

- предварително инфилтриране с антибактериален разтвор на подкожната и мускулната тъкан в мястото на инцизията;
- промиване с антибиотичен разтвор;
- поръсване с „нерезорбируема” антибиотична прах на хирургичната рана
- приложение на мехлеми, пасти, гранули непосредствено преди затварянето на инцизията. [191, 253].

Основният недостатък на този начин на провеждане на АХП е, че при него АБС обикновено се прилага след извършване на инцизията. Локалната АХП е нецелесъобразна и поради:

- несигурност и неконтролируемост на абсорбцията на АБС;
- невъзможност за проникване в дълбоките тъканни слоеве;
- трудно изгранулиране и епителизиране на раната
- изразено развитие на резистентност на микроорганизмите;
- често сенсibiliзиране на организма с развитие на алергични реакции към съответния локален антибиотик. [9]

Първостепенно значение за постигане на бактерицидна антибиотична концентрация в кръвната плазма и оперативното място непосредствено преди инцизията има началото на приложение на АБС. Още в работите на А. Miles и J. Burke [171] и J. Burke [50] се отдава фундаменталната роля на началния 3-часов критичен период за възникване на ПРИ и на времето на въвеждане на АБС за нейното предотвратяване. През 1992 г. D. Classen et al. [64] провеждат проспективно проучване върху 2847 пациенти и потвърждават зависимостта между риска от възникване на ПРИ

и момента на започване на АХП. Резултатите от проучването показват, че най-рядко (0,6%) настъпва ранева инфекция при прилагане на АБС 0-2 часа предоперативно, на второ място по ефективност (1,4%) е профилактиката с начало на апликация 2-3 часа след началото на операцията, високо ниво на ПРИ се установява при приложение на АБС след 3-тия час от началото на операцията (3,3%), а най-висок е риска ако то е приложено между 2 и 24 часа предоперативно (3,8%). В проучванията от последното десетилетие не се стига до единно заключение относно най-удачното време за започване на инфузията на АБС. Проучване на van Kasteren M. E. et al. [249], без да доказва наличието на статистически значима разлика, показва най-нисък риск от развитие на ПРИ в групата, когато АБС е приложено в рамките на 30 минути преди инцизията. Същото е и заключението на Steinberg J. P. et al. след провеждане на голямо проспективно проучване върху 4472 пациенти. [230] Начало на инфузията на АБС в рамките на 30 минути преди инцизията е стандарт, заложен и в повечето европейски ръководства за АХП. [103, 218, 224] За разлика от тях, в повечето американски консенсуси за АХП този времеви интервал е разширен. Според тях е удачно приложението на АБС да започне в рамките на до 60 минути преди началото на операцията [27, 46, 76]. Този по-широк времеви интервал се потвърждава от проучване, направено от Garey K. W. et al. [105] с Vancomycin, а Weber W. P. et al. препоръчват като оптимално време за начало на инфузията между 30-тата и 60-тата минута преди инцизията. Приложението на АБС преди 30-тата минута според тях е свързано с по-висок риск от развитие на ПРИ. [247] Началото на апликацията на някои от използваните за АХП антибиотици трябва да бъде съобразено и със скоростта на инфузията. При Vancomycin, например, тя е ограничена с цел да се минимизира рискът от развитие на споменатия „red man syndrome”. Патолофизиологично той се дължи на не-IgE-медирана алергична реакция с дегранулация на мастоцитите и освобождаване на хистамин, а клинично се проявява със зачервяване, еритематозен обрив, главоболие, по-рядко с хипотония, ангиоедем и кардиотоксичност. Установено е, че рискът от проявата на тази нежелана реакция намалява при увеличаване на времето на инфузия. В тази връзка е препоръчително инфузията да се извършва за минимум един час, а според някои автори - дори за два часа. [229] Приложението на Metronidazole, високи дози Ceftriaxon (над 50мг/кг), флуорохинолони също се препоръчва да става в бавна инфузия в рамките на около един час. Фактът, че тези АБС имат по-дълго терминалното време на полуживот позволява по-ранното започване на инфузията, без да компрометира

поддържането на плазмени и тъканни концентрации над MIC_{90} за съответния причинител по време на операцията.

На база тъканни нива, постигнати със стандартна терапевтична доза при пациенти без промени в бъбречната и чернодробната функция, приблизителното терминално време на полуживот на лекарството и познаване на стойностите на MIC_{90} за очакваните патогени повечето съвременни ръководства за АХП приемат, че еднократна доза АБС, равна на стандартната терапевтична доза, е достатъчна за адекватното провеждане на АХП. [224, 238] Счита се, че терапевтична доза от 2 g. Cefazolin следва да бъде прилагана на възрастни пациенти. [45, 91] Използването на стандартизирани терапевтични дози, които не са базирани на телесното тегло се приема от повечето ръководства за ефективен, безопасен и удобен начин за дозиране, чрез който се избягват грешки [46, 224, 238]. Според данни на Световната здравна организация (СЗО) през 2014 г. в света е имало над 1,9 млрд. хора с наднормено тегло, от които 600 млн. с различна степен на затлъстяване. [259] Въпреки наличието на сравнително малко проучвания, касаещи дозирането на АБС при пациенти с наднормено тегло [124, 190], някои автори обаче отчитат значението на наднорменото тегло като рисков фактор за възникване на ПРИ и като състояние, при което фармакокинетиката на лекарствата се променя. Въз основа на това предлагат дозата на АБС да бъде адаптирана и повишена спрямо телесното тегло и/или индекса на телесната маса [46, 103].

Въпреки големия брой проучвания свързани с провеждането на АХП, до края на миналия век много малко публикации разглеждат въпроса за връзката между честотата на ПРИ и плазмената концентрация на АБС по време и след края на оперативната интервенция. Публикация на Zelenitsky S. A. et al. [270] от 2002 г. показва, че плазмената концентрация на Gentamicin в момента на затваряне на оперативната рана е независим фактор, който повишава риска от развитие на ПРИ след колоректална операция. Спадането на тази концентрация под 0,5 мг/л се свързва с 80% риск от развитие на ПРИ. Голямо проспективно изследване на Steinberg J. P. et al. [230] установява, че прилагането на втора доза от АБС по време на операция с голяма продължителност значително намалява риска от възникване на инфекция. В тази връзка повечето съвременни ръководства приемат, че за краткодействащите антибиотици интраоперативно приложение на допълнителни дози от АБС се препоръчва при операции с голяма продължителност (над 4 часа или с времетраене, надхвърлящо два пъти терминалното време на полуживот на АБС). [46, 76, 224] Значителната

кръвозагуба (над 1500 мл) и вливанията на водно-солеви разтвори (над 15 мл/кг) са фактори, които могат да доведат до понижаване на концентрацията на АБС и, съответно, до състояния, при които се препоръчва интраоперативно прилагане на втора доза от антибиотика. [22, 46, 103]

Едни от най-често наблюдаваните грешки при провеждане на АХП са свързани с нейната продължителност. В зависимост от произхода на контаминиращите бактерии рискът от инфектиране е екзогенен и ендогенен. В коремната хирургия при операции върху гастроинтестиналния тракт екзогенният риск от инфекция започва от момента на кожния разрез и продължава през цялата операция до момента на затваряне на оперативната рана. Ендогенният риск започва от отварянето на кухия коремен орган и продължава до затварянето му. От клинично-фармакологична гледна точка при АХП е необходимо да бъде подбран такъв режим на дозиране на АБС, който да покрива само времетраенето с висок риск от бактериално контаминиране. В последните десетилетия голям брой клинични проучвания в тази област показват, че многократното приложение на АБС след приключване на операцията няма предимства спрямо профилактиката с еднократна доза [36, 73, 101, 213, 232]. Тези непрекъснато натрупващи се доказателства за липса на разлика в ефективността на еднократното приложение в сравнение с многократното такова оформят становището за използване на възможно най-краткотрайния ефективен курс на АХП с еднократна доза от АБС и само при нужда – приложението на втора, трета и т.н. доза, но за не повече от 24 часа. Консенсус за прилагане на такъв подход съществува при планови операции върху гастроинтестиналния тракт, ортопедични, акушеро-гинекологични и други операции в много ръководства за АХП [22, 46, 224, 238]. Спорна остава приложимостта му единствено при сърдечни операции [119]. С изключение на тях при останалите операции няма никакво основание за удължаване на АХП с цел покриване периода на престой на централни венозни пътища, дренажи, катетри и други до момента на тяхното отстраняване. [76] Необоснованото и ненужно многократно приложение на АБС след приключване на операцията води до повишен риск от развитие на резистентни микроорганизми, нежелани лекарствени реакции и е икономически нецелесъобразно [45, 119, 232].

4. Специфични особености на съвременната антибактериална хирургична профилактика при някои операции в областта на общата хирургия

4.1. Колоректални операции

Дебелото черво е най-големият резервоар в човешкото тяло на облигатни и факултативни аеробни и анаеробни бактерии. Микрофлората на гастроинтестиналния тракт съдържа над 400 вида бактерии. В преобладаващата си част те се изолират в аспири от дебелочревното съдържимо и формират от 20 до 30% от фекалната маса. Приблизителната концентрация на бактериални клетки в дебелочревното съдържимо е между 10^{10} - 10^{11} на грам фекално съдържимо, като съотношението аероби:анаероби е приблизително 1:1000 микроорганизма. Най-често изолираните аероби са от вида *E. coli*, а представители на родовете *Bacteroides*, *Enterococcus* и *Clostridia* са най-често откриваните анаероби. [109]

В редица проучвания е установено, че рискът от възникване на ПРИ при колоректални операции се повлиява от наличието на фактори като: вида на операцията и нейната продължителност, периоперативната хемотрансфузия, нарушената имунна защита, старческата възраст, наднормената телесна маса, хипоалбуминемията, хипотермията, хипергликемията и др. [28, 108, 125, 132, 146, 234]

Според данните от обобщения доклад за периода 2006-2008 г. на Националната мрежа за здравеопазване и безопасност (NHSN) [85] честотата на ПРИ при операции на дебело черво е съответно, 3,99%, 5,59%, 7,06% и 9,47% за категории с 0, 1, 2 или 3 рискови фактора според системата на NNIS [68]. При операции върху ректум честотата на ПРИ е съответно 3,47% за рискова категория 0, 7,99% за обединени категории 1 и 2, и 26,67% за категория 3. В рамките на проспективни клинични проучвания са установени и по-високи честоти на ПРИ. Например при сравняване на Ertapenem и Cefotetan, Itani K.M. et al. [132] съобщават за честота на ПРИ, съответно – 17,1% и 26,2%, макар в анализ на това проучване Sexton D. J. [225] да посочва като възможни причини за високата честота на ПРИ включването на голям брой пациенти с наднормено тегло, неправилно приложение на АБС и др. Според Glenny A. M, Song F, et al. инфекциозни усложнения след колоректални операции се наблюдават в около 40%

от пациентите, при които не е проведена АХП и в около 11% при тези с проведена такава. [108] Направеният от Nelson R. L. et al. [179] анализ на 182 проучвания с над 30000 включени пациенти категорично потвърждава статистическата значимост на понижаването на честотата на ПРИ в случаите, когато е прилагана АХП, спрямо случаите, в които е прилагано плацебо (relative risk (RR)=0.30, 95% доверителен интервал (CI) 0.22-0.41).

Изброените дотук факти са основата за формиране на основните принципи на провеждане на АХП при колоректални операции, тъй като при такива оперативни интервенции нарушаването на целостта на дебелочревната лигавица и излив на съдържимото в околните тъкани или оперативната рана, при липсата на превантивни мерки за профилактика на ПРИ, води до развитието на следоперативни септични усложнения в голям процент от случаите. В различните ръководства съществува пълно съгласие за задължителното провеждане на АХП, с най-високо ниво на препоръчителност, което се основава на данни от метаанализи или систематични обзори на рандомизирани клинични проучвания. [224] За преобладаващата част от подходите за провеждането на АХП при колоректални операции като: време на приложение, начална доза, дозов режим, продължителност на профилактиката разработените консенсуси приемат, че са валидни общите принципи на АХП. [22, 45, 46, 103, 252] Налице са определени различия, отнасящи се главно до избор на АБС и пътя му на въвеждане.

Пероралната антибактериална профилактика продължава да е прилаган подход при планови колоректални операции в Северна Америка. Тя се прилага задължително в комбинация с механична предоперативна подготовка на червата, като най-често в проведени проучвания се използват антибактериални комбинации, включващи аминогликозиден антибиотик (Neomycin и по-рядко Kanamycin) заедно с АБС с антианаеробна активност (Erythromycin, Metronidazol и рядко Tetracyclin). [34, 63, 80, 183, 184, 254]

В своя систематичен преглед за Cochrane Library Nelson R. L. et al. [179] правят сравнение между комбинираното перорално и интравенозно приложение на АБС за АХП спрямо самостоятелното интравенозно такова. Заключениеето им е, че се наблюдава сигнификантно по-ниска честота на ПРИ, когато пероралната профилактика е последвана от парентерална. Част от разгледаните от тези автори проучвания имат недостатъци, които правят направения извод противоречив и обект на бъдещи

изследвания – използването на неподходящи схеми за АХП (Metronidazol [141] или Piperacilin [207] самостоятелно в рамките за интравенозна профилактика) или използването на допълнителни АБС [136].

Описани са сравнително малко проучвания, сравняващи пероралното приложение на АБС за профилактика с такива, приложени парентерално. Само едно проучване оценява ефективността на две еднакви антибактериални комбинации с различен път на приложение: Kanamycin/Metronidazol. [155] Получените резултати показват, че рискът от развитие на ПРИ е по-висок в групата пациенти с перорално приложени АБС спрямо групата с парентерално приложение, като разликата е статистически значима. Проведени са и няколко проучвания, сравняващи АХП с перорално прилагане на Neomycin/Erythromycin спрямо различни схеми на парентерално приложение на цефалоспорини. [45] Въз основа на тези данни може да се направи изводът, че интравенозно проведената АХП дава същите или по-добри резултати спрямо тази с перорално приложени АБС. Други предимства на интравенозният път на приложение са, че осигурява при възможно най-малко приложено количество АБС бързо постигане на надеждни и предвидими плазмени и тъканни концентрации, намалява се опасността от развитие на бактериална резистентност, селективен свръхрастеж на *Clostridium difficile* и развитие на псевдомембранозен ентероколит [266], намален риск от гастроинтестинални нежелани лекарствени реакции [94], универсалност на приложение както при стенотични чревни прояви, така и при всички планови и спешни колоректални операции, намален риск от възникване на злокачествени рецидиви в мястото на анастомозата в резултат от локален имunosупресивен ефект след перорален антибактериален прием.

Спектърът на действие на АБС, използвани за АХП при колоректални операции, трябва да покрива както Gram(+) аероби, така и Gram(-) аероби и анаероби. В тази връзка за парентерална АХП са прилагани АБС от различни групи. Цефалоспорините са най-детайлно проучените АБС, приложени самостоятелно или в комбинация. Проведените проучвания с цефалоспорини от първо, второ и трето поколение показват, че при самостоятелното им приложение рискът от възникване на ПРИ е по-голям в сравнение с комбинациите им с Metronidazole. [228] Голяма част от резултатите не достигат статистическа значимост, но липсващата активност на цефалоспорините спрямо анаеробни микроорганизми е достатъчно основание да се счита, че самостоятелното им приложение е неуспешно при провеждането на АХП при

колоректални операции. [224] Изключение правят само някои цефалоспорини от второ поколение (представителите на подгрупата на цефамицините – Cefotetan и Cefoxitin), които притежават активност и спрямо анаеробни бактерии от рода *Bacteroides* [150] и се препоръчват като АБС на пръв избор за провеждане на АХП само в някои ръководства в САЩ. [76, 252] Song F, Glenny A. M. [228] описват шест проучвания, сравняващи първо поколение цефалоспорини с второ или трето. Заключение им е, че няма статистически значима разлика в ефективността на по-новите цефалоспорини спрямо първо поколение при прилагането им за АХП при колоректални операции. В тази връзка препоръката на повечето актуални ръководства е като парентерална комбинация на първи избор да се използват Cefazolin/Metronidazol. [45, 46] По-широко спектърните цефалоспорини трябва се избягват заради възможността за развитие на резистентни микроорганизми, нежелани лекарствени реакции и увеличаване разходите за профилактиката, а да се използват само в случаите на установени локално високи нива на резистентни спрямо първо поколение Gram(-) аеробни микроорганизми. В няколко проучвания ефективността на протектираните с бета-лактамазен инхибитор аминопеницилини е сравнена спрямо други АБС при провеждането на АХП. Установено е, че комбинацията Amoxicillin/Clavulanic acid дава не по-лоши резултати от Cefotetan [25], както и спрямо комбинацията Cefotaxime/Metronidazole [147] при профилактика на риска от развитие на ПРИ след колоректални операции. Тези резултати се потвърждават и от направения систематичен анализ на проведените проучвания с CoAmoxiclav [228], авторите на който стигат до заключението, че благодарение на разширения си спектър, включващ както Gram(+) и Gram(-) аероби, така и анаеробни микроорганизми, комбинацията Amoxicillin/Clavulanic acid може да се използва като алтернатива на други режими за АХП. Протектираните аминопеницилини обаче не би трябвало да са АБС на пръв избор за провеждане на АХП по същите причини, както второ и трето поколение цефалоспорини.

Други антибиотици от групата на бета-лактамите, с които са правени проучвания за намаляване на риска от ПРИ след колоректални операции, са карбапенемите и по-конкретно, Ertapenem. [132] Sexton D. J. [225] отбелязва основните ограничения за използването на карбапенемите като АБС на първи избор при АХП – развитие на карбапенем-резистентни щамове (сериозен проблем е повишаващата се честота на карбапенем-резистентни ентерококи [15]), повишен риск от поява на нежелани лекарствени реакции и икономическата им нецелесъобразност.

При колоректални операции и установена алергия към бета-лактамни антибиотици могат да бъдат приложени различни алтернативни схеми за АХП. Проучена е ефективността на комбинациите: Aztreonam/Clindamycin [38, 208]; Aztreonam/Metronidazol [174]; Gentamycin/Metronidazol [270]; Gentamycin/Clindamycin [208]; Ciprofloxacin/Metronidazol [187]. Поради липсата на Gram(+) аеробна активност на Aztreonam [150] и фактът, че резистентността на *E. coli* към флуорохинолоните се увеличава [95], различните ръководства най-често препоръчват Aztreonam/Clindamycin или Gentamycin/Metronidazol за АХП при колоректални операции при пациенти с алергия към беталактамни антибиотици. [8, 27, 46, 103, 228, 252] Единствено в скандинавските страни като АБС за АХП по-задълбочено е проучен Doxycyclin – самостоятелно или в комбинация с Metronidazol. При комбинираното приложение на двата антибиотика е отчетена добра ефективност за намаляване на риска от ПРИ след колоректални операции. [42]

4.2. Операции за остър апендицит

Още в публикация от 1938 г. Altemeier [19] прави исторически обзор на наличната дотогава информация за връзката между остър апендицит и развитието на перитонит, както съобщава резултатите и от собствено проучване, в което установява полимикробния характер на флората при перфорирал апендицит. Впоследствие други автори установяват, че при различни форми на апендицит най-често изолираните анаеробни микроорганизми са от рода *Bacteroides*, а *E. coli* е най-често наблюдаваният аероб. Сравнително често се изолират и други представители от семейство *Enterobacteriaceae*, а по-рядко - други Gram(+) аероби и факултативни анаероби като стрептококи и стафилококи. Някои от авторите се опитват да направят връзка между хистопатологичният стадий на апендикса и изолираните микроорганизми, но в повечето случаи не се достига статистическа значимост на резултатите, а и тази информация не би могла да има практическо приложение за провеждането на АХП, тъй като последната се основава на клинично-лабораторната диагноза, която не винаги съвпада с хистопатологичната. [39, 148, 151]

Според интраоперативния изглед на апендикса и неговия патологичен стадий, установен при хистологично изследване, случаите на остър апендицит могат да бъдат класифицирани като неусложнени - нормален, катарално и флегмонозно възпален апендикс, а когато процесът на възпаление напредне до степен гангренозно възпаление, формиране на периапендикуларен абсцес или перфорация, се касае за усложнени форми на заболяването. [128] По литературни данни [117] апендицит с перфорация се наблюдава при около 20%-30% от пациентите.

Двата основни фактора, повлияващи честотата на ПРИ при операции за остър апендицит, са хистопатологичният стадий на възпаление на апендикса и видът на оперативната интервенция. Операциите при септично усложнените форми на апендицит се класифицират като мръсни според разработената от Berard F. [40] за NRC/NAS и модифицирана през 1982 г. от CDC класификация [236]. Според споменатите общи принципи за АХП в тези случаи се касае за терапевтично приложение на АБС веднага след поставяне на диагнозата. Цитираната в литературата честота на ПРИ при пациенти след операция за остър неперфорирал апендицит без АХП е между 10% - при нормален апендикс до 30% в случаите на флегмонозен или гангренозен апендицит. [31] Периоперативното приложение на АБС намалява честотата на ПРИ с между 40% и 60% [138] до под 5% при различните неусложнени форми. [37, 117, 128] Според данните от обобщения доклад за периода 2006-2008 г. на NHSN [85] честотата на ПРИ след апендектомия е 1,15% за рискови категории 0 и 1 спрямо 3,47% за операции с рискови категории 2 и 3 според системата на проекта NNIS [68]. Направеният през 2005 и ревизиран през 2009 г. от Anderson B. R et al. [20] систематичен анализ за Cochrane Library на 45 проучвания с 9576 включени пациенти потвърждава, че честотата на ПРИ след апендектомия е по-ниска в случаите, когато е провеждана АХП, спрямо случаите, в които е прилагано плацебо (RR=0.33, 95% доверителен интервал (CI) 0.29-0.38), като разликата е статистически значима. Авторите препоръчват периоперативното приложение на АБС като ефективна мярка за намаление на следоперативните раневи усложнения. В допълнение констатираат, че няма разлика между еднократното или многократно профилактично приложение на АБС по отношение ефективността им за намаляване на риска от ПРИ спрямо плацебо. На базата само на този анализ обаче не могат да се направят заключения, свързани с избор на най-удачно АБС(комбинация), време на приложение и продължителност на профилактиката с цел постигането на максимална ефективност, минимален риск от

проява на нежелани лекарствени реакции и развитие на бактериална резистентност, както и икономическа целесъобразност. Част от тези въпроси намират отговор в анализа на Daskalakis K. et al. [70], който освен споменатия вече систематичен анализ на Anderson B. R. et al. [20], обхваща още 12 рандомизирани клинични изпитвания проведени във времеви интервал между 1994 и 2011 г. Авторите установяват, че най-често използваните АБС за АХП при операции за остър апендицит са цефалоспорините – самостоятелно или в комбинация, но отбелязват и някои ограничения, които трябва да се вземат под внимание при интерпретирането на резултатите от анализа им – сравнително малък брой на проведените проспективни проучвания, невъзможност да се охарактеризира точно клиничната и патохистологичната класификация във всяко от тях, включването както на лапароскопски апендектомии, така и на операции с отворен достъп. Rivari H. et al. [206] стигат до заключение, че при самостоятелно приложение на Metronidazole в еднократна венозна или в еднократна перорална доза се намалява рискът от възникване на ПРИ, при това без пътя на приложение да оказва статистически значимо влияние. От друга страна, Lau W. Y. et al. [149] в свое проучване установяват, че самостоятелната профилактика с Metronidazole е значително по-малко ефективна спрямо самостоятелното приложение на Cefotaxim или комбинацията Cefotaxim/Metronidazole. Moris W. T. et al. [175] стигат до заключението, че при самостоятелно прилагане на Metronidazole или Cefazolin честота на следоперативна ранева инфекция е около 20%, докато комбинацията между тях я намалява до 3%. Въпреки че *Pseudomonas spp.* се изолират рядко като причинители на ПРИ, някои автори предлагат схеми на профилактика, включващи АБС с антипсевдомонасна активност – в комбинации или самостоятелно, като Piperacillin, Gentamicin, Ciprofloxacin, Amoxicillin/Clavulanic acid, Ticarcilin/Clavulanate. [70] Макар и ефективни, в повечето случаи, тези режими не отговарят на останалите критерии за рационален избор на АБС [1, 2]. С цел покриване на най-честите аеробни и анаеробни причинители на ПРИ след апендектомии съвременните ръководства препоръчват като АБС на първи избор интравенозното приложение на първо поколение цефалоспорици в комбинация с Metronidazole или самостоятелно цефалоспорици от второ поколение, притежаващи антианаеробна активност, при спазване на общите принципи за начална доза, дозов режим и време на приложение на АБС. Трето поколение цефалоспорици се препоръчват само при установени високи нива на резистентни Gram(-) микроорганизми към първо и второ поколение цефалоспорици. При алергия към бета-лактами и/или

цефалоспоринови варианти на избор са комбинациите Metronidazole/Gentamicin, Metronidazol/Ciprofloxacin, Clindamycin/Gentamicin. [22, 45, 103, 252] Както Daskalakis K. et al. [70], така и други автори [177, 205], стигат до извода, че многократното дозиране на АБС няма предимства пред еднократното им приложение за намаляване на риска от ПРИ при операциите за остър неперфорирал апендицит. Видът на оперативната интервенция е втория фактор, който има голямо значение за риска от възникване на ПРИ. В систематичен анализ за Cochrane library Sauerland et al. правят заключение, че лапароскопски извършените апендектомии са свързани с по-малък риск от следоперативни раневи инфекции в сравнение с отворените операции, но установяват повишен риск от развитие на интраабдоминален абсцес. [221] Поради тази причина съвременните ръководства препоръчват провеждането на АХП за намаляване на риска от развитие от ПРИ при всички видове операции за отстраняване на апендикса. [22, 45, 103, 224, 238, 252]

4.3. Операции върху стомах и дуоденум

При здрави индивиди стомашната лигавица няма собствена колонизираща микробна флора. Все пак не може да се говори за абсолютна стерилност на стомашното съдържимо поради непрекъснатото му контаминиране с постъпващи от назо- и орофаринкса микроорганизми – от порядъка на 10^6 - 10^8 на мл. слюнка, както и съвсем малко количество микроорганизми с произход от проксималните отдели на тънкото черво (10^2 - 10^3 на мл. чревно съдържимо) [181]. Нормалната стомашна киселинност и мотилитет обаче представляват ефективен естествен бактерициден механизъм. [109, 181] В такива условия най-често се изолират Gram(+) микроорганизми – *Streptococcus* spp. и *Lactobacillus* spp. По-рядко се наблюдава растеж на някои Gram(-) бактерии – *Neisseria* spp., *Klebsiella* spp., както и фунги. [181, 227]

Обобщените данните от доклада за периода 2006-2008 г. на NHSN [85] показват, че честотата на ПРИ след стомашни операции е 1,72% за рискови категории 0 и 1 спрямо 4,23% за операции с рискови категории 2 и 3 оценени според системата на проекта NNIS [68]. В свое проучване обаче Nichols R. L., Smith J. W. [181] не наблюдават развитието на ПРИ в група от 18 пациенти, оперирани по повод стомашна

язва, но с високи нива на стомашно рН и запазен мотилитет. Нисък риск от развитие на ПРИ без проведена АХП при нискорискови пациенти установяват и LoCicero J. 3rd, Nichols R. L. [154]. Затова те препоръчват при такива болни да не се провежда АХП. В съвременните условия при модерното медикаментозно лечение на язвената болест много рядко вече се наблюдава хирургично лечение на тези нискорискови болни с неусложнена хронична стомашна или дуоденална язва. Понастоящем най-често обект на хирургично лечение са усложнените форми на язвената болест, при които е нарушена нормалната стомашна киселинност и/или мотилитет. Последните могат да бъдат нарушени самостоятелно, но обикновено са едновременно понижени, когато е налице патология, която взаимно ги обуславя. Намаление на стомашната киселинност с хипо- до ахлорхидрия може да има поради пернициозна анемия, хроничен гастрит, стомашна язва, малигнитет или след претърпяна ваготомиа [107], при предхождащ продължителен прием на H₂ блокери или на инхибитори на протонната помпа [227, 239], при алкализирание на средата от стомашно, респективно, дуоденално кървене или вследствие нарушение на стомашното изпразване (пилорна стеноза, ваготомиа, стомашен карцином) [154]. В тези случаи при рН > 4 се наблюдава колонизация на стомашната лигавица с постъпващата със слюнката нормална орофарингеална флора (микробно число > 10⁶), а когато рН се повиши над 5, флората наподобява фекалната [239]. Други рискови фактори за развитието на ПРИ при гастродуоденални операции са болестното затлъстяване, дълга продължителност на операциите, операции, извършени по спешност [192], закъсняло приложение на АБС [60], висок рисков индекс според класификацията на NNIS [193].

Показания за провеждане на АХП има при отваряне на стомаха и дуоденума за хирургично лечение на посочените по-горе усложнени форми на язвената болест (включително и малигнена дегенерация), при извършване на гастропластика или гастричен байпас при болни с болестно затлъстяване и при извършване на перкутанна ендоскопска гастростомия. [26, 45, 222, 224, 238] Основание за това дават проучвания на различни автори при тези видове операции, които показват значително намаляване на риска от ПРИ след прилагане на АБС за АХП спрямо плацебо. Резултатите от тези проучвания установяват, че при планови гастродуоденални операции при високорискови пациенти честотата на ПРИ в случаите без профилактично приложение на АБС достига до над 40% и, съответно, се понижава до между 8% и 0% в случаите с проведена АХП [195, 238]. Авторите на публикуван през 2006 г. метаанализ, обхващащ

10 рандомизирани клинични проучвания и 1059 болни, оценяват ползата от АХП като метод за намаляване на перистомалната инфекция при перкутанна ендоскопска гастростомия. [133] Резултатите от него показват, че профилактичното приложение на цефалоспоринов или пеницилинов антибиотик води до намаляване на относителния риск (relative risk reduction) с 64%, а на абсолютния риск (absolute risk reduction) - с 15%. Влиянието на АХП върху честотата на ПРИ при операциите за гастропластика или гастричен байпас у болни с болестно затлъстяване не е проучено в добре планирани изпитвания, с подходящ дизайн, но провеждането на АХП се препоръчва, поради факта, че при тези болни са налице множество фактори, повишаващи риска от развитие на ПРИ. [45, 58]

Най-добре проучените и често прилагани АБС за профилактика на ПРИ след гастродуоденални операции са първо и второ поколение цефалоспорици. [130, 133, 180, 185, 195, 238] Ефективността на Amoxicillin/Clavulanic acid също е оценена в няколко проучвания [35, 201, 214]. В малко от посочените проучвания е направена сравнителна оценка на различни АБС, но въпреки това резултатите от тях показват сходна ефективност между различните антибиотици. В тази връзка и поради факта, че най-често микробната флора е аеробна, повечето ръководства считат за достатъчно провеждането на АХП с първо поколение цефалоспорин (например, Cefazoline). Само в тежки случаи с множество рискови фактори е удачно добавянето на антибиотик с антианаеробна активност (например, Metronidazole или алтернативна комбинация като Clindamycin/Gentamicin при бета-лактамна алергия) [26, 45, 58, 103, 222, 252]. В по-голяма част от споменатите по-горе изпитвания АХП е проведена с еднократна доза от съответното АБС. Сравнително малко на брой проучвания сравняват еднократното с многократното приложение на АБС при провеждането на АХП. [35, 185, 232] Въз основа на натрупания опит с еднократна дозова профилактика при останалите коремни операции и тук се препоръчва еднократният режим на дозиране при съобразяване на общите принципи за провеждане на АХП като: път на приложение, доза и дозов режим и продължителност на профилактиката. Няма обаче единно становище затова, дали при операциите за гастропластика или гастричен байпас у болни с болестно затлъстяване е необходима корекция на дозата на АБС съобразно повишеното телесно тегло и/или индекса на телесна маса.[58]

4.4. Операции върху жлъчен мехур и жлъчни пътища

Човешката жлъчка нормално е стерилна [161]. Установени са голям брой рискови фактори, които могат да доведат до възникването на бактобилия, като според различни автори честотата ѝ варира от 15% до над 30% [78, 140, 176]. Keighley M. R. [140], а впоследствие и Morris-Stiff G. J. et al. [176] установяват, че рискът от колонизиране на жлъчката от бактерии е повишен при състояния като: възраст (над 70 години); спешна операция; остър холецистит/жлъчна колика или прекаран/а такъв/такава в рамките на 1 месец преди операцията; наличие на механичен иктер; повишена температура през последната седмица преди операцията; наличие на нарушен дренаж на екстрахепаталните жлъчни пътища; претърпяна вече билиарна операция; нефункциониращ жлъчен мехур. Наличието на бактерии в жлъчката по време на билиарна операция се свързва с повишен риск от възникване на следоперативни септични усложнения. Според цитираните в литературата данни честотата на ПРИ след операции върху жлъчните пътища при налична бактобилия е между 20% и 60% в случаите, когато не е прилагано профилактично АБС и между 5 и 15%, в случаите с проведена АХП. [106] Допълнителни рискови фактори за развитието на ПРИ при операции върху жлъчния мехур и жлъчните пътища са установени, че могат да бъдат - отворена операция или преход от лапароскопска към отворена холецистектомия [176, 224]; интраоперативна руптура на жлъчния мехур [78]; захарен диабет [78, 167, 169, 211]; имунокомпрометирани болни [169, 224]; болестно затлъстяване [167, 169]; висок рисков индекс (≥ 3) според класификацията на ASA [78]. На база на тези фактори и състояния повечето от авторите на цитираните проучвания разделят болните на ниско- и високорискови за развитие на ПРИ. При бактериологични проучвания на жлъчката се откриват предимно Enterobacteriaceae (главно E.coli, Klebsiella spp.), сравнително по-малко Enterococci или други видове Streptococci. Тук ролята на анаеробите е второстепенна, но когато се изолират, обикновено се касае за Clostridium или за B. fragilis [47, 140, 168, 176]. Определени условия могат да променят очакваната контаминираща микрофлора и да повишат патогенната роля на някои микроорганизми като например анаеробите при хронично възпаление според някои автори [47] или жлъчната обструкция и калкулоза - според други [92].

При настъпила ПРИ след билиарна операция изолираните от раната патогени обикновено съвпадат с микроорганизмите, колонизиращи билиарния тракт [140, 168]. Ако взетата интраоперативно жлъчка се окаже стерилна и се развие следоперативна ранева инфекция, най-често се касае за екзогенно замърсяване, тъй като изолираните причинители обикновено са *Staphylococcus spp.* [168, 176]. Тук по-скоро са необходими предпазни мерки свързани с подобряване на пери- и интраоперативната асептика, отколкото АХП.

До края на 80-те години АХП при билиарни операции преобладаващо се провежда при високорискови болни. В обширен обзор върху хирургичната практика в Шотландия N. Wilson et al. [263] съобщават, че около 80% от общите хирурзи не използват рутинно антибактериална профилактика при планови холецистектомии - 66% от тях считат, че при тази операция честотата на тежки инфекциозни усложнения е твърде ниска, за да е необходима профилактика, 24% смятат, че АХП е не доказано ефективна, а 21%, че води до значителен риск за възникване на резистентни щамове. Някои автори препоръчват АХП след интраоперативно доказване на бактерии в жлъчката при оцветяване по Gram [140]. Ключов за клиничната практика се оказва проведеният от Meijer et al. [167] метаанализ на 42 проучвания за период от 23 години. Авторите му установяват, че рискът от развитие на ПРИ при билиарни операции без АХП е 15%, докато профилактичното приложение на АБС води до намаляване на честотата на инфекциозните усложнения до около 6%. Тази публикация заедно с трудностите при отдиференцирането на нискорисковите болни с бактобилия става основният аргумент повечето съвременни ръководства за АХП да препоръчват провеждането на антибактериална профилактика при всички болни при отворени билиарни операции [8, 45, 103, 195, 224, 238, 252]. Много малко са консенсусите, които все още поддържат тезата за прилагане на АХП при отворени билиарни операции само при високорискови болни. [22, 76]

В съвременната хирургична практика все по-голям процент от плановите операции върху жлъчен мехур и жлъчни пътища се извършват лапароскопски, като освен предимствата на по-кратък болничен престой, по-слаба постоперативна болка, по-бързо възстановяване на нормалното хранене и двигателен режим [240] при този вид операции е отчетена и значително по-ниска честота на ПРИ спрямо отворени билиарни операции. [78, 211] Цитираната в литературата честота на ПРИ при лапароскопски операции с проведена АХП варира между 0% до приблизително 4%, докато при такива

без АХП от 0% до 7%. [45] Въпросът за необходимостта от профилактичното приложение на АБС при този тип интервенции все още не е еднозначно решен, въпреки че в последните години проблемът е обект на все повече проучвания. В метаанализ, обхващащ 6 рандомизирани клинични проучвания, публикувани между 1997 и 2001 г., с 974 включени пациенти с нисък риск за възникване на ПРИ (дефиниран като липса на следните състояния: остър холецистит, панкреатит, иктер, имunosупресия и алергия към антибиотици), авторите установяват, че АХП не намалява статистически значимо риска от възникване на ПРИ (2,1% при приложение на АБС спрямо 2,9% в случаите, когато профилактика не е проведена). [53] Въз основа на това авторите отбелязват, че при пациенти с нисък риск АХП няма предимства при билиарни лапароскопски операции, но също така изтъкват като недостатък малкия брой проучвания и болни, включени в метаанализа, за да може да се даде конкретна препоръка за клиничната практика. В допълнение предлагат извършването на анализ на подгрупа от високорискови пациенти. Sanabria A. et al. правят систематичен анализ за Cochrane library [218] на АХП при пациенти, подлежащи на планова лапароскопска холецистектомия. На базата на 11 рандомизирани клинични проучвания и 1664 болни с нисък анестезиологичен риск, ниска честота на придружаващи заболявания, нисък риск от развитие на ПРИ авторите установяват, че няма статистически значима разлика при честотата на възникване на инфекции на хирургичното място (odds ratio (OR) 0.87, 95% CI: 0.49-1.54), но и няма достатъчно доказателства, за да се подкрепи или отхвърли използването на АХП при разглежданата група пациенти в клиничната практика. В метаанализ на 15 рандомизирани проучвания и 2961 пациенти Zhou H. et al. [271] оценяват необходимостта от АХП при планови лапароскопски билиарни операции при пациенти с нисък риск от развитие на ПРИ. Под нисък риск авторите оценяват болни без което и да е от следните състояния – настоящ или прекаран остър холецистит, холелитиаза, иктер, имunosупресия или поставени импланти. Резултатите показват, че няма статистически значима разлика между честотата на възникване на ПРИ в групата с проведена АХП и в тази без АХП – съответно, 1,47% и 1,77% (OR 0.79, 95% CI: 0.44-1.41) За разлика от споменатите вече метаанализи тук авторите правят препоръка, че при пациенти с нисък риск от възникване на ПРИ не е необходимо рутинно провеждане на АХП преди лапароскопски холецистектомии. Изложените по-горе факти и липсата на достатъчно голям опит с провеждането на АХП при операции извършени чрез лапароскопска техника разделя хирургичната общност на две. Някои от съвременните

консенсуси смятат, че профилактичното приложение на АБС е ненужно при всички интервенции от този тип. [103, 238] Други ръководства разглеждат въпроса за провеждане на АХП при планови лапароскопски билиарни операции диференцирано, като намират аргументи и препоръчват такава да се провежда само при пациенти, притежаващи някои от споменатите фактори или състояния, повишаващи риска от развитие на ПРИ. [45, 224]

Определящи фактори за избор на АБС за АХП при билиарни операции са: най-често изолираните микроорганизми при бактобилия, необходимостта от осигуряване на достатъчно високи плазмени и тъканни концентрации (а не постигане на висока концентрация в жлъчката), минимизирането на възможните нежелани лекарствени реакции и постигането на икономическа целесъобразност. В литературата най-много данни за клиничната ефективност при намаляване на риска от ПРИ има за първо, второ и трето поколение цефалоспорини. [16, 65, 78, 123, 134, 142, 159, 164, 169, 173, 233, 244] Значително по-малко информация има за употребата на Ciprofloxacin [142], протектирани аминопеницилини [78, 159] и аминогликозиди (Gentamicin) [182]. В своя метаанализ Meijer et al. [167] отбелязват липсата на статистически значима разлика при сравнителната ефективност между първо поколение цефалоспорини спрямо тези от второ и трето поколение, както и факта, че еднократната доза АБС не стерилизира колонизираната жлъчка, но тя има същата ефективност като многократното приложение. Всички тези данни намират отражение в препоръките на съвременните консенсуси за избор на АБС и продължителност на профилактиката. При съобразяване на локалната и болничната резистентност повечето ръководства предлагат като препарати на пръв избор антибиотици от първо поколение цефалоспорини, дадени в еднократна терапевтична доза. [22, 27, 45, 103, 224, 252] При алергия към бета-лактами вариант на избор е Ciprofloxacin [8], а при необходимост от анаеробно покритие комбинациите Metronidazole/Gentamicin, Metronidazol/Ciprofloxacin, Clindamycin/Gentamicin. [45, 103]

4.5. Херниотомии и херниопластики с или без имплантиране на платно

Липсва пълен консенсус за необходимостта от провеждане на АХП при херниотомии и херниопластики. Този факт се дължи на няколко причини. Класическите отворени реконструктивни операции на коремната стена се считат за чисти интервенции с нисък риск за възникване на ПРИ. Според данните от обобщения доклад за периода 2006-2008 г. на NHSN [85] честотата на ПРИ след херниотомия е 0,74% за рискова категория 0 (в която попадат и най-голям брой от случаите), 2,42% за операции с рискова категория 1 и 5,25% за обединените рискови категории 2 и 3, оценени според системата на проекта NNIS [68]. От друга страна, цитираните в литературата данни за ПРИ след херниотомии и херниопластики варират в широки граници и достигат дори до 14%. Това разминаване може да се дължи на причини, свързани с дефинирането, диагнозата и проследяването на ПРИ. [268] Възникнала ПРИ след херниотомия може сравнително лесно да бъде терапевтично повлияна и обикновено не представлява животозастрашаващо събитие. В тази връзка същото не може да се каже за развила се ПРИ след неврохирургични интервенции. Въпреки това, една ПРИ след херниотомия или херниопластика може да доведе до сериозен дискомфорт за пациента, необходимост от употреба на по-широкоспектърни и скъпи АБС, възобновяване на хернията, реоперация, а крайният резултат да бъде неефективно и икономически нецелесъобразно лечение. Въпросът за или против провеждането на АХП се усложнява и след все по-масовото използване в последните години на лапароскопска техника, както и на операции с имплантиране на платно. В метаанализите на Salvilla S.A. et al. [217], Sajid M. S. et al. [216] и Forbes S. S. et al. [102] се установява, че спрямо класическите отворени херниотомии лапароскопските херниопластики са свързани с по-кратък болничен престой, по-малка честота на ПРИ, но без статистически значима разлика по отношение на хеморагичните усложнения и повторната поява на хернията. Въпреки малкия брой включени проучвания, в своя анализ den Hartog D. et al. [77] установява, че честотата на ПРИ е по-ниска при отворени операции без използване на платно спрямо херниопластики с имплантиране на платно - Number Needed to Treat (NNT)=10, но за сметка на това вероятността за повторно развитие на хернията е по-голяма в случаите без платно (NNT=6). Има неоспорими научни доказателства, че при „чисти” сърдечносъдови и ортопедични операции с поставяне на протези АХП е

задължителна [45], но в случая с херниопластиките въпросът все още не е решен единодушно [268]. Проучванията в областта са сравнително малко, с малък брой включени пациенти. В някои от тях се установява значително намален риск за развитие на ПРИ при провеждане на АХП в сравнение с плацебо, но в други проучвания такава разлика не се установява. На базата на тези изпитвания в последните години са проведени и няколко метаанализа, чиято цел е да се оцени ефективността на АХП при превенцията на ПРИ. През 2005 г. Aufenacker T. J. et al. [30], а малко по-късно през 2007 г. Sanabria A. et al. [219] публикуват резултатите от свои анализи на 6 рандомизирани клинични проучвания, обхващащи 1230 пациенти в групата с приложение на АХП и 1277 болни в групата с приложение на плацебо. Двете групи автори стигат до противоположни изводи. Според резултатите на първите автори профилактиката не води до статистическо значимо намаление на честотата на ПРИ (OR 0,54; 95% CI: 0,24-1,21), докато заключението на вторите споменати автори е, че приложението на АХП при ингвинална херниопластика с имплантиране на платно води до почти 50% статистически значимо намаление на честотата на ПРИ (OR 0,48; 95% CI: 0,27-0,85). Обяснението за това разминаване в изводите на двата анализа може да се открие в различните методи, използвани за определяне на тежестта на различните проучвания - метода на случайния ефект при първите и метода на фиксирания ефект при вторите. След тези анализи се публикуват още няколко проучвания разглеждащи въпроса за необходимостта от приложение на АХП при операции за херниотомии и херниопластики. Yin Y. et al. [269] включват в своя анализ още три проучвания - общо 9 с 1642 пациенти на антибиотична профилактика и 1676 в групата с плацебо. Те установяват, че в първата група честотата на ПРИ е 2,4%, а във втората – 4,2%. Според тях тази разлика е статистически значима (OR 0,61; 95% CI: 0,40-0,92) и АХП намалява честотата на ПРИ след операции за ингвинална херния с имплантиране на платно. Най-големият метаанализ, обхващат 17 рандомизирани клинични проучвания (11, касаещи херниопластики с поставяне на имплант, и 6 херниотомии с общ брой пациенти 7843), е направен през 2012 г. от Sanchez-Manuel F. J. et al. [220]. Общата честота на ПРИ в групата с АХП спрямо плацебо-групата е 3,1% и, респективно, 4,5%. Според авторите това е статистически значима разлика (OR 0,64; 95% CI: 0,50-0,82). При анализа на честотата на ПРИ след херниотомии същата е 3,5% в групата, с приложено профилактично АБС, спрямо 4,9%, в тази с плацебо. При подгрупата на херниопластика с поставяне на имплант честотата на ПРИ е 2,4 спрямо 4,2,

респективно, с АХП и без, като установената разлика е статистически значима (OR 0,56; 95% CI: 0,38-0,81). В заключение авторите посочват, че достигнатите резултати не могат да бъдат абсолютно показание за универсалното приложение на АХП или нейното отхвърляне. Според тях, както според Sanabria A. et al. [219] всяка болница трябва да определи локален базов риск за възникване на ПРИ след този тип операции. Трябва да бъдат взети под внимание и наличието на различни рискови фактори свързани с конкретния пациент и операция, които могат увеличат риска за развитие на ПРИ. Изложените факти продължават да разделят хирургичната общност и до днес. Това се отразява и от съвременните консенсуси, които дават съществено различаващи се препоръки за приложението на АБС при херниотомии и херниопластики с поставяне на платно. Някои от тях смятат АХП за неоправдана при тези интервенции. [224] Други ръководства намират за аргументирано провеждането на АХП при такива операции само в случаите, когато са налице допълнителни общи рискови фактори от страна на пациента или оперативната интервенция [76, 226]. В трети консенсуси диференцирането на операциите се прави на базата на това дали се касае за херниотомии или херниопластики с имплантиране на платно. [8, 103, 238] Приложението на АХП при всички херниопластики с поставянето на имплант се препоръчва основно в северноамерикански ръководства. [45, 252] Трябва да се отбележи, че повечето от изброените препоръки са създадени преди излизането на последните два метаанализа на Yin Y. et al. [269] и на Sanchez-Manuel F. J. et al. [220] или се базират на техни по-стари версии, в които не се достига статистически значима разлика между терапевтичните групи на АХП и плацебо.

Поради факта, че най-често изолираните микроорганизми от ПРИ са представители на кожната флора – *Staph. aureus*, *Staph. epidermidis* и по-рядко стрептококи и Gr (-) коки [268], проучените антибиотични режими за провеждане на профилактика в споменатите изпитвания са с цефалоспорини или протектирани аминопеницилини. [220] Във връзка с това съвременните ръководства, които при едни или други условия приемат, че е необходима антибиотична профилактика преди херниотомии и херниопластики, посочват като препарат на пръв избор Cefazolin, който се прилага според всички общи принципи на АХП.

4.6. Невъзпалителни операции върху млечната жлеза

На база широко възприетата класификация на оперативните интервенции от CDC [236] според степента на микробно замърсяване, невъзпалителните операции върху млечната жлеза най-често попадат в групата на чистите такива. Според данните от обобщения доклад за периода 2006-2008 г. на NHSN [85] честотата на ПРИ след операции върху млечната жлеза е 0,95% за рискова категория 0, 2,95% за операции с рискова категория 1 и 6,36% за обединените рискови категории 2 и 3, оценени според системата на проекта NNIS [68]. Значителен процент от този вид операции се извършват амбулаторно. При тях наблюдаваната честота на ПРИ е дори по-ниска – 0,32% за оперативни интервенции в рискова категория 0 и 1,06% за обединените рискови категории 1, 2 и 3. В Проекта NNIS, обхващащо годините от 1992 до 2004 [178], мастектомията е обособена като самостоятелна хирургична интервенция и при различни рискови категории честотата на ПРИ е 1,74% (за операции в рискова категория 0); 2,20% (за операции в рискова категория 1) и 3,42% (за операции в обединени рискови категории 2 и 3). От проведени проучвания е установено, че честотата на ПРИ след операции върху млечната жлеза варира в широк диапазон – между 3% и 15% [49], а според някои автори дори достига над 30% [250]. Тези стойности са твърде далеч от характерните за класическите чисти операции и основателно се поставя въпросът за необходимостта от провеждане на АХП при тези хирургични интервенции, тъй като развитието на ПРИ след операции върху млечната жлеза може: да компрометира естетическия резултат; да доведе до удължен болничен престой; да бъде причина за допълнителни хоспитализации и повишени болнични разходи; да забави началото на адювантната терапия или пластично-възстановителните процедури. При провеждането на АХП трябва да бъдат съобразени възможността за възникване на нежелани лекарствени реакции, развитието на резистентни микроорганизми и икономическата ѝ целесъобразност. [2, 186] В последните години редица проучвания са свързани с изучаване на рисковите фактори за развитието на ПРИ след оперативни интервенции от такъв тип, което би позволило взимането на обосновано решение относно провеждане на АХП. Някои от рисковите фактори с доказана статистическа значимост са свързани с характеристики на пациента и неспецифични за оперативната интервенция особености (напреднала възраст; наличие

на повишено артериално налягане; повишено тегло (индекс на телесна маса >30); диабет; рисков индекс според ASA ≥ 3 ; тютюнопушене; повишена интраоперативна кръвозагуба; постоперативен дренаж, както и продължителния му престой. Други фактори са характерни за операциите върху млечната жлеза - предхождаща биопсия или операция; мастектомия; адювантна лъче- и химиотерапия; реконструктивна операция с поставяне на имплант; постоперативно формиране на сером или хематом. [49, 72, 186, 188, 250, 267] Влиянието на АХП върху риска от развитие на ПРИ е изследвано в няколко големи анализа, като изводите от тях са нееднозначни. В своя анализ Хуе D. Q. et al. [267] установяват, че профилактичното приложение на АБС не представлява фактор, който да оказва влияние върху честотата на ПРИ. От друга страна Olsen M. A. et al. [188] доказват, че субоптималното дозиране на профилактично приложените АБС се явява рисков фактор за развитие на ПРИ след големи оперативни интервенции на млечната жлеза. До подобен извод стигат и авторите на метаанализ на 9 проучвания и общо 2260 пациенти при операции за карцином на млечната жлеза. [49] При анализа на 8 от тези проучвания, при които АБС е приложено предоперативно (с 1120 пациенти в групата с АХП и 1116 пациенти в групата на плацебо или без терапия), се установява статистически значима разлика между двете групи по отношение на честотата на ПРИ. (OR 0.71; 95% CI: 0.53-0.94). Разгледани самостоятелно, при всяко от включените проучвания, АХП намалява риска от развитие на ПРИ, но без да може да се достигне статистическа значимост на резултатите. Тези противоречиви резултати трябва да се интерпретират с внимание поради малкия брой включени пациенти на фона на големия брой операции от този тип, значителната хетерогенност на наличните проучвания по отношение на оперативните интервенции, използваните АБС (Cefonicid, Cefazolin, Flucloxacillin, Dicloxacillin, Clarithromycin, Azithromycin и Augmentin), режими на дозиране, дефиниране и проследяване на ПРИ, както и различия в методите, използвани при самите анализи.

Въз основа на наличните доказателства според съвременните ръководства за АХП в повечето случаи приложението ѝ се препоръчва в зависимост от вида на оперативната интервенция (например при мастектомии или реконструктивни операции с поставяне на имплант), както и при наличието на придружаващи рискови фактори от общ характер или специфични такива за този тип оперативни интервенции. [45, 76, 116, 224, 237, 238] Когато АХП е показана, тя следва да се провежда в съответствие със заложените в консенсусите общи принципи за: начало на приложението на АБС,

еднократно дозиране, допълнителни интра- или постоперативно приложени дози при налични предпоставки за такива.

Основните причинители на ПРИ след операции върху млечната жлеза са добре установени, като в повечето случаи се касае за микроорганизми представители на кожната флора – *Staph. aureus*. По-рядко се изолират Gram(-) бактерии (*E.coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* и *Proteus spp.*) под формата на полимикробни инфекции [188, 209]. Според Olsen M. A. et al. [188] инфекции с Gram(-) бактерии се наблюдават по-често при наличието на рискови фактори като повишено тегло (индекс на телесна маса >30), тютюнопушене и предхождаща лъчетерапия. От наличните до момента данни не е установена по-добра клинична ефективност за определено АБС. Повечето ръководствата препоръчват да се избере АБС със спектър покриващ споменатите Gram(+) микроорганизми, каквито са цефалоспорините от първо или второ поколение, както и негова алтернатива при налична алергия. [45, 224, 237, 238] Не се изключва употребата и на по-широкоспектърни АБС като протектирани аминопеницилини, поради възможността от Gram(-) и полимикробни инфекции, а конкретни препоръки за използване на *Vancomycin* съществуват при установен висок риск от метицилин-резистентни *Staph. aureus*. [45, 116, 237]

5. Ръководни принципи за антибактериална хирургична профилактика – определение, основни принципи, значение за намаляване на антибиотичната резистентност

Според доклад от 2009 г. на работна група на „Европейския център за превенция и контрол на заболяванията” (ECDC) и Европейската агенция по лекарствата (EMA) в резултат на инфекции, причинени от мултирезистентни микроорганизми, всяка година в Европейския съюз умират 25000 души, а свързаните с лечението на тези инфекции разходи възлизат на не по-малко от 1,5 милиарда евро годишно. [84] Проблемът с увеличаващата се резистентност на бактериите към наличните на пазара АБС не е нов. Това се отбелязва и в приетата през 2001 г. от СЗО “Глобална стратегия за ограничаване на антимикробната резистентност”. [257] Според тази стратегия в основата на увеличаващата се резистентност стои ненужната, неправилната, а в много

случаи и неадекватно продължителна употреба на АБС. Pulcini C et al. [203] установяват, че от 122 терапевтични схеми с АБС във френска университетска болница само 44 (36%) от тях са предписани коректно. 42 (34%) от терапевтичните назначения на АБС са отчетени като ненужни. Останалите 36 (30%) са оценени като неправилни, а основанията за това решение на авторите са възможност за приложение на алтернатива, която е: по-ефективна; с по-тесен спектър; с по-малко нежелани лекарствени реакции; икономически по-целесъобразна, както и поради случаи с неточно избрана доза и забавено начало на терапията. Причините за нерационалното използване на АБС могат да бъдат обособени в три групи [153, 235]:

- **Причини от страна на здравната система.** Те са свързани с липсата на установени правила за наблюдение на антибиотичната резистентност и стандартни терапевтични указания за профилактика и лечение, дефицит на антибиотици с доказана ефективност на достъпна цена;
- **Причини от страна на лекарите.** Те са свързани с липсата на достъп до диагностични тестове, недостатъчно задълбочени познания и подготовка във връзка с използването на АБС, както и влиянието на фармацевтичната индустрия;
- **Причини от страна на пациентите.** Те са свързани със социално-битовите, културните и демографските им характеристики, както и с липсата на мотивация да спазват предписаното лечение.

Съществуващите стратегии и политики на различни организации за ограничаване разпространението на антибиотичната резистентност се базират на няколко основни принципа:

- подобряване на превенцията и контрола върху разпространението на инфекциозните заболявания;
- приемане на национален план за ограничаване на антибиотичната резистентност с ангажиране на цялото общество;
- изграждане на връзки между различните звена, ангажирани в осъществяване на процесите на обучение, управление и периодична отчетност на резултатите;
- подобряване или въвеждане на система за активно наблюдение на антибиотичната резистентност;

- изготвяне на стандартни диагностични, профилактични и терапевтични ръководства, осигуряващи насоки при вземането на адекватно решение за рационалното приложение на АБС;
- осигуряване на постоянен достъп до медикаменти с доказана ефективност, безопасност и икономическа целесъобразност;
- насърчаване разработването на нови АБС и ваксини. [153]

Проблемът с повишаващата се антибиотична резистентност се оказва в центъра на общественото внимание само в определени моменти. В последните 15 години такива са повишените нива на Грам(-) микроорганизми (*E. coli*, *Klebsiella spp.* – чести причинители на инфекции след операции на долните отдели на гастроинтестиналния тракт), резистентни към цефалоспорино трето поколение (ESBLs), флуорохинолони и дори карбапенеми, [71, 84] съобщенията за плазмид-обусловена резистентност на микроорганизми от род *Enterobacteriaceae* към Colistin. [104] Към момента само единични страни са предприели цялостен подход за решаване на този проблем въпреки неговата сериозност и препоръките на международната общност. [24]

Увеличаващата се антибиотична резистентност може да се окаже особено критична за болничните заведения. Разпространението на полирезистентни щамове в тях може да добие епидемични размери. Това заедно с увредения имунитет на пациентите в тях са предпоставки да се стигне до ситуации, когато и лесно лечими сега инфекции да се превърнат в животозастрашаващи ситуации – време, което да наподобява предантибиотичната ера. Макар от клинична гледна точка употребата на повече, по-широко спектърни и в някои случаи икономически нецелесъобразни АБС в болниците да е оправдана поради тежестта на случаите в тях, тя значително може да се оптимизира чрез разработване и въвеждане на система за наблюдение и контрол на антибиотичната употреба на локално ниво. Това представлява всеобхватна програма, чийто отделни компоненти трябва да се базират върху национална стратегия (ако такава съществува) за борба с развитието на резистентност и намаляване на антибиотичната консумация, чиято цел е да променя и насочва употребата на АБС в дадено болнично заведение в зависимост от неговите характеристики като: локална резистентност, финансови ресурси, АБС включени в болничната листа и др. [156]. Всяка подобна програма може да има различна структура, но в основата ѝ стоят няколко основни принципа:

- формиране на интердисциплинарен екип от специалисти за разработване на стандарти (ръководства) за употреба на АБС за терапия и/или профилактика;
- въвеждане на рестрикции за употреба на определени медикаменти;
- обучение на клиничните специалисти за целите, задачите и методите на въведената програма;
- периодичен контрол на резултатите и обсъждането им с лекарите, отговорни за изписването на АБС, с цел по-добра информираност и при необходимост промяна в стандартите.
- при необходимост и наличие на финансови ресурси използване на компютърно-базираните системи за: подобряване на координацията между отделните звена в ангажираните болнични структури; по-бърза оценка на използваните качествени и количествени показатели; бързи експертни становища в конкретни случаи. [18, 156]

Във връзка с използваната при подобни системи терминология понятията „ръководство”, „консенсус” или „стандарт” са взаимозаменяеми и според Gould I. M. [113] представляват препоръки за специфично лечение или препоръки за профилактика на определено заболяване, синдром или група от такива.

По отношение на АХП в последните десетилетия са разработени и въведени в практиката голям брой ръководства, като особеностите на голяма част от тях вече бяха разгледани. Наличието само и единствено на ръководни принципи без останалите основни компоненти от системата за наблюдение и контрол на антибиотичната употреба не е достатъчно условие за намаляване консумацията на АБС и оптимизиране на финансовите резултати. Директното въвеждане в клиничната практика на международни или национални ръководства е с много ниска ефективност поради несъобразяването с локалните особености на конкретното болнично заведение, като преобладаващите хирургични интервенции, локалното ниво на антибиотична резистентност, лекарствената листа на болницата и финансовият ѝ ресурс. Дори и в случаите, когато са разработени и въведени ЛРП за АХП, съществен се оказва проблемът с недостатъчния кмплайънс от страна на хирургично-анестезиологичните екипи към тези правила. Този въпрос е изследван в сравнително малко проучвания. В многоцентрово проучване, проведено от van Kasteren M. E. E. et al. [247] в 13 холандски болници и обхващащо 1763 различни оперативни интервенции (ортопедични,

гинекологични, съдови и такива върху гастроинтестиналния тракт), АХП се оценява като изцяло отговаряща на изискванията на ЛРП в 28% от случаите. Авторите установяват следните нива на кмплайънс към основни подходи за провеждане АХП: избор на АБС - 92%, продължителност на профилактиката - 82%, начална доза - 89%, приложение на повторни дози - 43% и време на приложение на АБС - 50%. Heineck I. et al. [122] в Бразилия и Vaisbrud V. et al. [246] в Израел отчитат степента на общо придържане към ЛРП за АХП и за разлика от данните на van Kasteren M. E. E. et al. [247], съобщават доста по-добри резултати - 75% и 85%, респективно, но само за случаите когато е била нужна. Въпреки това, и те отбелязват няколко основни проблема при съобразяването с ЛРП от страна на провеждащите я хирургично-анестезиологични екипи. В проучването си Heineck I. et al. [122] установяват в сравнително висок процент от случаите адекватен избор на АБС и доза – 93% и 66%, респективно, но двата основни проблема, които трябва да бъдат решени, са ниският кмплайънс по отношение на продължителност на профилактиката и време за начало на приложение на АБС – съответно само при 22% и 19% от пациентите в проучването тези параметри са били съобразени с препоръките на ЛРП. Оценявайки 1631 оперативни интервенции в реално време, Vaisbrud V. et al. [246] отбелязват съществени отклонения от ЛРП в два подхода. На първо място при 1142 пациенти е било оценено, че е наложително да се приложи АХП, но такава не е направена при 213 (19%) от тях. На второ място, авторите отбелязват, че при 9% от болните, получили профилактично АБС, неговото приложение е продължило ненужно дълго – повече от 24 часа. За разлика от споменатите анализи, съществуват редица други проучвания, които поради липсата на разработени и имплементирани в практиката ЛРП, оценяват адекватността на провежданата АХП, спрямо действащи в съответните болници международни [79, 126] или национални насоки [32, 111, 242]. Въпреки различията в дизайна на всяко едно от тях, авторите на всички установяват, че са налице съществени отклонения както в цялостното придържане към съответно приетото ръководство, така и по отношение на един или повече от основните за целесъобразността на АХП параметри.

Van Kasteren M. E. E. et al. [247] и Heineck I. et al. [122] установяват и някои от факторите, които са причина за недоброто съобразяване с ЛРП на хирургично-анестезиологичните екипи, при провеждане на АХП, с цел преодоляването им:

- недостатъчна информираност на лекарите относно принципите за рационална АХП;
- наличието на множество ревизии на дадено ръководство;
- несъгласие с някои от аспектите заложи в локалните ръководни принципи (ЛРП);
- логистични пречки.

В допълнение, за да е ефективно въвеждането на ЛРП за АХП, са необходими:

- Рестриктивни мерки за изписването на определени АБС;
- Текущ мониторинг върху употребата на АБС и обратна връзка с хирургично-анестезиологичните екипи;
- Минимизиране влиянието на фармацевтичната индустрия;
- Въвеждане на стимули за медицинските екипи, за да следват заложените в ЛРП стандарти. [153, 156]

В свое голямо изследване, включващо 76 източника на информация, Sabana M. D. et al. [52] проучват коригируемите фактори, които водят до нисък къмплайънс на лекарите към установени ръководства от различни области на медицината. Авторите установяват, че тези фактори могат да се обособят в няколко големи групи:

- Дължащи се на поведението на лекарите: незнание за съществуването на съответното ръководство; непознаване на съдържанието му в детайли; несъгласие с отделни негови аспекти или с препоръките му като цяло; липса на увереност във възможностите; невъзможност или нежелание да се променят стари терапевтични практики.
- Дължащи се на ръководството: трудни за разбиране и приложение в практиката насоки, които променят стандартно поведение на лекарите; наличието на няколко противоречиви насоки по дадената проблематика или различни версии на едно и също ръководство.
- Дължащи се на обкръжаващата среда: липса на време; липса на ресурси; организационни пречки, свързани с недостиг на персонал; повишена отговорност.

6. Локални ръководни принципи за антибактериална хирургична профилактика – ефект върху количествената антибиотична консумация и фармакоикономическа целесъобразност

Рационалната антибиотична употреба не може да бъде оценена, без да има обективен измерител, позволяващ сравнението ѝ в различни медицински звена, населени места и дори държави. Според определението на СЗО лекарствената употреба е: маркетингът, разпространението, предписването и приемането на лекарства от населението, разгледани във връзка с произтичащите медицински, социални и икономически последици. [258] Интересът към лекарствената употреба се появява през 60-те години на миналия век, като първите изследвания в тази област се провеждат в скандинавските страни и Холандия. Между 1966 и 1967 г. в шест европейски страни се установяват значителни разлики в продажбата на АБС. В тази връзка под патронажа на Регионалния офис за Европа на СЗО през 1969 г. в Осло се провежда симпозиум, на който е приета необходимостта от разработването на международно приета система за класифициране на лекарствата. На този симпозиум е основана и Група за проучване на лекарствената употреба (DURG) с цел разработване на международно приети методи за изследване на лекарствената употреба. През 70-те години на миналия век Норвежкият лекарствен съвет развива концепцията за Анатомична терапевтична химична класификационната система (АТС-класификация), която от началото на 80-те години се координира от Съвместния център за лекарствена статистика и методология към СЗО. Според тази класификация лекарствата се разделят на групи и подгрупи в зависимост от анатомичната система или орган, който повлияват, от терапевтичните и химичните им характеристики. Нивата на класификацията са общо 5. В таблица 3 е показан пример с амоксицилин. [256]

Таблица 3. Класификация на амоксицилин според АТС-класификацията.

АТС-код	АТС-категория	Описание
J	Антиинфекциозни препарати за системно приложение	1-во ниво, анатомична група
J01	Антибактериални препарати за системно приложение	2-ро ниво, терапевтична група
J01C	Бета-лактамни антибиотици, пеницилини	3-то ниво, терапевтично/фармакологична група
J01CA	Пеницилини с широк спектър	4-то ниво, химично/терапевтично/фармакологична група
J01CA04	Амоксицилин	5-то ниво, подгрупа за химичната субстанция

С цел улесняване на сравнителната употреба на лекарствата към АТС-класификацията е създаден и технически измерител – дефинирана дневна доза (ДДД). Според определението ѝ тя представлява: средна дневна поддържаща доза от даден лекарствен продукт, която се прилага при възрастни по основното показание на лекарствения продукт. Данните за лекарствената употреба се препоръчва да се представят като ДДД/1000 жители/ден, а в болнични условия като ДДД/100 леглодни. За противоифекциозните лекарства и други, които се употребяват за кратък период от време, се използва представянето на резултатите като ДДД за жител за година. В свое проучване Filius P. M. et al. [100] показват някои недостатъци на показателя ДДД/100 пациентодни. Те изследват антибиотичната консумация в интензивните отделения на холандски болници в периода между 1997 и 2001 г. За този период средният брой ДДД за болниците намалява с около 12% (от 67176 на 59129). За същият период статистически значимо намаляват ресурсните болнични индикатори – средният брой пациентодни намалява с около 24% (от 142 339 на 108 128), средният брой хоспитализации – с около 10% (от 17 405 на 15 677), както и продължителността на болничния престой – от 8,0 на 6,9 дни. Използвайки тези данни, авторите показват, че според показателя ДДД/100 пациентодни болничната антибиотична консумация се увеличава. От друга страна, сравнително постоянен остава показателят ДДД/100 хоспитализации. Според авторите показателят ДДД/100 пациентодни може да бъде

използван като надежден измерител на антибиотичната консумация, само когато съответните ресурсните болнични индикатори се променят незначително във времето.

Във връзка с факта, че ДДД е техническа мерна единица, тя има своите недостатъци. Един от тях е, че не е задължително тя да съвпада с т.нар. предписвана дневна доза (ПДД). Последната се определя като средната предписвана дневна доза при терапията на дадено заболяване на база проучвания, изучаващи изписването на лекарствата, от медицински и фармацевтични регистри и от събеседвания с пациенти. Друг недостатък на ДДД е, че не може да служи за сравняване на лекарствената употреба между възрастни и деца. АТС/DDD-класификацията обаче на базата на различни източници на информация предоставя стандартизирано лекарствено групиране и метричен показател, който стои в основата на провеждането на проучвания за:

- Сравнение на лекарствената употреба в различни страни, региони, здравни заведения;
- Проследяване на времеви и териториални тенденции при използването на лекарствата;
- Оценка на лекарствената консумация според пол, възраст, заболяемост, лекарствени групи и др. характеристики и установяване на области с потенциални възможности за подобряването ѝ;
- Свързването на системата за лекарствената безопасност с лекарствената употреба;
- За планиране на внос, производство и разпределение на лекарствата;
- За оценка на разходите за лекарства. [115]

През последните години разходите за здравеопазване, както в България, така и в света непрекъснато се увеличават. Основна част от това завишение се дължи на повишената лекарствена консумация. Това определя необходимостта от едновременното разглеждане на проблемите на количествената лекарствената употреба и фармакоикономиката. От една страна, ако не се познава лекарствената консумация и съответно, разходите за лекарства, не биха могли да се приложат адекватно фармакоикономическите анализи. От друга страна, ако данните от фармакоикономическите анализи покажат, че дадена терапевтична схема или лекарствен продукт са икономически нецелесъобразни, могат да се вземат решения за намаляване или прекратяване на употребата му.[3, 7]

От етична гледна точка човешкото здраве няма цена, но ежедневната практика поставя въпроси, свързани с обективното измерване на ползата и цената от използването на ново лекарство или терапия. Преценката се затруднява още повече, защото финансовите ограничения са факт и за най-развитите икономически държави. Дори за тях обаче е важен отговорът на въпроса дали ако се използва една икономически по-изгодна терапевтична алтернатива, в даден момент тя няма да се окаже по-неефективна и спестените средства да бъдат изразходвани дори в по-голям размер на по-късен етап.

Фармакоикономиката се създава като поддисциплина на здравната икономика. В началото фармакоикономиката е била дефинирана само като анализ на разходите за лекарствена терапия и не се е фокусирала върху резултатите. За първи път терминът фармакоикономика е употребен от Townsend през 1986 г. като „описание и анализ на разходите на лекарствената терапия за здравеопазването и обществото” [44]. В съвременни публикации на Clemens фармакоикономиката е дефинирана като „Оценяване на влиянието на прогнозните разходи и резултати от фармацевтичните продукти върху решението за прекратяване или продължаване разработването на лекарството, както и за неговото приложение”. [11] Съществуват няколко основни класически фармакоикономически анализа, които разглеждайки както разходите, така и резултатите (последниците), позволяват да се вземе обосновано решение за целесъобразността за използването или не на дадена терапия. Разходи за терапията (Cost of illness analysis) – оценява разходите за лекуването на даденото заболяване в съответната страна. Стойност-снижение (Cost-minimisation analysis) остойносттава разходите на абсолютно идентични по своята клинична ефективност терапевтични алтернативи. Стойност-ефективност (Cost-effectiveness analysis) измерва разходи в парични единици за единица терапевтичен резултат (например - mmHg за понижаване на високо артериално кръвно налягане, ml при измерване на ФЕО1 при бронхиална астма, брой предотвратени усложнения в хирургичната профилактика и др.). Стойност-полза (Cost-utility analysis) – приема се за разновидност на анализа стойност-ефективност, като резултатът най-често се измерва под формата на т.нар. единица „QALY” – съобразена с качеството година живот. При нея се изчислява броят на годините в оптимално качество на живот чрез едновременно измерване на спасените допълнително години живот и качеството на живот през тях, субективно оценено от пациентите. Стойност-полза (Cost-benefit analysis) се основава на измерването както на

разходите, така и на резултатите от терапевтичните алтернативи в парични единици. [4, 6, 82]

Разходите, направени в областта на антибактериалната терапия или профилактика, имат своите особености. Стойността на лекарството за целия курс на лечение, на което то е придобито от болничната аптека, е само част от всички разходи. На второ място трябва да бъдат включена стойността за приготвяне и прилагане на АБС, т.е., разходите за труд на лекаря, медицинската сестра, лаборанта, болничния фармацевт. При еднократно профилактично приложение на АБС за нуждите на АХП разходите свързани с допълнителни лабораторни изследвания (например, необходимост от терапевтично лекарствено мониториране (ТЛМ)), обикновено са сведени до минимум, но могат да оскъпят продължителното лечение с антибиотици като аминогликозиди и ванкомицин. Същото се отнася и за разходите, свързани с диагнозата, допълнителното лечение и престой в болница в резултат от настъпили усложнения от назначаването на АБС. [14]

През последните десетилетия значително нарасна броят на фармакоикономическите проучвания свързани с приложението на АБС, както и на изследванията върху количествената антибиотична консумация. Въпреки това по отношение на АХП голяма част от наличните в литературата проучвания са ограничени до – оценка на допълнителната икономическа тежест за здравните заведения от развитието на ПРИ, фармакоикономическо сравнение на различни АБС и режими за лечение при вече възникнали ПРИ, динамично проследяване на количествената употреба на АБС в хирургични отделения.

Нерационалната употреба на АБС, водеща до повишен риск от развитие на резистентни микроорганизми, нежелани лекарствени реакции и до икономически нецелесъобразно лечение, е предпоставка, стимулираща в последните години въвеждането от болничните заведения на локални програми за контрол на антибиотичната употреба в тяхната всеобхватност или като единични рестриктивни мерки за: изписването на определени АБС; текущ мониторинг върху употребата на АБС с обратна връзка; обучение на клиницистите; минимизиране влиянието на фармацевтичната индустрия; въвеждане на финансови стимули. Проучванията, оценяващи икономическия ефект и/или влиянието върху количествената антибиотична употреба от въвеждането на подобни програми, са все още твърде малко. Едно от най-подробните изследвания в областта е на van Kasteren M. E. et al. [248]. В него авторите

установяват, че без да има увеличаване на честотата на ПРИ, след разработването на национално ръководство за АХП и въвеждането му в 13 холандски болници количествената антибиотична употреба намалява от 121 на 79 ДДД за 100 операции и се реализира близо 25% икономия на финансов ресурс средно за всяка оперативна интервенция, дължаща се на намалената продължителност на профилактиката, на употребата в по-ниски дози на икономически по-целесъобразни АБС. Авторите правят оценка и на основни параметри на АХП преди и след въвеждането на ръководството. Нерационалният избор на АБС намалява от 96,1% на 37,5%, времето за първо приложение от 50,5% на 39,4%, а профилактиката с многократно дозиране от 44,2% на 31,9%, като всички промени са статистически значими. Също в Холандия Willemssen I. et al. [262] разработват и въвеждат в клиничната практика ЛРП за АХП, които са базирани на международно признати подходи за провеждане на АХП, но са взети под внимание и локалните особености на болничното заведение. ЛРП са съобразени и с мнението на хирургично-анестезиологичните екипи, отговорни за извършване на АХП. Според авторите на проучването тези фактори са в основата на постигнатите резултати, а те са – повишена адекватност по отношение на времето на приложение на първата доза АБС и реализиране на икономия на финансов ресурс от 112000 долара за една година.

Авторите на проучване, проведено в Университетската болница в Льовен, Белгия, разработват и проследяват ефекта от нова система за реимбурсиране на АБС върху къмплейънса с разработени ЛХП за АХП, финансовите резултати и антибиотичната употреба. [261] В рамките на изследвания от авторите времеви интервал разходите за профилактика на една оперативна интервенция намаляват почти наполовина. Въвеждането на финансов стимул за болницата и запознаването на лекарите с данните се указва удачен подход за минимизиране и преодоляване на загубите, свързани с прилагането на АБС за АХП. Преди въвеждането на програмата за проследяване в здравното заведение е наблюдавана средногодишна загуба от 92353 евро, а в края на обхванатия период на проследяване е реализирана нетна финансова икономия от 27269 евро. В резултат от новата система за реимбурсиране и проследяване на резултатите авторите установяват и подобро придържане към избора на АБС за АХП. Използването на цефазолин – АБС на пръв избор, нараства от около 50% на 70%. За разлика от него дялът на редица други медикаменти чувствително се понижава.

Успешното въвеждане в практиката на рестриктивни мерки за използването на АБС, включително ръководство за АХП, води до намаляване на количествената консумация на АБС и икономия на ресурси, което е установено от Mach R. et al. [157]. Проучването има дизайн, според който не може да се направи ясно разграничение между терапевтичната и профилактичната употреба на АБС, но въпреки това авторите правят извод, че значителното намаление на количествената употреба на първо поколение цефалоспорини се дължи на спазването на въведеното ръководство за АХП, предвиждащо еднократна терапевтична доза и приложението на повторна доза само при операции с продължителност над 3 часа. За сравнение те отчитат факта, че преди въвеждането на ЛРП за АХП продължителността на профилактиката е била между 3 и 5 дни.

В нашата страна проблемът с прилагането на АХП в колоректалната хирургия е разгледан в дисертационния труд на П. Токов [13]. Приносът на автора се състои в предложените от него схеми за системна, еднократна или 24-часова АХП. Използваните в тези схеми комбинации от АБС (Vibramycin + Metronidazole при еднократна и съответно Gentamicin + Lincomycin при 24-часова АХП), вече не са в съответствие със съвременните международно признати стандарти, включващи бета-лактамните антибиотици, прилагани самостоятелно или в комбинация с Metronidazole. В дисертационния си труд Д. Тонев [14] предлага използването на схеми за АХП за нуждите на коремната хирургия, в много голяма част от които изборът на АБС е рационално избран и отговаря на съвременните принципи за АХП. В основата на тези схеми стоят еднократни интравенозни дози на АБС от групата на цефалоспорини първо поколение – Cephalotin или Cephalozin, комбинирани с Metronidazole, приложени непосредствено преди или след увода в анестезията. Комбинацията, предложена за провеждане на АХП при операция за остър апендицит, включваща Amoxicillin+Clavulanate и Metronidazol. На базата на разработените и приложени в практиката схеми авторът отчита следоперативните септични усложнения при експериментална група от 207 болни (от тях при 175 е проведена периперативна АХП, а при 32 е преценено, че такава не се налага). Чрез ретроспективен анализ на документацията е подбрана контролна група пациенти, преминали през клиниката, която е съпоставима с експерименталната по брой, пол, възраст, вид на оперативната интервенция и придружаващите заболявания, като авторът установява, че следоперативните септични усложнения в експерименталната група са 11,6%, а в

контролната група – 14,0% и достига до извода, че разработените схеми за АХП са клинично ефективни. На второ място се установява, че при 141 оперирани болни (80,6%) еднократният режим на АХП се оказва достатъчен за постигане на клинична ефективност. На трето място, чрез използването на анализа „стойност-снижение” и отчитайки разходите за АБС, разходите за консумативи при прилагането му, разходите за проведените по време на болничния престой параклинични изследвания, разходите за допълнително лечение на възникнали усложнения, разходите за леглоден за удължен болничен престой, е установено, че на база общ сбор разходи, АХП с еднократно приложение на АБС е близо 2,5 пъти икономически по-целесъобразна спрямо продължителната следоперативна терапия - съответно 30\$ спрямо 77\$.

В България до момента не е проучено влиянието на разработени и въведени в клиничната практика на системи за наблюдение и контрол на антибиотичната употреба, включително ЛРП за АХП, върху промяната в количествената употреба на АБС на болнично ниво. В дисертациония си труд Попова М. [12] проследява количествената употреба на АБС на национално ниво и оценява провежданата АХП при 133 болни в 3 хирургични бази, но без да бъде потърсена връзка между тях.

III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Цел на настоящия дисертационен труд е разработване и въвеждане в клиничната практика на локални ръководни принципи за провеждането на антибактериална хирургична профилактика (ЛРП за АХП) в Клиниката по хирургия на УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ” и оценка на нейната ефективност въз основа на клинични и фармакоикономически показатели.

За осъществяването на тази цел бяха поставени следните задачи:

1. Разработване на локални ръководни принципи за антибактериална хирургична профилактика въз основа на международно приетите принципи при съобразяване на специфичните особености на Клиниката по хирургия в УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ”.
2. Разработване на подходи за ефективното въвеждане на ЛРП за АХП в клиничната практика на Клиниката по хирургия.
3. Разработване на система за текущо наблюдение и оценка на провежданата АХП в Клиниката по хирургия.
4. Оценка на количествената употреба на АБС в Клиниката по хирургия за периода преди и след въвеждането на ЛРП за АХП посредством използване на утвърдената методика на дефинираните дневни дози - ДДД.
5. Оценка на годишните разходи за осигуряване на АБС в Клиниката по хирургия за периода преди и след въвеждането на ЛРП за АХП.
6. Оценка на клиничната ефективност на провежданата АХП в Клиниката по хирургия за периода преди и след въвеждането на ЛРП за АХП чрез сравнителна оценка на честотата на регистрираните постоперативни хирургични инфекции с микробиологично доказан причинител/и.

IV. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

1. Материали.

1.1. Клиничен материал.

В Клиниката по хирургия, УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ” се провежда оперативно лечение в спешен и планов порядък на заболявания на коремната кухина, на млечната жлеза, пластично-възстановителни операции при различни видове хернии и др. Проучването беше проведено в продължение на 12 месеца (за периода от 08.2008 до 06.2010 г.) върху общо 370 оперативни интервенции разделени в две групи: контролна група състояща се от четиридесет и четири (44) операции и експериментална група състояща се от триста двадесет и шест (326) операции. Контролната група беше формирана като през 08.2008 г. беше направена оценка на съответствието на провежданата в Клиниката по хирургия АХП спрямо международно приети принципи за провеждане на АХП [27, 45, 46, 96, 103, 224, 238, 252] при четиридесет и четири (44) болни, оперирани в спешен и планов порядък. В таблица 4 е показан хирургичният профил на операциите от контролната група. Оценяването се базираше на международно приетите принципи за провеждане на АХП, поради това че по време на извършването му в Клиниката по хирургия на практика липсваха утвърдени ръководни принципи за провеждане на АХП. След разработването и въвеждането на ЛРП за АХП в клиничната практика на Клиниката, на база заложените в тях конкретни подходи за провеждане на АХП, беше направена нова оценка на проведената АХП при операциите от контролната група, като бе използвана тристепенна скала на оценяване.

Таблица 4. Брой и хирургичен профил на операциите с оценена АХП от контролната група.

Операции за 08.2009 г.	Брой
Апендектомии	5
Хемиколектомии	7
Холецистектомии	1
Лапароскопски холецистектомии	6
Херниопластики с поставяне на платно	2
Херниотомии без поставяне на платно	2
Операции върху невъзпалена млечна жлеза	4
Операции на ануса и периааналното пространство	2
Операции върху екстрахепатални жлъчни пътища	3
Операции върху ректума	5
Операции върху стомах	5
Експлоративна лапаратомия с биопсия на оментум	1
Йеюностомия	1
Общо	44

След разработването и въвеждането в клиничната практика на ЛРП за АХП, в съгласие с ръководството на Клиниката по хирургия, оценката на АХП при операциите от експерименталната група беше предвидено да се осъществява на тримесечни периоди, както следва: 03.2009-05.2009 г.; 09.2009-11.2009 г. и 02.2010-04.2010 г. Беше предвидена възможност за извършване и на допълнително оценяване на АХП при експерименталната група при установена необходимост. Такава необходимост беше установена на базата на междинни анализи на резултатите и установени статистически значими разлики ($p < 0,05$) в адекватността на провежданата в Клиниката АХП между:

- 05.2009 г. – последен месец на първия тримесечен период и 09.2009 г. – първи месец на втория тримесечен период. В тази връзка беше направено допълнително проследяване и оценка на АХП през 12.2009 г;

- 12.2009 г. – последен месец на втория тримесечен период и 02.2010 г. – първи месец на третия тримесечен период. В тази връзка беше направено допълнително проследяване и оценка на АХП през 06.2010 г.

В таблица 5 е показан хирургичният профил на операциите от експерименталната група.

Таблица 5. Брой и хирургичен профил на операциите с оценена АХП от контролната група.

Операции	Месец											Брой
	03. 10 г.	04. 10 г.	05. 10 г.	09. 10 г.	10. 10 г.	11. 10 г.	12. 10 г.	02. 10 г.	03. 10 г.	04. 10 г.	06. 10 г.	
Апендектомии	2	2	3	2	2	2	1	7	3	2	3	29
Хемиколектомии	1	3	1	3	5	3	-	3	-	-	-	19
Холецистектомии	4	2	5	4	1	4	-	1	6	3	-	30
Лапароскопски холецистектомии	5	13	3	2	14	7	11	6	10	7	14	92
Херниопластики с поставяне на платно	3	5	4	5	12	12	14	4	9	3	9	80
Херниотомии без поставяне на платно	1	1	1	-	2	1	-	1	3	-	1	11
Ехинококектомии	3	3	-	1	-	-	-	-	-	1	-	8
Операции върху невъзпалена млечна жлеза	-	-	-	1	-	-	3	1	3	-	2	10
Операции на ануса и перианалното пространство	-	3	-	1	1	-	1	-	-	3	3	12
Операции върху екстрахепатални жлъчни пътища	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1
Операции върху ректума	4	9	3	4	2	4	-	1	-	-	-	27
Операции върху стомах	1	-	-	1	1	1	-	-	-	-	-	4
Биопсия на панкреас	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Операция за резекция на тънки черва	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1
Хемитиреоидектомия	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1
Общо	24	41	20	25	41	35	31	24	34	19	32	326

1.2. Количествена употреба на антибактериални средства и икономическа оценка преди и след разработването и въвеждането в клиничната практика на локални ръководни принципи за антибактериална хирургична профилактика

Като източник на информация относно използваемостта на АБС за периода 2008-2010 г. в Клиниката по хирургия беше използвана компютъризираната база данни на болничната аптека в УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ”. Данните за всички АБС бяха представени като вид на лекарствената форма, качествен и количествен състав на активна съставка/съставки и техния отпуснат брой за съответната календарна година. Разходите за придобиване от болничната аптека за всяко АБС бяха използвани за целите на проведения икономическия анализ.

Динамиката в леглодните в Клиника по хирургия за периода 2008-2010 г. беше изчислена на база данни за наличните легла и средногодишната им заетост за посочения период, които бяха предоставени от болничното статистическо звено. През 2008 г. Клиниката е разполагала с 36 легла, а през 2009 и 2010 г. - с 37 легла. През проучвания тригодишен период индексът на заетост на леглата беше показател с минимална промяна – 74,61; 74,25; и 74,26, съответно за 2008, 2009 и 2010 г.,

2. Методи

2.1. Разработване на локални ръководни принципи за антибактериална хирургична профилактика

При разработването на ЛРП за АХП за нуждите на Клиниката по хирургия бяха поставени следните цели:

- подобряване степента на рационално провеждане на АХП;
- оптимизиране използваемостта на АБС за целите на АХП;

- реализиране на икономии на финансов ресурс;
- подобряване на клиничната ефективност от провежданата в Клиниката АХП.

В основата на ЛРП за АХП залегнаха международно признати правила за провеждане на АХП, включващи избор на АБС, път на въвеждане, доза и дозов режим, начало и продължителност на приложение на АБС [27, 45, 46, 103, 224, 238, 252]. ЛРП за АХП бяха съобразени с особеностите от страна на Клиниката по хирургия и на болницата, като:

- преобладаващите хирургични интервенции в Клиниката и свързания с тях риск от инфекция в зависимост от вида на оперативната интервенция и най-вероятните патогени при конкретният вид операция;
- структурата на антибиотичната резистентност в Клиниката;
- ефективността на определено АБС при дадена операция, основаваща се на неговия механизъм на действие, спектър, фармакокинетика;
- утвърдените дългогодишни практики в Клиниката по хирургия относно начина на провеждане на АХП;
- рискът от инфекция в зависимост от Класификацията за физическия статус на Американското дружество на анестезиолозите (ASA);
- рискът от възникване на нежелани лекарствени реакции и лекарствени взаимодействия;
- лекарствената листа на болницата;
- стойността на АБС, съобразена с финансовия ресурс на болницата. [5, 194]

На тази база в ЛРП за АХП бе прието разделянето на преобладаващите хирургични интервенции на такива, при които провеждането на АХП е задължително и операции, при които АХП не следва да се провежда. Предвидена бе и възможност за провеждане на АХП по преценка на оперативния екип в зависимост от предоперативни клинични показатели (оценка по ASA) (таблица 6).

Таблица 6. Препоръки на ЛРП за АХП за провеждане на АХП при преобладаващите операции в Клиника по хирургия, УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ”.

	Операции със задължително провеждане на АХП		Операции, при които АХП не се провежда
1.	Апендектомия	1.	Херниотомия без поставяне на платно
2.	Хемиколектомия	2.	Лапароскопска холецистектомия
3.	Холецистектомия	3.	Операции върху невъзпалена млечна жлеза
4.	Херниопластика с поставяне на платно		
5.	Операции на ануса и перианалното пространство		
6.	Дермоидни кисти		
7.	Ехинококектомия		
8.	Спленектомия		
9.	Други операции с повишен риск (ASA индекс \geq 3)		

Беше прието, АБС да се прилага най-често като еднократна терапевтична доза в краткотрайна венозна инфузия при въвеждане на болния в анестезията (т.е., 30-60 минути преди началото на операцията, като изключение правеха само Ceftriaxone - 60-90 минути и Metronidazol - 10-20 минути предоперативно). Ситуациите, при които ЛРП за АХП позволяваха двукратно приложение на АБС, бяха:

- операции с удължена продължителност (>3 часа);
- интраоперативна кръвозагуба повече от 1500 мл;
- интраоперативни вливания повече от 15 мл/кг тегло;
- операции с повишен предоперативен индекс по ASA (\geq 3).

Многократно приложение (>24 часа, но \leq 48 часа) на АБС беше предвидено, в случай че се касаеше за:

- операции върху ректум;
- операции при рак на стомаха;
- операции на екстрахепатални жлъчни пътища.

АБС на първи избор при провеждането на АХП следваше да бъдат от групата на цефалоспорините първо поколение (Cephazolin). При наличие на риск от смесена (аеробна+анаеробна) инфекция към Cephazolin трябваше да бъде добавен и Metronidazole. Като алтернативи на тази комбинация се препоръчваше приложението на АБС от групата на протектираните аминопеницилини – Co-amoxiclav или Ampicillin/Sulbactam. При установена алергия към бета-лактами АБС на избор бяха Clindamycin и Ciprofloxacin (самостоятелно или в комбинация). В таблица 7 са показани изброените АБС с еднократните им дози и времето за приложение на допълнителни дози.

Таблица 7. Препоръчвани АБС и дозови режими според ЛРП за АХП в Клиника по хирургия, УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ”.

АБС	Доза	Допълнителни дози
Cephazolin	2,0 gr. i.v.	след 6 часа
Metronidazol	500 mg. i.v.	след 8 часа
Co-amoxiclav	1,2 gr. i.v.	след 8 часа
Ampicillin/Sulbactam	1,5 gr. i.v.	след 8 часа
Clindamycin	600 mg. i.v.	след 6 часа
Ciprofloxacin	200 mg. i.v.	след 12 часа
Ceftriaxone *	1,0 gr. i.v.	след 12 часа

*Забележка: Приложението на Ceftriaxone не се препоръчва при нискорискови операции, като изключение правят колоректални, билиарни операции и такива с повишен предоперативен индекс ($ASA \geq 3$).

2.2. Подходи за въвеждане на локалните ръководни принципи за антибактериална хирургична профилактика в клиничната практика

С оглед осигуряване на висока степента на придържане на хирурзите от Клиниката към ЛРП за АХП при въвеждането им в клиничната практиката бяха използвани четири подхода: обучение, рестрикция, контрол и обратна връзка.

Обучението беше проведено от клинични фармаколози под формата на лекционни и семинарни занятия с хирургичните екипи. На тях бяха разяснявани и обсъждани принципите, целите и очакваните резултати от въвеждането на ЛРП за АХП

Рестрикцията включваше наложените от ЛРП за АХП ограничения при избора на АБС за провеждане на АХП, като бяха дефинирани дозите, дозовите режими, времето на приложение и допустимата продължителност на провежданата АХП.

Контролът се осъществяваше от клиничния фармаколог посредством провеждането на ежемесечна оценка на провежданата в Клиниката АХП по отношение адекватността ѝ спрямо утвърдените ЛРП за АХП.

Обратната връзка се осъществяваше посредством писмени доклади до ръководството на Клиниката за наблюдаваните резултати, обсъждането им на съвместни срещи с хирургичните екипи, както и набелязването съответни мерки с цел подобряване адекватността на провеждането на АХП.

2.3. Оценка на антибактериалната хирургична профилактика

Оценката на провежданата АХП в Клиниката по хирургия беше осъществявана от клиничен фармаколог посредством преглед и анализ на наличната медицинска документация (ИЗ) на преминалите през клиниката пациенти за съответния календарен месец. С оглед фокусиране вниманието на хирургичните екипи върху съблюдаването на разработените правила за провеждане на АХП и повишаване на ефективността на АХП беше разработена специфична бланка (таблица 8) за провеждането на АХП, която следваше да бъде попълвана от хирурзите при всяка оперативна интервенция в Клиниката с показания за АХП.

Таблица 8. Бланка за регистриране на провеждането на АХП съгласно утвърдените „ЛРП за АХП” в Клиника по хирургия, УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ”.

ИЗ №: / Пациент:	
Задължителна АХП: Вид оперативна интервенция: 1. Апендектомия 2. Хемиколектомия 3. Холецистектомия 4. Херниопластика с поставяне на платно 5. Операции на ануса и перианалното пространство 6. Дермоидни кисти 7. Ехинококектомия 8. Спленектомия. 9. Друга.....	АХП при допълнителни рискови фактори: 1. Рисков индекс по ASA (гр. \geq III) 2. Други:.....
Антибактериален препарат: А/ Име: Б/ Доза: В/ Точен час на приложение (час и минути - в случай на инфузия – нейният край): 1 доза <input type="checkbox"/>	Операция: А/ Вид: Б/ Начало: В/ Край:
2 дози: <input type="checkbox"/> 1. При операции с продължителност >3 часа; 2. При интраоперативна кръвозагуба на повече от 1500 мл 3. При интраоперативни вливания на повече от 15 мл/кг тегло 4. При възникнала необходимост:	> 2 дози <input type="checkbox"/> Брой дози:..... (> 24 \leq 48 часа според рисковия индекс по ASA) 1. Операции върху ректум 2. Операции при рак на стомаха 3. Операции на екстрахепаталните жлъчни пътища 4. При възникнала необходимост:
Дата:.....	Лек. лекар: Име, подпис:

Оценката на проведената АХП при всяка отделна оперативна интервенция се извършва посредством разработени специфични "Чек-листи за АХП" (таблица 9).

Таблица 9. Бланка за оценка на провеждането на АХП съгласно утвърдените ЛРП за АХП в Клиника по хирургия, УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ”.

ОЦЕНКА НА АНТИБАКТЕРИАЛНА ХИРУРГИЧНА ПРОФИЛАКТИКА (АХП) В УМБАЛ “ЦАРИЦА ЙОАННА”								
Клинично звено:..... ИЗ..... Пациент:.....								
Дата: на операция:		Операция:			Диагноза:			
Необходимост от приложение на АХП:	Да	Не	Изписано ли е АБС	Да	Не	Изписан препарат/комбинация:		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Ръководни принципи налични:	Да	Не	Ако да - Ръководни принципи съобразени:	Да	Не			
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Оценка според Рисквия индекс по АСА	Нисък Умерен		Повишен Висок		Адекватен избор на:	Да	Не	
	Морибунден					Препарат:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Гр I(0-1г)	Гр II(2-3г)	Гр III(4-7г)	Гр IV(8-15г)	ГрV(>15г)	Доза:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Дозов режим:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Точен час на приложение на АБС (при инфузия - край)		Точен час на начало на операцията		Точен час на края на операцията	
Необходимост от допълнителни дози АБС съгласно РП?	Да	Не	Приложени ли са допълнителни дози от АБС?	Да	Не	Пояснения към оценката:		
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Ако да, час:.....	
Продължителност на АХП > 24 часа?	Да	Не	Ако да, съобразени ли са РП?	Да	Не			
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
ОБЩА ОЦЕНКА:	Добра <input type="checkbox"/>		Задоволителна <input type="checkbox"/>		Не добра <input type="checkbox"/>			
Извършил оценяването:	Име:			Дата:		Подпис:		

Степента на съобразяване на проведената АХП с ЛРП за АХП се базираше основно на следните критерии:

- Налични показания за провеждане на АХП съгласно ЛРП за АХП;
- Адекватност на избора на АБС (или комбинация);
- Точен час и начин на приложение на АБС спрямо началото на оперативната интервенция;
- Продължителност на приложение на АБС.

Въз основа на тези критерии АХП се оценяваше по тристепенна скала като: „добра”, „задоволителна” или „не добра”.

Оценка „добра” беше поставяна при изпълнението на всички критерии на ЛРП за АХП: провеждане на АХП при съответни показания, оптимален избор на АБС, чието приложение беше започнало предоперативно, приложено бе в адекватна доза, дозов режим и продължителност на приложение.

Оценка „задоволителна” беше поставяна при наличието на един или няколко от следните критерии: АХП проведена при показания, не напълно съответстващи на ЛРП за АХП, започната предоперативно, но без точни данни, неоптимален избор на АБС или комбинация от АБС, с приложение на допълнителни дози АБС, без да е налице обективна необходимост, но в рамките на до 72 часа.

Оценка „не добра” беше поставяна при наличието на един или няколко от следните критерии: започната следоперативно АХП, погрешен избор на АБС или комбинация, неприлагане на АБС за профилактични цели при налични показания за това съгласно ЛРП за АХП, както и при продължителност на АХП над 72 часа.

В таблица 10 са изброени пълният набор критерии, използвани при оценката на АХП.

При оценката на проведената на АХП бяха взети предвид и съображения на хирурзите от Клиниката, основани на техния дългогодишен опит и практика. На тази база бяха приети две групи изключения от правилото за оценка на непроведена АХП при наличие на показания за такава съгласно ЛРП за АХП.

Към първата група се отнасяха херниопластики с поставяне на платно. При тези операции и оценката по $ASA \leq 3$ при непроведена АХП беше поставена „задоволителна” оценка. Ако оценката по ASA за конкретната операция беше >3 , то непровеждането на АХП при този вид оперативни интервенции беше оценено като „не добра”.

Втората група включваше всички операции, при които АХП не се прилага според ЛРП за АХП при пациенти с нисък предоперативен риск:

- лапароскопски холецистектомии;
- невъзпалителни операции върху млечна жлеза;
- херниотомии без поставяне на платно.

В тези случаи, ако ASA беше ≤ 3 и АХП не беше проведена, се поставяше оценка „добра”. Ако оценката по ASA за конкретната операция беше >3 , то непроведена АХП при тези оперативни интервенции беше оценена като „задоволителна”.

Таблица 10. Критерии за оценка на провежданата АХП според ЛРП за АХП в Клиника по хирургия, УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ”.

<p>1. <u>ДОБРА</u>(изпълнени всички критерии):</p> <p>⇒ АХП проведена при съответни показания съгласно ЛРП за АХП;</p> <p>⇒ АХП започната предоперативно съгласно ЛРП за АХП;</p> <p>⇒ Оптимален избор на АБС (комбинация) съгласно ЛРП за АХП;</p> <p>⇒ Продължителност на приложение на АБС до 48 часа;</p> <p>⇒ АХП непроведена при липса на показания за нея съгласно ЛРП за АХП;</p>
<p>2. <u>ЗАДОВОЛИТЕЛНА</u> (наличие на поне един или няколко критерии):</p> <p>⇒ АХП проведена при показания, не напълно съответстващи на ЛРП за АХП;</p> <p>⇒ АХП започната предоперативно без точни данни или с несъществени отклонения спрямо ЛРП за АХП;</p> <p>⇒ Неоптимален избор на АБС (комбинация) съгласно ЛРП за АХП;</p> <p>⇒ Продължителност на приложение на АБС до 72 часа;</p> <p>⇒ АХП проведена при липса на показания за нея съгласно ЛРП за АХП;</p>
<p>3. <u>НЕ ДОБРА</u> (наличие на поне един или няколко критерии):</p> <p>⇒ АХП започната следоперативно;</p> <p>⇒ Погрешен избор на АБС (комбинация);</p> <p>⇒ Продължителност на приложение на АБС над 72 часа или неуточнена;</p> <p>⇒ АХП непроведена при наличие на показания за нея съгласно ЛРП за АХП;</p>

При АХП с оценка „задоволителна” са налице несъществени отклонения от ЛРП за АХП. Може да се приеме, че заедно с АХП, оценена като „добра”, изпълняват основните цели, заложи при разработването на ЛРП за АХП. В тази връзка, с оглед разграничаване на добрата от недобрата практика при провеждането на АХП в Клиниката по хирургия беше прието оценките „добра” и „задоволителна” да бъдат обединени като „адекватно проведена АХП”. Случаите, получили оценки „не добра”, бяха обособени като „неадекватно проведена АХП”. Допълнителен аргумент в подкрепа на обединението на оценките „добра” и „задоволителна” се явява факта, че настоящото проучване е първо по рода си в България.

2.4. Клинична ефективност на проведената антибактериална хирургична профилактика

Основна цел при разработването и въвеждането в клиничната практика на ръководни принципи за провеждане на АХП беше осигуряването на нейната клинична ефективност. За оценяване на клиничната ефективност на проведената АХП преди и след въвеждането на ЛРП за АХП бяха използвани данните от водената в Клиниката по хирургия база данни за възникналите вътреболнични инфекции с микробиологично доказан причинител и резултатите от болничното статистическо звено за броя извършени операции през съответната година. За периода 2008-2010 г. беше изчислена годишна честотата на регистрираните постоперативни раневи инфекции на 100 операции.

2.5. Количествена употреба на антибактериални средства

Оценката на количествената употреба на АБС в Клиниката по хирургия се основаваше на показателя дефинирана дневна доза (ДДД). В рамките на разглеждания период от време (2008-2010 г.) не беше установена промяна в ДДД на използваните в

Клиниката АБС. Количествената употреба на всички използвани в Клиниката АБС за периода 2008-2010 г. беше представена като международно възприета и стандартизирана единица за сравнение – ДДД/100 леглодни. Изчислена беше самостоятелната количествена употреба за всяко от използваните АБС, както и общата количествена употреба на АБС в Клиниката за съответната календарна година.

Показателят ДДД/100 леглодни за всяко АБС беше изчислен по формулата:

$$\frac{\text{отпуснати лекарствени форми за периода} \times \text{количество лекарство в една лекарствена форма (г) / ДДД}}{\text{брой легла} \times \text{брой дни (през годината)} \times \text{индекс на заетост}} \times 100$$

Тази формула е заложена в Excel-базирания калкулатор ABC Calc Version 3.1 [97], разработен от Националния център за антибиотици и инфекциозен контрол към Statens Serum Institut (Копенхаген, Дания). Изчисленията бяха направени чрез използването на тази софтуерна програма и нейната актуална версия към момента на пресмятането. Нейно предимство е лесната ѝ употреба при превръщането на данни от болничните аптечни и статистически звена в препоръчаната от СЗО международна единица за сравнение на количествената лекарствена употреба – дефинирани дневни дози (ДДД) за 100 леглодни. Използваният ABC Calc Version 3.1 не включваше някои комбинирани АБС. От използваните в Клиниката антибиотици такова АБС беше единствено Cefoperazone/Sulbactam 2,0 g. fl. Показателят ДДД/100 леглодни за него беше пресметнат на база спомената формула, като бяха следвани препоръките на Съвместения център за лекарствена статистика и методология към СЗО за ДДД за АБС, съдържащи Cefoperazone [256]

2.6. Икономически резултати от разработването и въвеждането на локалните ръководни принципи за антибактериална хирургична профилактика

Икономическите резултати от разработването и въвеждането в клиничната практика на ЛРП за АХП за периода 2008-2010 г. бяха оценени въз основа на данните от болничното аптечно звено за годишните разходи за АБС в Клиниката по хирургия.

Бяха изчислени и сравнени общите годишни разходи за осигуряване на АБС в Клиниката по хирургия, годишните разходи за всяко АБС, разходите за придобиване на един брой лекарствена форма от използваните АБС за периода преди (2008 г.) и след (2009 и 2010 г.) разработването и въвеждането в клиничната практика на ЛРП за АХП.

2.7. Статистически методи

Проверката на хипотезата за наличието на статистическа значимост по отношение степента на адекватно проведената АХП между различните месеци се извърши с точния хи-квадрат критерия на Фишер при ниво на значимост ($p=0,05$). Използвана беше компютърната програма SPSS 22.0. При оценка на годишните разходи за АБС беше приложен индикативният факторен анализ с цел установяване степента на влияние на факторите – количествена употреба на АБС и разход за осигуряване на един брой лекарствена форма от АБС.

V. РЕЗУЛТАТИ

1. Оценка на провежданата антибактериална хирургична профилактика в Клиниката по хирургия преди и след въвеждането на локалните ръководни принципи за антибактериална хирургична профилактика

1.1. Оценка на антибактериална хирургична профилактика на операциите от контролната група

Контролната група беше формирана като през 08.2008 г. беше направена оценка на провежданата АХП в Клиниката по хирургия при четиридесет и четири (44) операции от планов или спешен порядък. При тридесет и пет операции (79,55%) беше проведена АХП, докато в останалите девет случая (20,45%), такава не беше проведена. Таблица 11 показва разпределението на болните според вида на хирургичната интервенция.

Поради това че по време на извършване на оценяването в Клиниката по хирургия на практика липсваха утвърдени ръководни принципи за провеждане на АХП, оценяването се базираше на международно приетите правила за провеждане на АХП [27, 45, 46, 103, 224, 238, 252]. Резултатите показаха, че при проследените през август 2008 г. операции АХП беше проведена в съответствие с тези правила само при пет операции - или по-малко от 12%. (фигура 1)

Таблица 11. Хирургичен профил на операциите с проследена и оценена АХП от контролната група - август 2008 г.

Вид операция	Брой болни	Процент
Апендектомия	5	11,36%
Хемиколектомия	7	15,91%
Холецистектомия	1	2,27%
Лапароскопска холецистектомия	6	13,64%
Невъзпалителна операция върху млечна жлеза	4	9,09%
Операция върху стомах	5	11,36%
Операция върху екстрахепатални жлъчни пътища	3	6,82%
Операция върху ректум	5	11,36%
Операция върху анус и перианално пространство	2	4,55%
Херниопластика с поставяне на платно	2	4,55%
Херниотомия без поставяне на платно	2	4,55%
Йеюностомия	1	2,27%
Експлоративна лапаротомия	1	2,27%
Общо	44	100%

Фигура 1. Разпределение на оценките на АХП (брой; процентен дял) през 08.2008 г., преди въвеждане на ЛРП за АХП.



След въвеждането на ЛРП за АХП в практиката на Клиниката по хирургия, на база заложените в тях конкретни подходи за провеждане на АХП, беше направена нова оценка на проведената АХП при операциите от контролната група, като бе използвана тристепенната скала на оценяване. (фигура 2)

Групата на АХП с оценка „добра” обхващаше пет операции (11,36%) - три невъзпалителни операции върху млечната жлеза и две херниотомии без поставяне на платно (всички с оценка по ASA<3), като при всичките нямаше показания за провеждане на АХП и такава не беше проведена.

Групата с оценка „задоволителна” включваше две оперативни интервенции (4,55%) - една апендектомия, при която беше установен неоптимален избор на АБС – приложен беше самостоятелно Ceftriaxone и липсваше допълнително покритие спрямо най-вероятните анаеробни причинители на ПРИ. Втората операция в тази група беше херниопластика с поставяне платно, при която не беше проведена АХП, като ASA оценката беше ≤ 3 .

Фигура 2. Разпределение на оценките на АХП (брой; процентен дял) през (08.2008 г.) според ЛРП за АХП и заложената в тях скала за оценяване.



При тридесет и седем случая (84,09%) беше поставена оценка „не добра”. Непровеждане на АХП при налични показания за такава беше наблюдавано при три операции или 6,82% от всички случаи от контролната група - две операции върху анус и перианално пространство и една хемиколектомия. Най-честото отклонение от ЛРП за АХП беше свързано с времето на приложение на АБС (комбинация). Това беше

наблюдавано при тридесет и четири операции, което представляваше над 77% от случаите. При тридесет и три оперативни интервенции (шест лапароскопски холецистектомии, шест хемиколектомии, пет операции върху стомах, пет операции върху ректум, четири апендектомии, три операции върху екстрахепатални жлъчни пътища, една експлоративна лапаротомия, една йеюностомия, една холецистектомия и една невъзпалителна операция върху млечна жлеза), се касаеше за приложение на АБС (комбинация) постоперативно, без да може да бъде установена допълнителна информация за времето на приложение, а при една херниопластика с поставяне на платно според данните от медицинската информация (ИЗ) АБС беше приложено интраоперативно, т.е., след вече настъпилата вероятна микробна контаминация на оперативното поле. При двадесет и осем от споменатите операции (шест хемиколектомии, пет операции върху стомах, пет операции върху ректум, четири лапароскопски холецистектомии, три операции върху екстрахепатални жлъчни пътища, две апендектомии, една йеюностомия, една холецистектомия и една невъзпалителна операция върху млечна жлеза), при които приложението на АБС (комбинация) беше започнало постоперативно, беше установено и отклонение от заложения в ЛРП за АХП принцип за приложение на АБС (комбинация) в еднократна доза или прилагането на допълнителни дози за не повече от 24 часа (по изключение до 48 часа при допълнителни пред- или интраоперативни рискови фактори). При пет операции (две лапароскопски холецистектомии, една операции върху стомах, една апендектомия и една холецистектомия) продължителността на приложение на АБС (комбинация) беше до 72-ри час след края на оперативните интервенции. В останалите двадесет и три случая (шест хемиколектомии, пет операции върху ректум, четири операции върху стомах, три операции върху екстрахепатални жлъчни пътища, две лапароскопски холецистектомии, една апендектомии, една йеюностомия и една невъзпалителна операция върху млечна жлеза) приложението на АБС (комбинация) беше повече от 72 часа или с неизвестна продължителност.

Направената оценка чрез използването на двата различни подхода показва аналогични резултати по отношение степента на адекватност на провежданата АХП при операциите от контролната група.

1.2. Оценка на антибактериалната хирургична профилактика на операциите от експерименталната група през първи тримесечен период (03.2009-05.2009 г.)

През месец март 2009 г. беше проведено първото оценяване на АХП в Клиниката след разработването и въвеждането в практиката на ЛРП за АХП. Беше извършена оценка на общо двадесет и четири (24) операции, чиито хирургичен профил е показан в таблица 12. Групата обхващаше шестнадесет (66,67%) случая с проведена АХП и осем (33,33%) без проведена такава.

Таблица 12. Хирургичен профил на операциите с проследена и оценена АХП за месец март 2009 г.

Вид операция	Брой болни	Процент
Апендектомия	2	8,33%
Хемиколектомия	1	4,17%
Холецистектомия	4	16,67%
Лапароскопска холецистектомия	5	20,83%
Ехинококектомия	3	12,5%
Операция върху стомах	1	4,17%
Операция върху ректум	4	16,67%
Херниопластика с поставяне на платно	3	12,5%
Херниотомия без поставяне на платно	1	4,17%
Общо	24	100%

Седем операции (29,17%) отговаряха на всички критерии според ЛРП за АХП, за да получат „добра” оценка (фигура 3). Към тях се отнасяха две лапароскопски холецистектомии и една херниотомия без поставяне на платно, при които АХП не беше проведена (за всички ASA беше ≤ 3). При две ехинококектомии и една холецистектомия АХП беше проведена с приложен самостоятелно Ceftriaxone в еднократна доза при една от ехинококектомиите и с продължителност до 24-ти час при една от

ехинококектомииите и при холецистектомията. При една операция за карцином на стомах беше приложена комбинация Ceftriaxone/Metroidazole до 48-ми час след края на интервенцията.

Фигура 3. Разпределение на оценките на АХП (брой; процентен дял) за м. 03.2009 г.



Операциите със „задоволителна” оценка, бяха шест (25,00%). В два от случаите причина за поставяне на тази оценка беше неоптималният избор на АБС (комбинация). Самостоятелно приложение на Ceftriaxone при липсата на покритие спрямо най-вероятните анаеробни причинители на ПРИ беше установено при една хемиколектомия, а използването на комбинация с необосновано широк спектър - Ceftriaxone/Metroidazole - при една херниопластика с поставяне на платно. При две лапароскопски холецистектомии (ASA ≤ 3) АХП беше проведена без проходимост от това. Две херниопластики с поставяне на платно получиха оценка „задоволителна” поради факта, че АХП при тях не е била проведена, като и в двата случая предоперативният физически статус на пациентите (ASA оценка) беше ≤ 3 .

През март 2009 г. АХП при единадесет операции или 45,83% получи „не добра” оценка. В групата се включваха четири операции върху ректум, три холецистектомии, две апендектомии, една ехинококектомия и една лапароскопска холецистектомия. При три от операциите причината за поставяне на оценка „не добра” беше непроведената АХП при налични показания за такава – една холецистектомия, една апендектомия и една операция върху ректум. В останалите осем случая причината беше

продължителност на приложение на АБС (комбинация) над 72 часа след края на операцията.

Април 2009 г. беше вторият месец от първия тримесечен период на наблюдение на АХП в Клиниката. През него беше извършена оценка на АХП при общо четиридесет и една (41) операции, чиито хирургичен профил е показан в таблица 13. При тридесет и четири случая (82,93%) АХП беше проведена, а при седем случая (17,07%) такава не беше проведена.

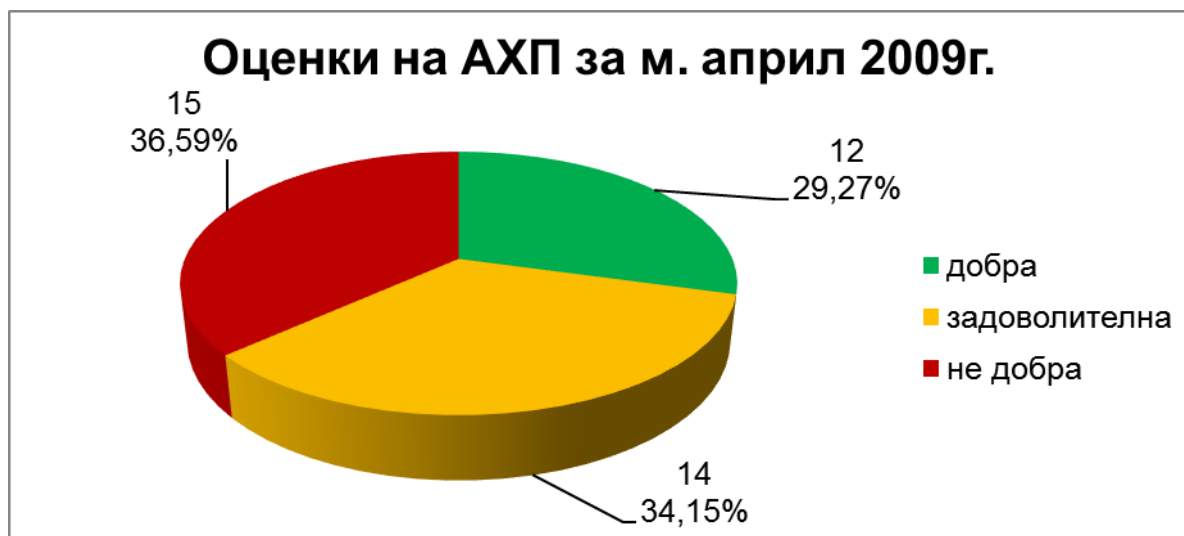
Таблица 13. Хирургичен профил на операциите с проследена и оценена АХП за месец април 2009 г.

Вид операция	Брой болни	Процент
Апендектомия	2	4,88%
Хемиколектомия	3	7,32%
Холецистектомия	2	4,88%
Лапароскопска холецистектомия	13	31,71%
Ехинококектомия	3	7,32%
Операция върху анус и перианално пространство	3	7,32%
Операция върху ректум	9	21,95%
Херниопластика с поставяне на платно	5	12,20%
Херниотомия без поставяне на платно	1	2,44%
Общо	41	100%

Дванадесет случая или 29,27% получиха „добра“ оценка (фигура 4). При три лапароскопски холецистектомии ($ASA \leq 3$) АХП не беше проведена. При две херниопластики с поставяне на платно, една холецистектомия и една ехинококектомия АХП беше проведена с Ceftriaxone, използван самостоятелно в еднократна доза, като само при ехинококектомията продължителността на приложение на АБС беше до 24-ти час след края на операцията. Поради установена алергия към бета-лактамини антибиотици при една херниопластика с платно АХП беше проведена с Ciprofloxacin, приложен до 24-ти час след края на операцията. При една хемиколектомия, една апендектомия, една операция върху ректум и една операция върху анус и перианално

пространство АХП беше проведена с комбинацията Ceftriaxone/Metroidazole. Продължителността на приложението на тази антибактериална комбинация при изброените операции беше до 48-ми час постоперативно. Изключение правеше апендектомията, при която комбинацията беше приложена до 24-ти час след края на оперативната интервенция.

Фигура 4. Разпределение на оценките на АХП (брой; процентен дял) за м. 04.2009 г.



Четиринадесет случая или 34,15% получиха „задоволителна” оценка. При осем лапароскопски холецистектомии и една херниотомията без поставяне на платно (всички с ASA ≤ 3) АХП беше проведена при липсата на показания за това. В допълнение, при една от тези операции приложението на АБС беше продължило до 72-ри час след края на операцията. Отклонението от ЛРП за АХП при една холецистектомия и една операция върху ректум беше свързано с продължителност на приложение на АБС (комбинация) – до 72-ри часа след края им. Неоптимален избор на АБС беше установен при една апендектомия и при една операция върху анус и перианално пространство, като и в двата случая беше приложен самостоятелно Ceftriaxone и липсваше покритие спрямо най-вероятните анаеробни причинители на ПРИ. Непроведената АХП при една херниопластика с поставяне на платно и ASA ≤ 3 беше причина за поставяне на „задоволителна” оценка.

Групата с „не добра” оценка се състоеше от общо петнадесет случая или 36,59%. Основната причина за поставяне на тази оценка беше АХП с продължителност на

приложение на АБС (комбинация) над 72-ри час или с неизвестна такава – в 12 от случаите – шест операции върху ректум, две хемиколектомии, две лапароскопски холецистектомии, една херниопластика с поставяне на платно и една ехинококектомия. При три операции – ехинококектомия, операция върху ректум и операция върху анус и перианално пространство, АХП не беше проведена въпреки показанията за това.

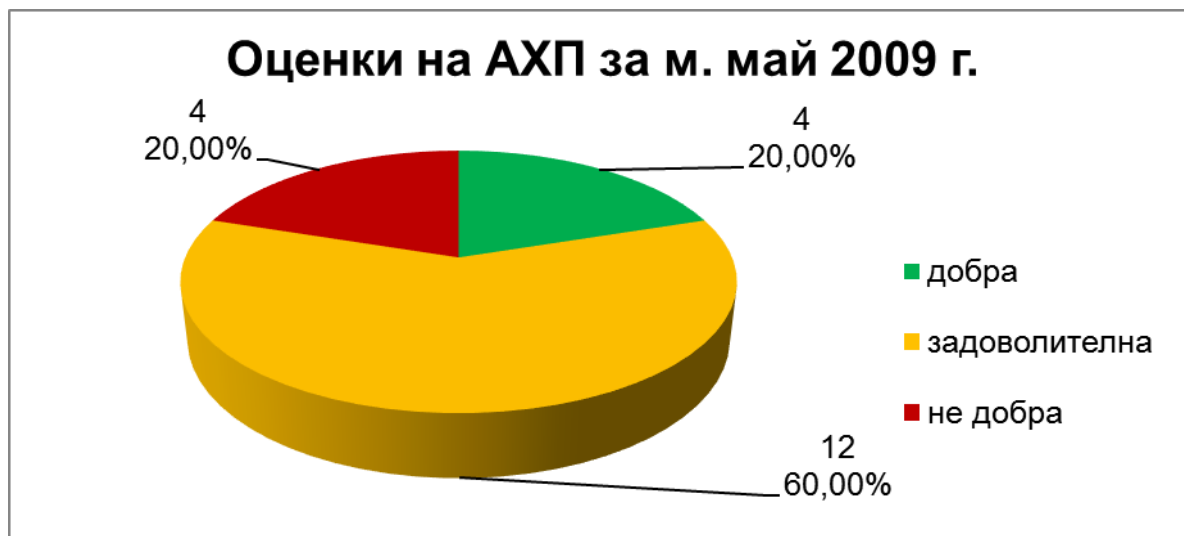
През месец май 2009 г. беше извършена оценка на АХП при двадесет (20) оперативни интервенции, чиито хирургичен профил е показан в таблица 14, като при шестнадесет (80,00%) от тях АХП беше проведена, а при останалите четири случая (20,00%) такава не беше проведена.

Таблица 14. Хирургичен профил на операциите с проследена и оценена АХП за месец май 2009 г.

Вид операция	Брой болни	Процент
Апендектомия	3	15,00%
Хемиколектомия	1	5,00%
Холецистектомия	5	25,00%
Лапароскопска холецистектомия	3	15,00%
Операция върху ректум	3	15,00%
Херниопластика с поставяне на платно	4	20,00%
Херниотомия без поставяне на платно	1	5,00%
Общо	20	100%

В четири от случаите или 20,00% (фигура 5) проведената АХП беше оценена като „добра”. При една лапароскопска холецистектомия (ASA \leq 3) липсваха показания за АХП и такава не беше проведена. При една холецистектомия беше приложен Ceftriaxone самостоятелно с продължителност до 24-ти час след края на оперативната интервенция. При една хемиколектомия и една операция върху ректум АХП беше проведена с Ceftriaxone/Metroidazole, като в първия случай продължителността на приложение на комбинацията беше до 24-ти час, а във втория - до 48-ми час след края на интервенцията.

Фигура 5. Разпределение на оценките на АХП (брой; процентен дял) за м. 05.2009 г.



Операциите, получили оценка „задоволителна”, бяха дванадесет или 60,00%. При три херниопластики с поставяне на платно и ASA ≤ 3 АХП не беше проведена. При две лапароскопски холецистектомии и една херниотомия без поставяне на платно (всички с ASA оценка ≤ 3) беше установено, че АХП е проведена, без да са налични показания за това. В допълнение, при двете лапароскопски холецистектомии приложението на АБС беше продължило до 72-ри час след края на операцията. Неоптимална продължителност на приложение на АБС (до 72-ри час след края на операцията) беше причина за поставяне на „задоволителна” оценка при две хирургични интервенции – холецистектомия и операция върху ректум. При четири операции беше установен неоптимален избор на АБС (комбинация) – при две холецистектомии беше приложена комбинация с необосновано широк спектър - Ceftriaxone/Metroidazole, докато при две апендектомии беше използван Ceftriaxone самостоятелно и липсваше покритие спрямо най-вероятните анаеробни причинители на ПРИ.

Проведената АХП при една апендектомия, една холецистектомия, една херниопластика с поставяне на платно и една операция върху ректум (общо четири случая или 20,00%) беше оценена като „не добра”. Причината за поставяне на тази оценка беше продължителност на приложение на АБС (комбинация) над 72 часа или неизвестна такава според медицинската документация.

След въвеждането в клиничната практика на ЛРП за АХП беше наблюдавано бързо и значително повишение на „адекватно проведената АХП” при операциите от

експерименталната група спрямо контролната група. Тази тенденция се запази през целия първи тримесен период на оценка, в резултат на което в края му „адекватно проведената АХП” достигна стойност от 80,00%

1.3. Оценка на антибактериалната хирургична профилактика на операциите от експерименталната група през втори тримесечен период (09.2009-11.2009) и 12.2009 г.

Според първоначално предвидения план за оценка на АХП в Клиниката, описан в глава „Материали и методи”, се предвиждаше този период да включва месеците 09.2009-11.2009 г. При оценка на резултатите относно динамиката в проследяването на проведената АХП беше установено, че през първия месец от втори период (09.2009 г.) е налице статистически значимо ($p < 0,05$) повишение на „неадекватно проведена АХП”, респективно, намаление на „адекватно проведена АХП” спрямо последния месец от първи период (05.2009 г.). Поради тази причина беше взето решение оценката на провежданата АХП в Клиниката по хирургия да бъде удължена с един месец в края на втори период (12.2010 г.) съгласно предвидената такава възможност, описана в глава „Материали и методи”.

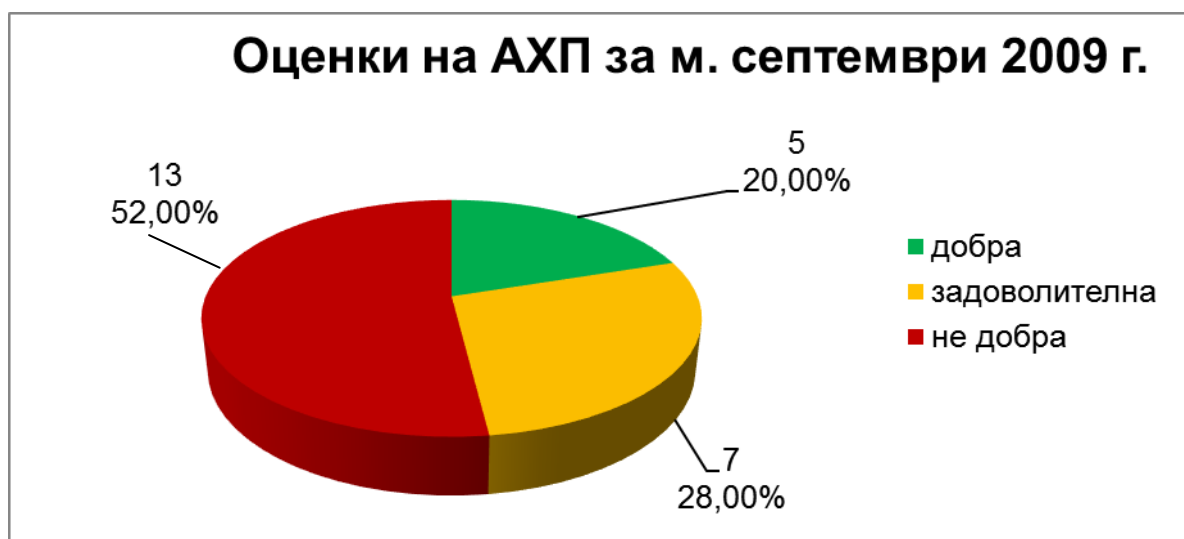
През месец септември 2009 г. беше направена оценка на АХП при двадесет и пет (25) болни. Хирургичния профил на тези оперативни интервенции е показан в таблица 15. В двадесет и три (92,00%) от случаите АХП беше проведена, а при останалите два (8,00%) такава не беше извършена.

АХП при пет операции (20,00%) (фигура 6) беше оценена като „добра”. При една лапароскопска холецистектомия ($ASA \leq 3$) липсваха показания за провеждане на АХП и такава не беше осъществена. При една холецистектомия за АХП беше използван Ceftriaxone, приложен самостоятелно, в еднократна доза. АХП при една херниопластика с поставяне на платно и една биопсия на панкреас беше проведена с Ceftriaxone приложен до 24-ти час след края на интервенциите. При една операция върху ректум беше проведена 24-часова АХП с приложение на комбинацията Ceftriaxone/Metroidazole.

Таблица 15. Хирургичен профил на операциите с проследена и оценена АХП за месец септември 2009 г.

Вид операция	Брой болни	Брой болни
Апендектомия	2	8,00%
Хемиколектомия	3	12,00%
Холецистектомия	4	16,00%
Лапароскопска холецистектомия	2	8,00%
Невъзпалителна операция върху млечна жлеза	1	4,00%
Операция върху стомах	1	4,00%
Ехинокоектомия	1	4,00%
Операция върху ректум	4	16,00%
Операция върху анус и перианално пространство	1	4,00%
Херниопластика с поставяне на платно	5	20,00%
Биопсия на панкреас	1	4,00%
Общо	25	100%

Фигура 6. Разпределение на оценките на АХП (брой; процентен дял) за м. 09.2009 г.



АХП при седем операции (28,00%) беше оценена като „задоволителна”. При три операции беше установен неоптимален избор на АБС – при една операция върху

ректум и една върху анус и перианално пространство беше приложен самостоятелно Ceftriaxone при необходимост от допълнително покритие и срещу най-вероятните анаеробни причинители на ПРИ, докато при една апендектомия беше приложен самостоятелно Metroidazole. В други три случая – ехинококектомия, херниопластика с поставяне на платно и операция върху стомах, АБС (комбинация) за АХП беше приложено/а до 72-ри час след края на оперативната интервенция. В групата с оценка „задоволителна” се включваше и една херниопластика с поставяне на платно и ASA ≤ 3 , при която не беше проведена АХП.

„Не добра” оценка получи проведената АХП при тринадесет операции (52,00%) – три хемиколектомии и три холецистектомии, две операции върху ректум и две херниопластики с поставяне на платно, една лапароскопска холецистектомия, една апендектомия и една операция върху невъзпалена млечна жлеза. При всички случаи причината за поставяне на тази оценка беше АХП с продължителност на приложение на АБС (комбинация) над 72-ри час след края на оперативната интервенция или с неизвестна такава.

През месец октомври 2009 г. АХП беше оценена при общо четиридесет и една (41) хирургични интервенции. С проведена АХП бяха двадесет и девет случая (70,73%), докато при дванадесет случая (29,27%) АХП не беше проведена. Разпределението на операциите според вида им през този месец е показано в таблица 16.

„Добра” оценка беше поставена на АХП при петнадесет операции или 36,59% (фигура 7). В групата се включваха шест лапароскопски холецистектомии и една херниотомия без поставяне на платно (всички с ASA ≤ 3), при които АХП не беше проведена. При четири херниопластики с поставяне на платно АХП беше проведена чрез самостоятелното приложение на Ceftriaxone в еднократна доза (един случай), с продължителност до 24-ти час (два случая) или до 48-ми час след края на оперативната интервенция (един случай). Поради установена алергия към бета-лактамни антибиотици при две херниопластики с поставяне на платно АХП беше проведена с Ciprofloxacin, приложен в еднократна доза (в един от случаите) и с продължителност на приложение на АБС до 48-ми час (в другия случай). При две хемиколектомии беше приложена комбинацията Ceftriaxone/Metroidazole в еднократна доза при една от хемиколектомиите и с продължителност до 48-ми час при другата.

Таблица 16. Хирургичен профил на операциите с проследена и оценена АХП за месец октомври 2009 г.

Вид операция	Брой болни	Процент
Апендектомия	2	4,88%
Хемиколектомия	5	12,20%
Холецистектомия	1	2,44%
Лапароскопска холецистектомия	14	34,15%
Операция върху стомах	1	2,44%
Операция върху ректум	2	4,88%
Операция върху анус и перианално пространство	1	2,44%
Херниопластика с поставяне на платно	12	29,27%
Херниотомии без поставяне на платно	2	4,88%
Операция върху екстрахепатални жлъчни пътища	1	2,44%
Общо	41	100%

Фигура 7. Разпределение на оценките на АХП (брой; процентен дял) за м. 10.2009 г.



АХП при шестнадесет операции (39,02%) беше оценена като „задоволителна”. В тази група се включваха осем операции, при които АХП беше проведена при липса на показания - седем лапароскопски холецистектомии и една херниотомия без поставяне

на платно (всички с ASA ≤ 3). АХП при три операции беше оценена като „задоволителна”, защото избраното АБС (комбинация) беше неоптимално съгласно ЛРП за АХП – при една холецистектомия и една операция върху екстрахепатални жлъчни пътища беше използвано АБС (комбинация) с необосновано широк спектър – Cefoperazon/Sulbactam и Ceftriaxone/Metroidazole, съответно, а при една апендектомия беше приложен Ceftriaxone самостоятелно и липсваше покритие спрямо най-вероятните анаеробни причинители на ПРИ. Беше установено, че неоптимална продължителност на приложение на АБС/комбинация (над 48 часа, но в рамките на до 72-ри час след края на хирургичната интервенция), е критерий за поставяне на „задоволителна” оценка при една хемиколектомия и две херниопластики с поставяне на платно. В тази група се включваха и две херниопластики с поставяне на платно и ASA ≤ 3 , при които АХП не беше проведена.

„Не добра” оценка получи проведената АХП при десет операции (24,39%) Преобладаващият критерий, поради който тези интервенции попаднаха в групата с тази оценка, беше АХП с продължителност на приложение на АБС (комбинация) над 72-ри час след края на хирургичната интервенция - две хемиколектомии, две херниопластики с поставяне на платно, две операции върху ректум, както и една лапароскопска холецистектомия. При една апендектомия, една операция върху анус и перианално пространство и една операция върху стомах АХП не беше проведена въпреки наличните показания за това.

През месец ноември 2009 г. беше извършена оценка на АХП при тридесет и пет (35) оперативни интервенции в Клиниката. Разпределението им според хирургичния им профил е показано в таблица 17. Разгледаните случаи обхващаха двадесет и четири операции или 68,57% с проведена АХП и единадесет операции или 31,43%, при които такава не беше проведена.

Оценка „добра” беше поставена при петнадесет операции или 42,86% (фигура 8). При три лапароскопски холецистектомии и една херниотомия без поставяне на платно (всички с ASA оценка ≤ 3), АХП не беше проведена. При пет херниопластики с поставяне на платно и две холецистектомии АХП беше проведена чрез приложението на Ceftriaxone самостоятелно в еднократна доза (в три от случаите на херниопластики с поставяне на платно и една холецистектомия), с продължителност до 24-ти час (един случай на херниопластика с поставяне на платно) или до 48-ми час след края на оперативната интервенция (една херниопластика с поставяне на платно и една

холецистектомия). При две операция върху ректум, една апендектомия и една хемиколектомия беше приложена комбинацията Ceftriaxone/Metroidazole с продължителност до 24-ти час постоперативно (една от операциите върху ректум) и с продължителност до 48-ми час постоперативно в останалите случаи.

Таблица 17. Хирургичен профил на операциите с проследена и оценена АХП през месец ноември 2009 г.

Вид операция	Брой болни	Процент
Апендектомия	2	5,71%
Хемиколектомия	3	8,57%
Холецистектомия	4	11,43%
Лапароскопска холецистектомия	7	20,00%
Операция върху ректум	4	11,43%
Херниопластика с поставяне на платно	12	34,29%
Херниотомия без поставяне на платно	1	2,86%
Операция за резекция на тънки черва	1	2,86%
Операция върху стомах	1	2,86%
Общо	35	100%

„Задоволителна” оценка беше поставена на АХП при десет хирургични интервенции или 28,57%. При три лапароскопски холецистектомии (ASA оценка ≤ 3) АХП беше проведена при липса на показания за такава. В други три случая приложението на АБС (комбинация) за АХП беше продължило над 48 часа (но в рамките на до 72-ри час след приключване на операцията) – една холецистектомия, една операция върху ректум и една операция за резекция на тънки черва. При три херниопластики с поставяне на платно и ASA ≤ 3 АХП не беше проведена. Неоптимален избор на АБС беше причина за поставяне на „задоволителна” оценка при една апендектомия – приложен беше Ceftriaxone самостоятелно, като липсваше покритие срещу най-вероятните анаеробни причинители на ПРИ.

Фигура 8. Разпределение на оценките на АХП (брой; процентен дял) за м. 11.2009 г.



Като „не добра” беше оценена АХП при десет операции (28,57%). В преобладаващата част от случаите се касаеше за АХП с продължителност на приложение на АБС (комбинация) над 72 часа след края на операцията – при две хемиколектомии, една херниопластика с поставяне на платно, една лапароскопска холецистектомия, една операция върху ректум и една операция върху стомах. Останалите четири случая включваха три херниопластики с поставяне на платно с ASA >3 и една холецистектомия, при които АХП не беше проведена въпреки наличните показания за това.

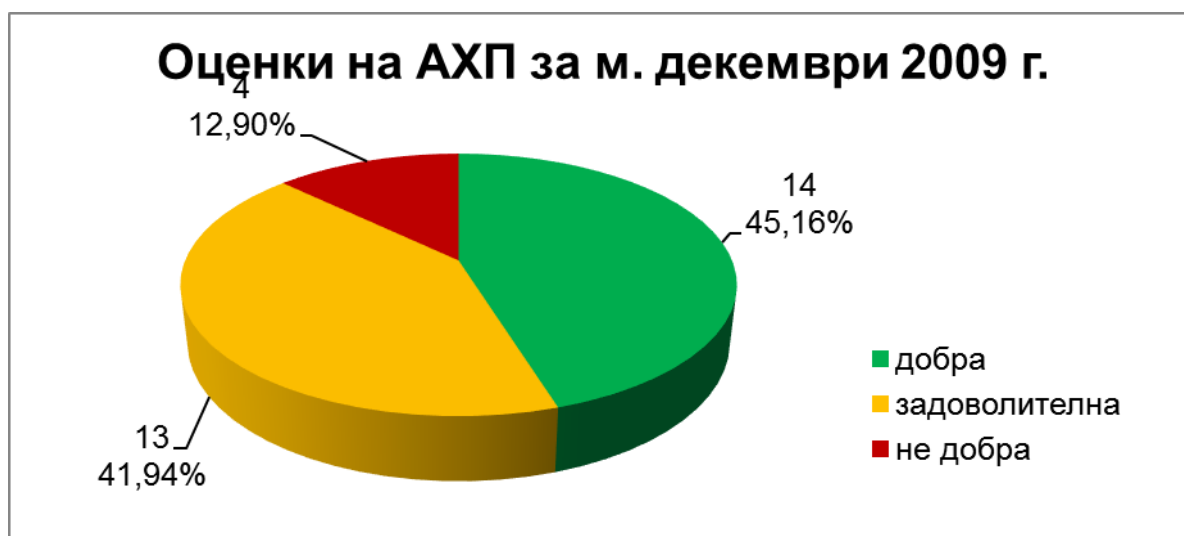
През месец декември 2009 г. беше оценена АХП при тридесет и една (31) операции, чието разпределение според хирургичния профил е показано в таблица 18. Групата включваше петнадесет интервенции (48,39%) с проведена АХП и шестнадесет случая (51,61%), при които такава не беше проведена.

Четиринадесет случая (45,16%) покриваха критериите, въз основа на които АХП да бъде оценена като „добра” (фигура 9). Тук се включваха шест лапароскопски холецистектомии и две операции върху невъзпалена млечна жлеза (всички с ASA оценка ≤ 3), при които АХП не беше проведена поради липса на показания. При шест херниопластики с поставяне на платно АХП беше проведена чрез самостоятелното приложение на Ceftriaxone в еднократна доза (два случая), с продължителност до 24-ти час (един случай) или до 48-ми час след края на оперативната интервенция (три случая).

Таблица 18. Хирургичен профил на операциите с проследена и оценена АХП през месец декември 2009 г.

Вид операция	Брой болни	Процент
Апендектомия	1	3,23
Хемитиреоидектомия	1	3,23
Лапароскопска холецистектомия	11	35,48
Невъзпалителна операция върху млечна жлеза	3	9,68
Операция върху ануса и перианалното пространство	1	3,23
Херниопластика с поставяне на платно	14	45,16
Общо	31	100%

Фигура 9. Разпределение на оценките на АХП (брой; процентен дял) за м. 12.2009 г.



При тринадесет оперативни интервенции (41,94%) АХП беше оценена като „задоволителна”. През този месец преобладаващите причини за поставяне на тази оценка бяха две. Ненужно проведена АХП при липса на показания за това беше установена при пет лапароскопски холецистектомии и една операции върху невъзпалена млечна жлеза - общо шест случая, всички с ASA ≤ 3 . Също при шест оперативни интервенции – пет херниопластики с поставяне на платно и една хемитиреоидектомия, АХП не беше проведена, но оценката им по ASA беше ≤ 3 и затова бяха включени в тази група. Неоптимален избор на антибактериална комбинация

с необосновано широк (Ceftriaxone/Metroidazole) беше причина за поставяне на „задоволителна” оценка на проведената АХП при една херниопластика с поставяне на платно.

Като „не добра” беше оценена АХП при четири операции (12,90%). Причините за поставяне на тази оценка бяха както следва - при една апендектомия и една операция върху анус и перианално пространство - поради непроведената АХП при налични показания, докато при две херниопластики с поставяне на платно - поради продължителност на приложение над 72 часа.

Оценката на провежданата в Клиниката по хирургия АХП показва, че след три месечно прекъсване на активният мониторинг между 05.2009 г. и 09.2009 г. беше наблюдавано понижение на „адекватно проведената АХП” до 48% през 09.2009 г. Въпреки понижението, нивото на „адекватно проведената АХП” при операциите от експерименталната група в началото на втория тримесечен период беше значително по-високо в сравнение с установената в контролната група операции. Провеждането на ежемесечна оценка на АХП на операциите от експерименталната група през втория тримесечен период доведе до повишение на „адекватно проведената АХП” и тя достигна до 87,10% през 12.2009 г.

1.4. Оценка на антибактериалната хирургична профилактика на операциите от експерименталната група през трети тримесечен период (02.2010-05.2010 г.) и 06.2010 г.

Според първоначално предвидения план за оценка на АХП в Клиниката, описан в глава „Материали и методи” се предвиждаше този период да включва месеците 02.2010-04.2010 г. При анализа на резултатите относно динамиката в оценката на проведената АХП беше установено, че през първия месец от трети период (02.2009 г.) е налице статистически значимо ($p < 0,05$) повишение на „неадекватно проведена АХП”, респективно, намаление на „адекватно проведена АХП” спрямо последния оценен месец от втори период (12.2009 г.). Поради тази причина беше взето решение оценката на провежданата АХП в Клиниката по хирургия през трети период да бъде удължена с

един месец съгласно предвидената такава възможност, описана в глава „Материали и методи”. В тази връзка беше получено съгласие от ръководството на Клиниката по хирургия допълнителна оценка на провежданата АХП да бъде извършена през 06.2010 г.

През месец февруари 2010 г. беше направена оценка на АХП при двадесет и четири (24) операции. В тази група се включваха петнадесет случая (62,5%) с проведена АХП и девет случая (37,5%) без проведена такава. В таблица 19 е показано разпределение на операциите през този месец според хирургичния им профил.

Таблица 19. Хирургичен профил на операциите с проследена и оценена АХП през месец февруари 2010 г.

Вид операция	Брой болни	Процент
Апендектомия	7	29,17%
Хемиколектомия	3	12,50%
Холецистектомия	1	4,17%
Лапароскопска холецистектомия	6	25,00%
Невъзпалителна операция върху млечна жлеза	1	4,17%
Операция върху ректум	1	4,17%
Херниопластика с поставяне на платно	4	16,67%
Херниотомии без поставяне на платно	1	4,17%
Общо	24	100%

Общо осем хирургични интервенции или 33,33% (фигура 10) отговаряха на всички критерии за оценяване, заложи в ЛРП за АХП, и проведената АХП при тях беше оценена като „добра”. Групата включваше пет лапароскопски холецистектомии и една херниотомия без поставяне на платно (всички с ASA оценка ≤ 3), при които АХП не беше проведена. При две херниопластики с поставяне на платно АХП беше проведена с Ceftriaxone, приложен самостоятелно в еднократна доза.

Като „задоволителна” беше оценена АХП при шест операции или 25,00%. Преобладаващата причина за поставяне на тази оценка беше неоптималният избор на АБС (комбинация) – при две апендектомии (приложен самостоятелно Ceftriaxone при

липсващо покритие срещу най-вероятните анаеробни причинители на ПРИ) и при една холецистектомия (приложена антибактериална комбинация с необосновано широк спектър - Ceftriaxone/Metroidazole). В два случая - една лапароскопска холецистектомия и една операция върху невъзпалена млечна жлеза (и двете операции с ASA оценка ≤ 3), АХП беше проведена, без да са налични показания за това. При една херниопластика с поставяне на платно и ASA ≤ 3 АХП не беше проведена и въз основа на това беше поставена „задоволителна” оценка.

Фигура 10. Разпределение на оценките на АХП (брой; процентен дял) за м. 02.2010 г.



АХП при общо десет оперативни интервенции или 41,67% беше оценена като „не добра”. В преобладаващата част от случаите (осем операции) се касаеше за АХП с продължителност на приложение на АБС над 72-ри час след края на оперативната интервенция – при три апендектомии, три хемиколектомии, една херниопластика с поставяне на платно и една операция върху ректум. При две апендектомии АХП не беше проведена въпреки наличните показания за това.

През месец март 2010 г. беше извършена оценка на АХП при тридесет и четири (34) оперативни интервенции, като при осемнадесет от тях (52,94%) АХП беше проведена, а шестнадесет (47,06%) бяха без проведена такава. Разпределението на операциите през този месец според вида на хирургичната интервенция е показано в таблица 20.

Таблица 20. Хирургичен профил на операциите с проследена и оценена АХП през месец март 2010 г.

Вид операция	Брой болни	Процент
Апендектомия	3	8,82%
Холецистектомия	6	17,65%
Лапароскопска холецистектомия	10	29,41%
Невъзпалителна операция върху млечна жлеза	3	8,82%
Херниопластика с поставяне на платно	9	26,47%
Херниотомии без поставяне на платно	3	8,82%
Общо	34	100%

За АХП при общо седемнадесет операции (50,00%) беше преценено, че отговаря на всички критерии за поставяне на „добра” оценка (фигура 11). При шест лапароскопски холецистектомии, три херниотомии без поставяне на платно и три операции върху невъзпалена млечна жлеза (всички с предоперативен риск по ASA ≤ 3) АХП не беше проведена поради липса на показания. При три херниопластики с поставяне на платно и две холецистектомия АХП беше проведена с Ceftriaxone, приложен самостоятелно в еднократна доза в три от случаите – при две херниопластики с поставяне на платно и една холецистектомия и до 48-ми час след края на оперативната интервенция при една херниопластика с поставяне на платно и една холецистектомия.

„Задоволителна” оценка беше поставена на АХП при дванадесет операции (35,29%). При четири лапароскопски холецистектомии (всички с ASA ≤ 3) беше проведена АХП при липса на показания за такава. В четири случая приложението на АБС беше с продължителност над 48 часа (но в рамките на до 72-ри час след края на операцията) – две холецистектомии, една апендектомия и една херниопластика с поставяне на платно. Неоптимално избрано АБС беше причина за поставяне на „задоволителна” оценка при една апендектомия - приложен самостоятелно Ceftriaxone и липсващо покритие спрямо най-вероятните анаеробни причинители на ПРИ. При три херниопластики с поставяне на платно и ASA ≤ 3 АХП не беше проведена.

Фигура 11. Разпределение на оценките на АХП (брой; процентен дял) за м. 03.2010 г.



АХП при общо пет оперативни интервенции или 14,71% беше оценена като „не добра”. В преобладаващата част от случаите (четири операции) се касаеше за АХП с продължителност на приложение на АБС над 72 часа – при две холецистектомии, една апендектомия и една херниопластика с поставяне на платно. При една херниопластика с поставяне на платно и ASA >3 АХП не беше проведена въпреки наличните показания за това.

През месец април 2010 г. беше оценена АХП при общо деветнадесет (19) операции. При десет от тях (52,63%) АХП беше проведена, докато при останалите девет случая (47,37%) такава не беше проведена. Разпределението им според вида на хирургичната интервенция е показано в таблица 21.

При общо четири операции (21,05%) АХП беше оценена като „добра”. (фигура 12) При три лапароскопски холецистектомии (всички с ASA ≤3) съгласно ЛРП за АХП липсваха показания за провеждане на АХП и такава не беше проведена. При една херниопластика с поставяне на платно беше приложен Ceftriaxon самостоятелно, с продължителност на приложението до 48-мия час след края на оперативната интервенция.

Таблица 21. Хирургичен профил на операциите с проследена и оценена АХП през месец април 2010 г.

Вид операция	Брой болни	Процент
Апендектомия	2	10,53%
Холецистектомия	3	15,79%
Лапароскопска холецистектомия	7	36,84%
Ехинококектомия	1	5,26%
Херниопластика с поставяне на платно	3	15,79%
Операция върху ануса и перианалното пространство	3	15,79%
Общо	19	100%

Фигура 12. Разпределение на оценките на АХП (брой; процентен дял) за м. 04.2010 г.



„Задоволителна” оценка получи АХП при осем операции. Преобладаващата причина за поставяне на тази оценка беше провеждането на АХП при липса на показания за това – при четири лапароскопски холецистектомии (всички с ASA \leq 3). Две херниопластики с поставяне на платно и ASA \leq 3 се включваха в тази група, защото беше установено, че АХП не е проведена. Неоптимален избор на АБС беше констатиран при една апендектомия (приложен самостоятелно Ceftriaxone и липсвашо покритие спрямо най-вероятните анаеробни причинители на ПРИ) и при една

холецистектомия (приложено АБС с необосновано широк спектър - Cefoperazone/Sulbactam).

В групата с оценка „не добра” се включваха общо седем операции (36,84%). Най-честата причина за поставяне на „не добра” оценка беше непроведена АХП при налични показания за такава. Този критерий за оценка, беше установен при три операции върху анус и периаанално пространство и при една апендектомия. При две холецистектомии и при една ехинококектомия приложението на АБС за АХП беше продължило над 72-ри час след края на оперативната интервенция.

През месец юни 2010 г. в Клиниката беше извършена оценка на АХП при тридесет и две (32) операции. АХП беше проведена при петнадесет операции (46,88%), а в останалите седемнадесет случая (53,12%) такава не беше извършена. Разпределение на операциите според вида на хирургичната интервенция е показано в таблица 22.

Таблица 22. Хирургичен профил на операциите с проследена и оценена АХП през месец юни 2010 г.

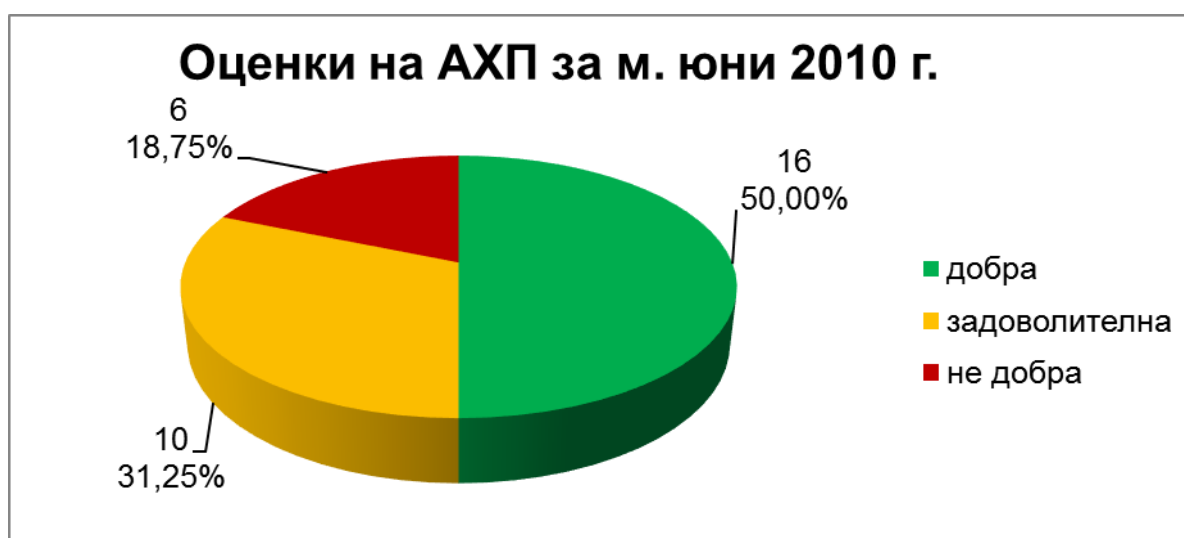
Вид операция	Брой болни	Процент
Апендектомия	3	9,38%
Лапароскопска холецистектомия	14	43,75%
Невъзпалителна операция върху млечна жлеза	2	6,25%
Операция върху ануса и периааналното пространство	3	9,38%
Херниопластика с поставяне на платно	9	28,13%
Херниотомия без поставяне на платно	1	3,13%
Общо	32	100%

„Добра” оценка бе поставена на АХП при шестнадесет операции или 50,00%. (фигура 13) При седем лапароскопски холецистектомии, при една операция върху невъзпалена млечна жлеза и при една херниотомия без поставяне на платно (всички с ASA \leq 3), АХП не бе проведена. В пет случая на херниопластика с поставяне на платно АХП беше проведена с Ceftriaxone (приложен самостоятелно), като при четири от тези оперативни интервенции бе приложена еднократна доза, а при една от тях АХП беше продължила до 48-ми час следоперативно. Две апендектомии се включваха в групата на операции с „добра” оценка. При едната АХП бе проведена с еднократна доза

Ceftriaxone/Metroidazole. При другата поради алергия към бета-лактамини АБС АХП бе проведена с комбинацията Ciprofloxacin/Metroidazole, с продължителност до 48-ми час.

Общият брой операции с АХП оценена като „задоволителна” беше десет или 31,25%. Преобладаващата причина за поставяне на тази оценка беше провеждането на АХП, без да е налице обективна необходимост от това – при пет лапароскопски холецистектомии и една операция върху невъзпалена млечна жлеза (всички с ASA \leq 3). При четири херниопластики с поставяне на платно и предоперативна оценка по ASA \leq 3 АХП не бе проведена.

Фигура 13. Разпределение на оценките на АХП (брой; процентен дял) за м. 06.2010 г.



При три операции върху анус и перианално пространство и една апендектомия АХП не беше проведена, въпреки показанията за такава съгласно ЛРП за АХП. Тези случаи заедно с две лапароскопски холецистектомии, при които от наличната медицинска документация не ставаше ясно каква е била продължителността на приложение на АБС за АХП, се включваха в групата с оценка „не добра” – общо шест оперативни интервенции или 18,75%.

Таблица 23. Динамика на адекватността на провежданата АХП в Клиника по хирургия, УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ”, съгласно ЛРП за АХП.

Месец	Брой случаи	Оценка в %	
		„Адекватно проведена АХП”	„Неадекватно проведена АХП”
08.2008	44	7(44) – 15,91%	37(44) – 84,09%
03.2009	24	13(24) – 54,17%	11(24) – 45,83%
04.2009	41	26(41) – 63,41%	15(41) – 36,59%
05.2009	20	16(20) – 80,00%	4(20) – 20,00%
09.2009	25	12(25) – 48,00%	13(25) – 52,00%
10.2009	41	31(41) – 75,61%	10(41) – 24,39%
11.2009	35	25(35) – 71,43%	10(35) – 28,57%
12.2009	31	27(31) – 87,10%	4(31) – 12,90%
02.2010	24	14(24) – 58,33%	10(24) – 41,67%
03.2010	34	29 (34) –85,29%	5(34) – 14,71%
04.2010	19	12(19) –63,16%	7(19) – 36,84%
06.2010	32	26(32) – 81,25%	6(32) – 18,75%

Оценката на провежданата в Клиниката по хирургия АХП показва, че през третия тримесечен период, допълнен от м. 06.2010 г., „адекватно проведената АХП” остана значително по-висока в сравнение с установената в контролната група операции (таблица 23). Бяха наблюдавани флуктуации в степента на „адекватно проведената АХП” и спадането ѝ под 60%, - през 02.2010 г., но това може да бъде обяснено с липсата на мониторинг в Клиниката през 01.2010 г.

2. Количествена употреба на антибактериални средства в Клиниката по хирургия преди и след въвеждането на локалните ръководни принципи за антибактериална хирургична профилактика

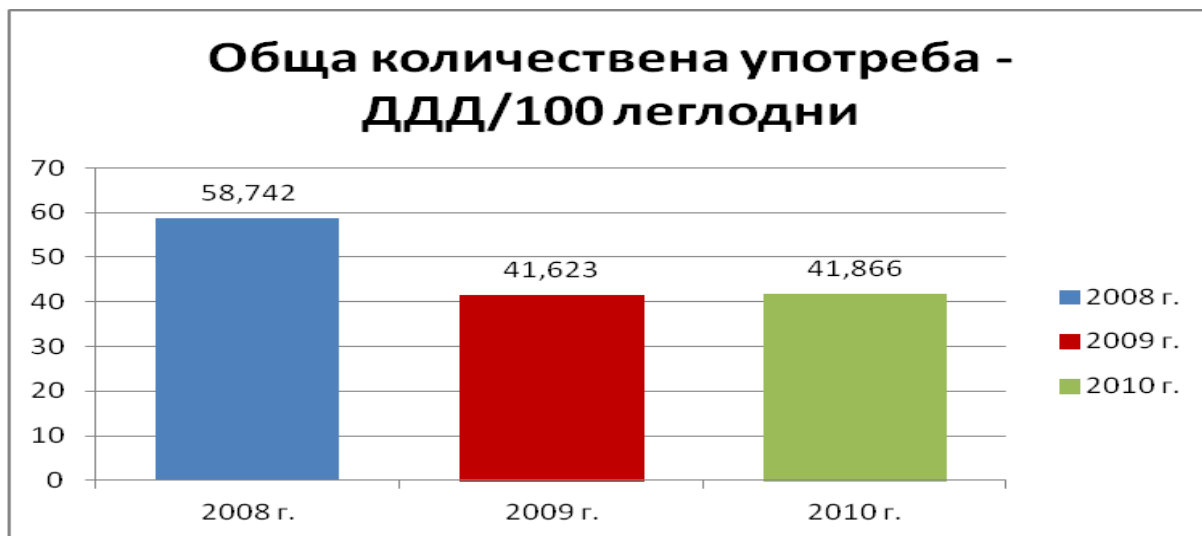
2.1. Обща количествена употреба. Особенности и динамика в количествената употреба при различните антибактериални средства

Общата количествена употреба на АБС в Клиниката по хирургия, представена като международно възприета и стандартизирана единица за сравнение – ДДД/100 леглодни, отбеляза намаление с над 29% през 2009 г. спрямо 2008 г. - от 58,742 ДДД/100 леглодни до 41,623 ДДД/100 леглодни. През 2010 г. общата употреба на АБС практически запази нивото си спрямо 2009 г., като отчетеното процентно повишение беше минимално – 0,63%. (таблица 24; фигура 14)

Таблица 24. Динамика в общата количествена употреба на АБС в Клиниката по хирургия за периода 2008-2010 г.

Година	Обща количествена употреба - ДДД/100 леглодни	Процентна разлика спрямо предходната година
2008 г.	58,742	
2009 г.	41,623	-29,14%
2010 г.	41,866	+0,63%

Таблица 14. Общата количествена употреба на АБС в Клиниката по хирургия за периода 2008-2010 г.



През тригодишния период на наблюдение цефалоспорино трето поколение бяха най-употребяваната група АБС, като във всяка една от разгледаните години - 2008, 2009 и 2010 г., те съставляваха над 50% от общата консумация на АБС, съответно: 55,98%, 65,58% и 68,03%. През 2009 г. беше наблюдавано близо 17% намаление на количествената употреба на цефалоспорино трето поколение спрямо 2008 г. - от 32,881 ДДД/100 леглодни до 27,295 ДДД/100 леглодни, докато увеличението през 2010 г. спрямо 2009 г. беше около 4% съответно до 28,481 ДДД/100 леглодни. Таблицы 25 и 26 показват количествената употреба на различните АБС от тази група, както и динамиката ѝ през разгледания времеви интервал – в абсолютни стойности на показателя ДДД/100 леглодни и като процент от общата количествена употреба на АБС в Клиниката за съответната година. Най-използваното АБС от групата на цефалоспорино трето поколение беше Ceftriaxone. Проведената оценка на АХП установи, че това беше и най-често използваното (самостоятелно или в комбинация) АБС при провеждане на АХП в Клиниката по хирургия. Неговата количествена употреба през 2009 г. намалю с над 22% спрямо 2008 г. – от 32,77 ДДД/100 леглодни до 25,35 ДДД/100 леглодни, докато през 2010 г. нарастна с около 6,5% - до 26,999 ДДД/100 леглодни спрямо 2009 г. Динамиката различна от тази при всички останали АБС показва употребата на Cefoperazone/Sulbactam. През 2008 г. това АБС представляваше по-малко от половин процент от общата консумация на АБС. Процентното му увеличение през 2009 г. беше значително, а през 2010 г. беше

наблюдавано слабо понижение в количествената му употреба спрямо 2009 г. Cefotaxime и Ceftazidime бяха другите две АБС от тази група, използвани в Клиниката по хирургия през наблюдавания времеви интервал, но те имаха малко влияние както върху общата количествена употреба на АБС, така и в частност върху тази на АБС от разглежданата група.

Таблица 25. Количествена употреба на АБС от групата на цефалоспорини трето поколение в Клиниката по хирургия за периода 2008-2010 г. в абсолютни стойности - ДД/100 леглодни. В скоби е посочена процентната промяна спрямо предходната година.

АТС-код	АБС	2008 г.	2009 г.	2010 г.
J01DD01	Cefotaxime 1,0g fl.	0	0	0,01
J01DD02	Ceftazidim 1.0g fl.	0,086	0,07 (-18,60%)	0,017 (-75,71%)
J01DD04	Ceftriaxone 1,0g fl.	32,77	25,35 (-22,64%)	26,065 (+6,50%)*
J01DD04	Ceftriaxone 2,0g fl.	0	0	0,934
J01DD62	Cefoperazone/Sulbactam 2,0g fl.	0,025	1,875 (+7400%)	1,455 (-22,40%)

*Процентната промяна включва Ceftriaxone 1,0g fl. и Ceftriaxone 2,0g fl.

Таблица 26. Количествена употреба на АБС от групата на цефалоспорини трето поколение в Клиниката по хирургия за периода 2008-2010 г. като процент от общата количествена употреба на АБС в Клиниката за съответната година.

АТС-код	АБС	2008 г.	2009 г.	2010 г.
J01DD01	Cefotaxime 1,0g fl.	0	0	0,02%
J01DD02	Ceftazidim 1.0g fl.	0,17%	0,17%	0,04%
J01DD04	Ceftriaxone 1,0g fl.	55,79%	60,90%	62,26%
J01DD04	Ceftriaxone 2,0g fl.	0	0	2,23%
J01DD62	Cefoperazone/Sulbactam 2,0g fl.	0,04%	4,5%	3,48%

Metronidazole като единствен представител на групата на имидазоловите производни беше второто по употреба АБС в Клиниката по хирургия. Неговата количествена употреба като абсолютни стойности на показателя ДДД/100 леглодни показва ясно изразена тенденция на намаление през 2008, 2009 и 2010 г.: 15,923; 10,119 и 8,765, съответно. Тази изразена низходяща тенденция беше наблюдавана и като процентен дял от общата количествена антибиотична употреба. (таблица 27) Metronidazole най-често в комбинация с Ceftriaxone беше второто най-често използвано АБС при провеждане на АХП както преди, така и след разработването и въвеждането на ЛРП за АХП.

Таблица 27. Количествена употреба на Metronidazole за периода 2008-2010 г. в абсолютни стойности на показателя ДДД/100 леглодни и като процент от общата количествена употреба на АБС в Клиниката по хирургия за съответната година. В скоби е посочена процентната промяна спрямо предходната година.

Година	Количествена употреба на Metronidazole - ДДД/100 леглодни	Процент от общата количествена употреба на АБС за съответната година
2008 г.	15,923	27,11%
2009 г.	10,119 (-36,45%)	24,31%
2010 г.	8,765 (-13,38%)	20,94%

Третата по употреба група АБС в Клиниката бяха флуорохинолоните. Единственият използван представител от тази група беше Ciprofloxacin. Количествената употреба на двете форми за парентерално приложение на това АБС - флакони от 0,1 g и 0,2 g се характеризираше със споменатата вече тенденция на намаление на количествената употреба през 2009 г. – с над 37,5% спрямо 2008 г. – от 2,765 ДДД/100 леглодни до 1,726 ДДД/100 леглодни, докато през 2010 г. се наблюдаваше нарастване с около 28% - до 2,214 ДДД/100 леглодни спрямо 2009 г. (таблица 28). През трите проследени години формата за перорално приложение на Ciprofloxacin табл. 0,250 g представляваше под 1,0% от общата количествена употреба на АБС в Клиниката. (таблица 29). От текущото наблюдение и оценка на АХП беше

установено, че хирурзите в Клиниката стриктно спазваха заложеното изискване в ЛРП за АХП за интравенозно приложение на АБС (комбинация). В тази връзка употребата на перорални лекарствени форми се отнасяше за стандартни за Клиниката терапевтични ситуации със секвенциално приложение на АБС. Въз основа на оценката на провежданата АХП в Клиниката по хирургия използването на Ciprofloxacin за целите на АХП беше установено само в случаи на алергия към б-лактамни АБС – самостоятелно или в комбинация при общо дванадесет случая от проследените триста и седемдесет оперативни интервенции.

Таблица 28. Количествена употреба на ципрофлоксацин в Клиниката по хирургия за периода 2008-2010 г. в абсолютни стойности - ДДД/100 леглодни. В скоби е посочена процентната промяна спрямо предходната година.

АТС-код	АБС	2008 г.	2009 г.	2010 г.
J01MA01	Ciprofloxacin 0,1g fl.	2,765	1,215 (-37,58%)**	1,695 (+28,27)**
J01MA02	Ciprofloxacin 0,2g fl.	0	0,511	0,519
J01MA04	Ciprofloxacin 0,250g tabl.	0,361	0,409 (+13,30%)	0,279 (-31,78%)

**Процентната промяна включва Ciprofloxacin 0,1 g fl. и Ciprofloxacin 0,2 g fl.

Таблица 29. Количествена употреба на ципрофлоксацин в Клиниката по хирургия за периода 2008-2010 г. като процент от общата количествена употреба на АБС в Клиниката за съответната година.

АТС-код	АБС	2008 г.	2009 г.	2010 г.
J01MA01	Ciprofloxacin 0,1g fl.	4,71%	2,92%	4,05%
J01MA02	Ciprofloxacin 0,2g fl.	0	1,23%	1,24%
J01MA04	Ciprofloxacin 0,250g tabl.	0,61%	0,98%	0,67%

През 2008, 2009 и 2010 г. разгледаните три групи АБС съставляваха съответно 88,41%, 95,02% и 94,93% от общата количествена употреба на АБС. Таблици 30 и 31 показват количествената употреба на останалите АБС, използвани в Клиниката по

хирургия, както и тяхната динамика за разгледания времеви интервал – в абсолютни стойности на показателя ДДД/100 леглодни и като процент от общата количествена употреба на АБС за съответната година. Във връзка с разработените и въведени в клиничната практика ЛРП за АХП следваше да бъде проследена динамиката в количествената употреба на АБС, препоръчвани за провеждане на АХП – цефалоспорино първо поколение, АБС от групата на протектираните аминопеницилини и Clindamycin. При Cefazolin (флакони от 1,0 g и 2,0 g), като единствен представител на цефалоспорино първо поколение използван в Клиниката, беше наблюдавано намаление от 2,617 през 2008 г. на 0,299 през 2009 г. до 0,173 ДДД/100 леглодни 2010 г. В Клиниката по хирургия бяха използвани три АБС от групата на протектираните аминопеницилини. Само Ampicilin/Sulbactam флакони 1,5 g беше използван и през трите проследени години, като количествената му употреба се характеризираше с намаление от 59,18% през 2009 г. спрямо 2008 г. – от 0,392 ДДД/100 леглодни до 0,16 ДДД/100 леглодни, и с увеличение от 208,75% през 2010 г. спрямо 2009 г. - до 0,494 ДДД/100 леглодни. При употребата на Amoxicillin/Clavulanic acid флакони 1,2 g беше наблюдавано намаление през 2009 г. спрямо 2008 г. – от 0,278 до 0,186 ДДД/100 леглодни, а през 2010 г. това АБС не беше използвано в Клиниката. Amoxicillin/Clavulanic acid табл. 0,625 g беше прилаган само през 2009 г. и съставляваше около 0,5% от общата количествена употреба през тази година. Clindamycin беше използван в Клиниката само през 2008 г. и е представлявал само 0,07% от общата количествена употреба на АБС през тази година. При оценката на АХП в Клиниката по хирургия използване на АБС от групата на протектираните аминопеницилини и Clindamycin за целите на АХП не беше установено, докато Cefazolin беше приложен при една оперативна интервенция. Тези факти не изключват възможността споменатите АБС да са използвани от хирурзите в Клиниката при провеждането на АХП в месеците, когато не беше извършвано текущото наблюдение и оценка на АХП.

Таблица 30. Количествена употреба на АБС в Клиниката по хирургия за периода 2008-2010 г. в абсолютни стойности - ДДД/100 леглодни. В скоби е посочена процентната промяна спрямо предходната година.

АТС-код	АБС	2008 г.	2009 г.	2010 г.
J01CR01	Ampicilin/Sulbactam 1,5 fl.	0,392	0,16 (-59,18%)	0,494 (+208,75%)
J01CR02 (P)	Amoxicillin/Clavulanic acid 1,2 fl.	0,278	0,186 (-33,09%)	0
J01CR02 (O)	Amoxicillin/Clavulanic acid 0,625g tabl.	0	0,209	0
J01DB04	Cefazolin 2,0g fl.	2,224	0,299 (-88,57%)*	0,173 (-42,00%)
J01DB04	Cefazolin 1,0 fl.	0,393	0	0
J01DC02	Cefuroxime 1,5g fl.	0,203	0	0
J01DE01	Cefepime 1,0g fl.	0,956	0,14 (-85,36%)	0,354 (+152,00%)
J01DE02	Cefpirome 2,0g fl.	0,005	0	0
J01DH02	Meropenem 1,0g fl.	1,175	0,583 (-50,38%)	0,155 (-73,41%)
J01DH51	Imipenem/Cilastatin 0,5g fl.	0,209	0,12 (-42,58%)	0,152 (+26,27%)
J01FA10	Azithromycin 2,0g fl.	0	0	0,199
J01FF01	Clindamycin 0,6g amp.	0,041	0	0
J01GB03	Gentamicin 0,080g amp.	0,59	0,103 (-82,54%)	0,126 (+22,33%)
J01GB06	Amikacin 0,500g amp	0,275	0,209 (-24,00%)	0,404 (+93,30%)
J01XA01	Vancomycin 1,0g fl.	0,071	0,065 (-8,45%)	0,07 (+7,69%)

*** Процентната промяна е спрямо количествената употреба за 2008 г. на Cefazolin 1,0g fl. и Cefazolin 2,0g fl.

Таблица 31. Количествена употреба на АБС в Клиниката по хирургия за периода 2008-2010 г. като процент от общата количествена употреба на АБС в Клиниката за съответната година.

АТС-код	АБС	2008 г.	2009 г.	2010 г.
J01CR01	Ampicilin/Sulbactam 1,5 fl.	0,67%	0,38%	1,18%
J01CR02 (P)	Amoxicillin/Clavulanic acid 1,2 fl.	0,47%	0,45%	0
J01CR02 (O)	Amoxicillin/Clavulanic acid 0,625g tabl.	0	0,50%	0
J01DB04	Cefazolin 2,0g fl.	3,79%	0,72%	0,41%
J01DB04	Cefazolin 1,0 fl.	0,67%	0	0
J01DC02	Cefuroxime 1,5g fl.	0,67%	0	0
J01DE01	Cefepime 1,0g fl.	1,62%	0,34%	0,85%
J01DE02	Cefpirome 2,0g fl.	0,01%	0	0
J01DH02	Meropenem 1,0g fl.	2,00%	1,40%	0,37%
J01DH51	Imipenem/Cilastatin 0,5g fl.	0,36%	0,29%	0,36%
J01FA10	Azithromycin 2,0g fl.	0	0	0,48%
J01FF01	Clindamycin 0,6g amp.	0,07%	0	0
J01GB03	Gentamicin 0,080g amp.	1,00%	0,25%	0,30%
J01GB06	Amikacin 0,500g amp	0,47%	0,50%	0,96%
J01XA01	Vancomycin 1,0g fl.	0,12%	0,17%	0,17%

Според динамиката на количествената употреба преди и след въвеждането на ЛРП за АХП могат да бъдат обособени такива АБС, при които по отношение на показателя ДДД/100 леглодни през 2009 г. беше наблюдавано по-голямо или по-малко намаление спрямо 2008 г. – и съответно различно по степен увеличение през 2010 г. спрямо 2009 г. – Ceftriaxone (флакони от 1,0 g и 2,0 g), Ampicilin/Sulbactam, Cefepime, Imipenem/Cilastatin, Gentamicin, Amikacin, Ciprofloxacin (флакони от 0,1 g и 0,2 g) и Vancomycin. При Cefazolin, Ceftazidim и Meropenem подобно на Metronidazole беше наблюдавано понижение на количествената употреба в абсолютни стойности и процентен дял от общата такава както през 2009 спрямо 2008 г., така и в през 2010 спрямо 2009 г. Cefoperazone/Sulbactam и Ciprofloxacin табл. 0,250 g са единствените

АБС, при които количествената употреба се повишава през 2009 г., а през 2010 г. намалява, като в първия случай се задържа значително над нивото през 2008 г., а във втория случай спада под тази през 2008 г. Използването на АБС като Amoxicillin/Clavulanic acid табл. 0,625 g, Cefuroxime, Cefotaxim, Cefpirome, Azithromicin и Clindamycin може да бъде свързано със специфични терапевтични показания в Клиниката, тъй като тяхната количествена употреба беше ограничена и се наблюдаваше само през една от разглежданите три години (Cefuroxime, Cefpirome и Clindamycin – през 2008 г., Amoxicillin/Clavulanic acid табл. 0,625 g – през 2009 г., а Cefotaxime и Azithromicin – през 2010 г.).

2.2. Данни за леглодните в Клиника по хирургия.

Динамиката в леглодните в Клиниката по хирургия беше изчислена за период от три години - преди (2008 г.) и след (2009-2010 г.) въвеждането в клиничната практика на ЛРП за АХП на база данните за леглата и средногодишната им заетост, които бяха взети от болничното статистическо звено. (таблица 32)

Таблица 32. Леглодни в Клиника по хирургия, УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ” за 2008, 2009 и 2010 г.

Показател	2008 г.	2009 г.	2010 г.
Брой дни през годината	366	365	365
Брой легла	36	37	37
Индекс на заетост	74,61%	74,25%	74,26%
Леглодни	9830,6	10027,6	10028,8

3. Годишни разходи за осигуряване на антибактериални средства в Клиниката по хирургия за периода преди и след въвеждането на локалните ръководни принципи за антибактериална хирургична профилактика

3.1. Оценка на общите годишните разходи за осигуряване на антибактериални средства. Особенности и динамика в годишните разходи за осигуряване при различните антибактериални средства

Общите годишни разходи за осигуряване на АБС в Клиниката намаляваха в периода след въвеждането в клиничната практика на ЛРП за АХП (2009 и 2010 г.) спрямо периода преди въвеждането им (фигура 15). През 2009 спрямо 2008 г. намалението в абсолютна стойност беше с 18614,66 лв. или с 31,91%. През 2010 г. тенденцията се запази, като намалението спрямо 2009 г. в абсолютна стойност беше 9378,94 лв., а като процентен дял - с 23,62%. Таблица 33 показва годишните разходи за осигуряване на различните АБС в Клиниката по хирургия - в абсолютни стойности в лева и като процент от общите разходи за съответната година.

Фигура 15. Общи разходи в Клиниката по хирургия за придобиване на АБС за периода 2008-2010 г.

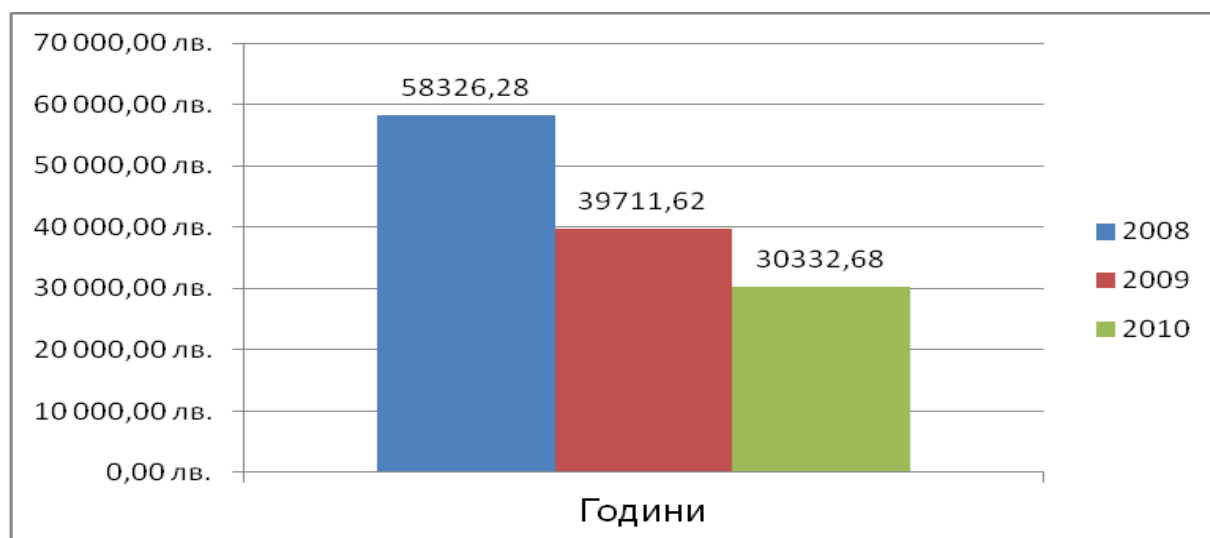


Таблица 33. Разходи за осигуряване на използваните АБС в Клиника по хирургия, УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ” за 2008, 2009 и 2010 г. В скоби е показан процентният дял на разходите за всяко АБС от общите разходи за АБС в Клиниката за съответната година

АТС-код	АБС	Разходи в лева		
		2008 г.	2009 г.	2010 г.
J01CR01	Ampicilin/Sulbactam 1,5 fl.	354,84 (0,61%)	138,42 (0,35%)	368,28 (1,21%)
J01CR02 (P)	Amoxicillin/Clavulanic acid 1,2 fl.	464,46 (0,80%)	296,74 (0,75%)	0
J01CR02 (O)	Amoxicillin/Clavulanic acid 0,625g tabl.	0	32,76 (0,08%)	0
J01DB04	Cefazolin 2,0g fl.	771,55 (1,32%)	81,21 (0,20%)	43,37 (0,14%)
J01DB04	Cefazolin 1,0 fl.	143,4 (0,25%)	0	0
J01DC02	Cefuroxime 1,5g fl.	446 (0,76%)	0	0
J01DD01	Cefotaxime 1,0g fl.	0	0	20,88 (0,07%)
J01DD02	Ceftazidim 1,0g fl.	839,67 (1,44%)	551,52 (1,39%)	117,35 (0,39%)
J01DD04	Ceftriaxone 1,0g fl.	15849,96 (27,17%)	8646,73 (21,77%)	7376,31 (24,32%)
J01DD04	Ceftriaxone 2,0g fl.	0	0	281,06 (0,93%)
J01DD62	Cefoperazone/Sulbactam 2,0g fl.	204,6 (0,35%)	11125,3 (28,02%)	8598,54 (28,35%)
J01DE01	Cefepime 1,0g fl.	5752,8 (9,86%)	720,72 (1,81%)	1371,72 (4,52%)
J01DE02	Cefpirome 2,0g fl.	30 (0,05%)	0	0
J01DH02	Meropenem 1,0g fl.	19199,54 (32,92%)	8350,37 (21,03%)	1821,37 (6,00%)
J01DH51	Imipenem/Cilastatin 0,5g fl.	3430,2 (5,88%)	2073,6 (5,22%)	2671,8 (8,81%)
J01FA10	Azithromycin 2,0g fl.	0	0	71,82 (0,24%)
J01FF01	Clindamycin 0,6g amp.	106,8 (0,18%)	0	0
J01GB03	Gentamicin 0,080g amp.	56,94 (0,10%)	9,89 (0,02%)	11,85 (0,04%)
J01GB06	Amikacin 0,500g amp	274,12 (0,47%)	220,09 (0,55%)	435,07 (1,43%)

Таблица 33. Разходи за осигуряване на използваните АБС в Клиника по хирургия, УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ” за 2008, 2009 и 2010 г. В скоби е показан процентният дял на разходите за всяко АБС от общите разходи за АБС в Клиниката за съответната година (продължение)

АТС-код	АБС	Разходи в лева		
		2008 г.	2009 г.	2010 г.
J01MA01 (P)	Ciprofloxacin 0,1g fl.	2075,49 (3,56%)	932,14 (2,35%)	1139,84 (3,76%)
J01MA01 (P)	Ciprofloxacin 0,2g fl.	0	654,08 (1,65%)	631,43 (2,08%)
J01MA01 (O)	Ciprofloxacin 0,250g tabl.	34,08 (0,06%)	39,36 (0,10%)	26,88 (0,09%)
J01XA01	Vancomycin 1,0g fl.	530,82 (0,91%)	261,92 (0,66%)	282,07 (0,93%)
J01XD01	Metronidazole 0,5g/100ml. fl	7761,01 (13,31%)	5576,77 (14,04%)	5063,04 (16,69%)
Общо		58326,28	39711,62	30332,68

През 2008 г. - преди въвеждането на ЛРП за АХП, разходите за осигуряване на АБС от пет групи – карбапенеми, цефалоспорини трето поколение, имидазолови производни, цефалоспорини четвърто поколение и флуорохинолони, формираха около 95% от общите годишни разходи за АБС. Разходите за двете най-често използвани АБС при провеждане на АХП и с най-голяма количествена употреба на база показателя ДДД/100 леглодни през тази година – Ceftriaxone и Metronidazole, бяха 40,48% от общите разходи за придобиване на АБС в Клиниката (таблица 33). През 2008 г. тези АБС заемаха, съответно, второ и трето място според разходите за осигуряването им както в абсолютна стойност, така и като процентен дял от общите разходи. Най-високи в абсолютна стойност и с най-голям дял в структурата на общите разходи през годината бяха разходите за осигуряване на АБС от групата на карбапенемите, като Meropenem заемаше първо място в структурата на общите годишни разходи с изразходвани 19199,54 лв. или 32,92%, а Imipenem/Cilastatin заемаше пето място с 3430,20лв. или 5,88%. През 2008 г. цефалоспорини трето поколение бяха АБС с най-голяма количествена употреба на база показателя ДДД/100 леглодни, но според разходите за осигуряване АБС от тази групата заемаше второ място. Данните за трите използвани АБС от групата през 2008 г. бяха както следва – Cefazidime 839,67лв. (1,44%), Ceftriaxone 15849,96 лв. (27,17%) и Cefoperazone/Sulbactam 204,60 лв. (0,35%).

Разходите за осигуряване на Metronidazole през 2008 г. бяха 7761,01 лв. или 13,31% от общите разходи. През 2008 г. в Клиниката бяха използвани две АБС от групата на цефалоспоринови четвърто поколение – Cefepime (заемаше четвърто място според разходите за придобиването му) и Cefpirome, като разходите за всяко от тях бяха, съответно, 5752,80 лв. или 9,86% и 30,00 лв. или 0,05%, а общо за групата – 5782,80 лв. или 9,91%. Шесто място според разходите за придобиване заемаше Ciprofloxacin – 2075,49 лв. или 3,56% (форма за парентерално приложение – флакони 1,0 g) и 34,08 лв. или 0,06% (форма за перорално приложение – табл. 0,250 g). През 2008 г. разходите за всяко едно от останалите АБС бяха с дял, по-малък от 1% от общите разходи, като единственото изключение бе Cefazoline с разходи за осигуряване на флакони от 1,0 g и 2,0 g от общо 914,95 лв. или 1,57%.

След разработването и въвеждането в клиничната практика на ЛРП за АХП годишните разходи за придобиване на АБС от пет групи АБС - цефалоспоринови трето поколение, карбапенеми, имидазолови производни, флуорохинолони и цефалоспоринови четвърто поколение, продължиха да формират основна част от общите разходи за осигуряване на АБС в Клиниката по хирургия - 97,38% през 2009 г. и 96,01% през 2010 г. През 2009 г. разходите за двете АБС с най-голяма количествена употреба според показателя ДДД/100 леглодни и най-често използвани при провеждането на АХП - Ceftriaxone и Metronidazole, формираха около 35,81% от общите разходи за придобиване на АБС в Клиниката. През 2009 г. тези две АБС заемаха съответно второ и четвърто място според разходите за осигуряването им както в абсолютна стойност, така и като процентен дял от общите разходи за АБС в Клиниката. През 2009 г. значително повишение беше наблюдавано при разходите за осигуряване на цефалоспоринови трето поколение. Това се дължеше на големия ръст - с над 5337%, (таблица 34) през 2009 г. спрямо 2008 г. в разходите за Cefoperazone/Sulbactam – АБС, заемащо първо място в структурата на общите разходи за осигуряване на АБС в Клиниката през 2009 г. с 11125,30 лв. или 28,02%. През 2009 г. разходите за Ceftazidime бяха 551,52 лв. или 1,39%, което представляваше намаление спрямо 2008 г. с 34,32%, а разходите за осигуряване на Ceftriaxone бяха 8646,73 лв, или 21,77% с намаление от около 45,45% спрямо 2008 г. През 2009 г. спрямо 2008 г. при групата на карбапенемите беше наблюдавано намаление на разходите за осигуряване както на Meropenem – с 56,51% до 8350,37 лв. (21,03% от общите разходи за АБС през 2009 г.), така и на Imipenem/Cilastatin – с 39,55% до 2073,60 лв. (5,22% от общите разходи за АБС през

2009 г.). Това определи тези икономически нецелесъобразни АБС да заемат съответно трето и пето място в структурата на общите разходи през 2009 г. Разходите за придобиване на Metronidazole през същата година възлизаха на 5576,77 лв или 14,04%, като беше наблюдавано намаление спрямо 2008 г. с около 28,14%. Разходите за двете използвани в Клиниката форми на Ciprofloxacin за парентерално приложение - флакони от 0,1 g и 0,2 g, през 2009 г. бяха съответно – 932,14 лв. (2,25%) и 654,08 лв. (1,65%). Единственото АБС от групата на цефалоспорини четвърто поколение, използвано в Клиниката през 2009 г., бе Cefepime, като в структурата на общите разходи за осигуряване на АБС заемаше седмо място. Неговите разходи за осигуряване през 2009 г. намаляват с 87,47% спрямо 2008 г. до 720,72 лв. или 1,81%. Разходите за всяко едно от останалите АБС бяха с дял, по-малък от 1% в структурата на общите разходи за АБС в Клиниката за 2009 г.

През 2010 г. цефалоспорини трето поколение продължи да бъде групата АБС с най-високи разходи за придобиване, а Cefoperazone/Sulbactam и Ceftriaxone продължиха да заемат първо и второ място в структурата на общите разходи за осигуряване на АБС в Клиниката – съответно с 8598,54 лв. или 28,35% за Cefoperazone/Sulbactam и 7376,31 лв. или 24,32% за Ceftriaxone флакони 1,0 g и 281,06 лв. или 0,93% за Ceftriaxone флакони 2,0 g (общо за Ceftriaxone 7657,37 лв. или 25,25%). И при двете АБС спрямо 2009 г. беше наблюдавано понижение на разходите за осигуряване – с 22,71% при Cefoperazone/Sulbactam и с 14,69% при Ceftriaxone флакони 1,0 g. Останалите използвани АБС от групата на цефалоспорини трето поколение бяха Cefotaxime и Ceftazidim, но разходите за тяхното осигуряване формираха по-малко от 1% от общите разходи за АБС в Клиниката през годината. На трето място според разходите за осигуряване бе Metronidazole, като разходите за него възлизаха на 5063,04 лв. или 16,69%, а намалението през 2010 г. спрямо 2009 г. беше с 9,21%. През 2010 г. разходите за двете АБС с най-голяма количествена употреба според показателя ДДД/100 леглодни и най-често използвани при провеждането на АХП - Ceftriaxone и Metronidazole, формираха около 41,94% от общите разходи за придобиване на АБС в Клиниката. При годишните разходи за осигуряване на двете АБС от групата на карбапенемите през 2010 г. бяха наблюдавани различни по посока промени. При Meropenem беше установено намаление на годишните разходи за осигуряване спрямо 2009 г. със 78,19% до 1821,37 лв. (6,00% от общите разходи за АБС през 2010 г.), докато при Imipenem/Cilastatin спрямо 2009 г. се наблюдаваше увеличение на годишните разходи с 28,85% до 2671,80

лв. (8,81% от общите разходи за АБС през 2010 г.). В резултат икономически по-нецелесъобразният от двата Meropenem заемаше пето, а Imipenem/Cilastatin - четвърто място като дял от общите годишни разходи. При разходите за осигуряване на Cefepime през 2010 г. беше наблюдавано увеличение с 90,32% спрямо 2009 г. до 1371,72 лв. (4,52%). Седмо място според разходите за осигуряване през 2010 г. заемаше Ciprofloxacin. Разходите за двете му лекарствени форми за парентерално приложение - флакони от 0,1 g и 0,2 g, бяха, съответно, 1139,84 лв. (3,76%) и 631,43 лв. (2,08%). През 2010 г. разходите за всяко едно от останалите АБС бяха с дял, по-малък от 1% от общите разходи, като единственото изключение бе Ampicillin/Sulbactam, при което поради увеличение на разходите за осигуряване със 166,06% спрямо 2009 г. те достигнаха 368,28 лв. или 1,21% от общите разходи за АБС през 2010 г.

Таблица 34. Разходи за осигуряване на използваните АБС в Клиника по хирургия, УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ” за 2008, 2009 и 2010 г. с процентна промяна спрямо предходната година.

АТС-код	АБС	Разходи в лева		
		2008 г.	2009 г.	2010 г.
J01CR01	Ampicilin/Sulbactam 1,5 fl.	354,84	138,42 (-60,99%)	368,28 (+166,06%)
J01CR02 (P)	Amoxicillin/Clavulanic acid 1,2 fl.	464,46	296,74 (-36,11%)	0
J01CR02 (O)	Amoxicillin/Clavulanic acid 0,625g tabl.	0	32,76	0
J01DB04	Cefazolin 2,0g fl.	771,55	81,21 (- 89,47%)	43,37 (- 46,60%)
J01DB04	Cefazolin 1,0 fl.	143,4	0	0
J01DC02	Cefuroxime 1,5g fl.	446	0	0
J01DD01	Cefotaxime 1,0g fl.	0	0	20,88
J01DD02	Ceftazidim 1.0g fl.	839,67	551,52 (-34,32%)	117,35 (-78,72%)
J01DD04	Ceftriaxone 1,0g fl.	15849,96	8646,73 (-45,45%)	7376,31 (-14,69%)
J01DD04	Ceftriaxone 2,0g fl.	0	0	281,06
J01DD62	Cefoperazone/Sulbactam 2,0g fl.	204,6	11125,3 (+5337,59%)	8598,54 (-22,71%)
J01DE01	Cefepime 1,0g fl.	5752,8	720,72 (- 87,47%)	1371,72 (+90,33%)

Таблица 34. Разходи за осигуряване на използваните АБС в Клиника по хирургия, УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ” за 2008, 2009 и 2010 г. с процентна промяна спрямо предходната година. (продължение)

АТС-код	АБС	Разходи в лева		
		2008 г.	2009 г.	2010 г.
J01DE02	Cefpirome 2,0g fl.	30	0	0
J01DH02	Meropenem 1,0g fl.	19199,54	8350,37 (-56,51%)	1821,37 (-78,19%)
J01DH51	Imipenem/Cilastatin 0,5g fl.	3430,2	2073,6 (-39,55%)	2671,8 (+28,85%)
J01FA10	Azithromycin 2,0g fl.	0	0	71,82
J01FF01	Clindamycin 0,6g amp.	106,8	0	0
J01GB03	Gentamicin 0,080g amp.	56,94	9,89 (-82,63%)	11,85 (+19,82%)
J01GB06	Amikacin 0,500g amp	274,12	220,09 (-19,71%)	435,07 (+97,68%)
J01MA01 (P)	Ciprofloxacin 0,1g fl.	2075,49	932,14 (-55,09%)	1139,84 (+22,28%)
J01MA01 (P)	Ciprofloxacin 0,2g fl.	0	654,08	631,43 (-3,46%)
J01MA01 (O)	Ciprofloxacin 0,250g tabl.	34,08	39,36 (+15,49%)	26,88 (-31,71%)
J01XA01	Vancomycin 1,0g fl.	530,82	261,92 (-50,66%)	282,07 (+7,69%)
J01XD01	Metronidazole 0,5g/100ml. fl	7761,01	5576,77 (-28,14%)	5063,04 (-9,21%)

През 2009 спрямо 2008 г. беше наблюдавано намаление на годишните разходи за придобиване за почти всички АБС. Изключение правят Cefoperazone/Sulbactam, както и Ciprofloxacin табл. 0,250 g. При последното АБС увеличението беше с 15,59%, но незначително в абсолютна стойност – от 34,08 лв. през 2008 г. до 39,36 лв. през 2009 г. Намалението в разходите варираше от 19,71% при Amikacin до 89,47% при Cefazoline флакони от 2,0 g, докато в абсолютни стойности най-малко бе намалението при разходите за придобиване на Gentamicin – 47,05 лв., а най-голямо при Meropenem – 10849,17 лв.

През 2010 г. според динамиката на годишните разходи за осигуряване АБС могат да бъдат разделени на три групи. Голяма част от АБС запазиха в различна степен тенденцията си от предходната година на намаление на разходите за осигуряване –

Cefazolin флакони 2,0 g, Ceftazidim, Ceftriaxone флакони 1,0 g, Меропенем и Metronidazole. В резултат на това при изброените АБС се установи значително понижение на разходите за осигуряване през 2010 спрямо 2008 г. При АБС като Ampicilin/Sulbactam, Cefepime, Imipenem/Cilastatin, Gentamicin, Amikacin, Ciprofloxacin флакони 0,1 g и Vancomycin беше налице различно по степен увеличение на годишните разходи за осигуряване, след като през 2009 г. беше наблюдавано понижение спрямо 2008 г. Cefoperazone/Sulbactam и Ciprofloxacin табл. 0,250 g бяха АБС, при които след увеличение на годишните разходи за осигуряване през 2009 г. бе налице намаление през 2010 г.

3.2. Оценка на факторите, повлияващи промяната в годишните разходи за осигуряване на антибактериални средства

Промяната в годишните разходи за осигуряване на АБС в Клиниката по хирургия през 2009 спрямо 2008 г. и през 2010 спрямо 2009 г. се определяше от два фактора – количествената употреба на АБС и средна цена за осигуряване на един брой лекарствена форма от АБС.

Количествената употреба на АБС беше представена чрез отпуснатия брой лекарствени форми за всяко АБС, използвано в Клиниката по хирургия. (таблица 35). Наблюдаваните относителни промени бяха близки до тези при показателя ДДД/100 леглодни. През 2009 спрямо 2008 г. беше налице намаление на броя отпуснати лекарствени форми от почти всички АБС, използвани в Клиниката, с изключение на Cefoperazone/Sulbactam, Ciprofloxacin табл. 0,250 g, Ciprofloxacin флакони 0,2 g и Amoxicillin/Clavulanic табл. 0,625 g. През 2010 г. подобно на промяната в ДДД/100 леглодни беше наблюдавано намаление спрямо 2009 г. на използвания брой лекарствени форми на Cefazolin, Ciprofloxacin табл. 0,250 g, Metronidazole, както и на икономически нецелесъобразни АБС като Ceftazidim, Cefoperazone/Sulbactam и Меропенем. През 2010 спрямо 2009 г. беше установено използване на Cefotaxime и Azithromycin, Ceftriaxone флакони 2,0 g и увеличение на броя използвани лекарствени форми на Ampicilin/Sulbactam, Ceftriaxone (флакони от 1,0 g), Cefepime, Imipenem/Cilastatin, Gentamicin, Amikacin, Ciprofloxacin (флакони от 0,1 g и 0,2 g).

Таблица 35. Отпуснат брой лекарствени форми от използваните АБС в Клиника по хирургия, УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ” за 2008, 2009 и 2010 г. В скоби е показана процентната промяна спрямо предходната година.

АТС Код	АБС	Количество отпуснати лекарствени форми		
		2008 г.	2009 г.	2010 г.
J01CR01	Ampicilin/Sulbactam 1,5g fl.	77	32 (-58,44%)	99 (+209,37%)
J01CR02 (P)	Amoxicillin/Clavulanic acid 1,2g fl.	82	56 (-31,71%)	0
J01CR02 (O)	Amoxicillin/Clavulanic acid 0,625g tabl.	0	42	0
J01DB04	Cefazolin 2,0g fl.	328	45 (-86,28%)	26 (-42,22%)
J01DB04	Cefazolin 1,0g fl.	116	0	0
J01DC02	Cefuroxime 1,5g fl.	40	0	0
J01DD01	Cefotaxime 1,0g fl.	0	0	4
J01DD02	Ceftazidim 1,0g fl.	34	28 (-17,65%)	7 (-75,00%)
J01DD04	Ceftriaxone 1,0g fl.	6443	5084 (-21,09%)	5228 (+2,83%)
J01DD04	Ceftriaxone 2,0g fl.	0	0	94
J01DD62	Cefoperazone/Sulbactam 2,0g fl.	10	752 (+7420%)	583 (-22,47%)
J01DE01	Cefepime 1,0g fl.	188	28 (-85,11%)	71 (+153,57%)
J01DE02	Cefpirome 2,0g fl.	1	0	0
J01DH02	Meropenem 1,0g fl.	231	117 (-49,35%)	31 (-73,50%)
J01DH51	Imipenem/Cilastatin 0,5g fl.	82	48 (-41,46%)	61 (+27,08%)
J01FA10	Azithromycin 2,0g fl.	0	0	3
J01FF01	Clindamycin 0,6g amp.	12	0	0
J01GB03	Gentamicin 0,080g amp.	174	31 (-82,18%)	38 (+22,58%)
J01GB06	Amikacin 0,500g amp	54	42 (-22,22%)	81 (+92,86%)

Таблица 35. Отпуснат брой лекарствени форми от използваните АБС в Клиника по хирургия, УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ” за 2008, 2009 и 2010 г. В скоби е показана процентната промяна спрямо предходната година. (продължение)

АТС Код	АБС	Количество отпуснати лекарствени форми		
		2008 г.	2009 г.	2010 г.
J01MA01 (P)	Ciprofloxacin 0,1g fl.	1359	609 (-55,19%)	850 (+39,57%)
J01MA01 (P)	Ciprofloxacin 0,2g fl.	0	128	130 (+1,56%)
J01MA01 (O)	Ciprofloxacin 0,250g tabl.	142	164 (+15,49%)	112 (-31,71%)
J01XA01	Vancomycin 1,0g fl.	14	13 (-7,14%)	14 (+7,69%)
J01XD01	Metronidazole 0,5g/100ml. fl	4696	3044 (-35,18%)	2637 (-13,37%)

Средният разход за осигуряване на един брой лекарствена форма за всяко АБС през съответната година беше изчислен въз основа на наличните данни за годишните разходи за осигуряване и броя отпуснати лекарствени форми за съответното АБС (таблица 36). През 2009 спрямо 2008 г. изчисленият среден разход за осигуряване на един брой лекарствена форма показва намаление при преобладаващата част от АБС. Това намаление варираше от 3,03% при Gentamicin до 46,86% при Vancomycin, а в абсолютни стойности намалението отново беше най-малко при Gentamicin - 0,01 лв., а най-голямо - при Vancomycin – 17,77 лв. Изключение през 2009 г. правеха няколко АБС – Ciprofloxacin флакони 0,1 g и табл. 0,250 g, при които нямаше промяна спрямо 2008 г., както и Imipenem/Cilastatin, Amikacin и Metronidazole, при които беше наблюдавано увеличение на средния разход за осигуряване на един брой лекарствена форма съответно с 3,28%, 3,15% и 10,91%. През 2010 спрямо 2009 г. беше наблюдавано намаление на средния разход за осигуряване на един брой лекарствена форма при повечето АБС. Както в абсолютна стойност, така и в процентно отношение това намаление беше най-малко при Cefoperazone/Sulbactam – 0,04 лв. или 0,27%, а най-голямо при Meropenem – 12,62 лв. или 17,68%. Спрямо 2009 г. без промяна останаха разходите за придобиване на един брой от Vancomycin и Ciprofloxacin табл. 0,250 g, а при Imipenem/Cilastatin, Amikacin и Metronidazole отново се наблюдаваше увеличение на разходите за един брой лекарствена форма съответно с 1,39%, 2,48% и 4,92%.

Таблица 36. Изчислен среден разход за осигуряване на един брой лекарствена форма за използваните АБС в Клиника по хирургия, УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ” за 2008, 2009 и 2010 г. с процентна промяна спрямо предходната година в скоби.

АТС-код	АБС	Разходи за един брой лекарствена форма		
		2008 г.	2009 г.	2010 г.
J01CR01	Ampicilin/Sulbactam 1,5 fl.	4,61	4,33 (- 6,07%)	3,72 (- 14,09%)
J01CR02 (P)	Amoxicillin/Clavulanic acid 1,2 fl.	5,66	5,3 (- 6,36%)	0
J01CR02 (O)	Amoxicillin/Clavulanic acid 0,625g tabl.	0	0,78	0
J01DB04	Cefazolin 2,0g fl.	2,35	1,8 (- 23,4%)	1,66 (- 7,78%)
J01DB04	Cefazolin 1,0 fl.	1,24	0	0
J01DC02	Cefuroxime 1,5g fl.	11,15	0	0
J01DD01	Cefotaxime 1,0g fl.	0	0	5,22
J01DD02	Ceftazidim 1,0g fl.	24,7	19,7 (- 20,24%)	16,76 (-14,92%)
J01DD04	Ceftriaxone 1,0g fl.	2,46	1,7 (- 30,89%)	1,41 (- 20,57%)
J01DD04	Ceftriaxone 2,0g fl.	0	0	2,99
J01DD62	Cefoperazone/Sulbactam 2,0g fl.	20,46	14,79 (- 27,71%)	14,75 (-0,27%)
J01DE01	Cefepime 1,0g fl.	30,6	25,74 (-15,88%)	19,32 (-24,94%)
J01DE02	Cefpirome 2,0g fl.	30	0	0
J01DH02	Meropenem 1,0g fl.	83,11	71,37 (-14,13%)	58,75 (-17,68%)
J01DH51	Imipenem/Cilastatin 0,5g fl.	41,83	43,2 (+ 3,28%)	43,8 (+1,39%)
J01FA10	Azithromycin 2,0g fl.	0	0	23,94
J01FF01	Clindamycin 0,6g amp.	8,9	0	0
J01GB03	Gentamicin 0,080g amp.	0,33	0,32 (-3,03%)	0,31 (-3,13%)
J01GB06	Amikacin 0,500g amp	5,08	5,24 (+3,15%)	5,37 (+2,48%)
J01MA01 (P)	Ciprofloxacin 0,1g fl.	1,53	1,53 (0,0%)	1,34 (-12,42%)
J01MA01 (P)	Ciprofloxacin 0,2g fl.	0	5,11	4,86 (-4,89%)
J01MA01 (O)	Ciprofloxacin 0,250g tabl.	0,24	0,24 (0,0%)	0,24 (0,0)
J01XA01	Vancomycin 1,0g fl.	37,92	20,15 (-46,86%)	20,15 (0,0%)
J01XD01	Metronidazole 0,5g/100ml. fl	1,65	1,83 (+10,91%)	1,92 (+4,92%)

Чрез използване на принципите на индексния факторен анализ беше установена и оценена степента на влияние на тези два фактора върху динамиката на годишните разходи за осигуряване на отделните АБС в Клиниката по хирургия. Бяха приложени подходите на мултипликативния и адитивния индексен факторен анализ. При мултипликативен индексен факторен анализ относителното изменение в годишните разходи за осигуряване на всяко АБС може да бъде представено като произведение от относителните изменения на определящите го фактори - количеството отпуснати лекарствени форми и средна цена за осигуряване на един брой лекарствена форма. Когато относителното изменение е равно на 1,00, съответният показател е бил без промяна в двете последователни години; при стойност, по-малка от 1,00 е наблюдавано намаление, а при по-голяма от 1,00 – увеличение. Следователно, колкото по-малка от 1,00 или, съответно, по-голяма от 1,00 е относителната промяна на даден фактор, толкова по-голямо е неговото влияние върху изменението на наблюдаваното явление.

В таблици 37 и 38 са показани темповете на растеж за изброените показатели съответно за 2009 в сравнение с 2008 г. и за 2010 в сравнение с 2009 г.

Таблица 37. Темпове на растеж на количество отпуснати лекарствени форми от АБС, среден разход за осигуряване на един брой лекарствена форма от АБС и годишни разходи за осигуряване на АБС в Клиника по хирургия, УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ” през 2009 в сравнение с 2008 г.

АТС-код	АБС	Темп на растеж през 2009 спрямо 2008 г. на:		
		количество отпуснати АБС	средна цена за осигуряване на един брой лекарствена форма	годишни разходи за осигуряване за всяко АБС
J01CR01	Ampicilin/Sulbactam 1,5 fl.	0,4156	0,9387	0,3901
J01CR02 (P)	Amoxicillin/Clavulanic acid 1,2 fl.	0,6829	0,9355	0,6389
J01DB04	Cefazolin 2,0g fl.	0,1372	0,7672	0,1053
J01DD02	Ceftazidim 1.0g fl.	0,8235	0,7976	0,6568
J01DD04	Ceftriaxone 1,0g fl.	0,7891	0,6914	0,5455
J01DD62	Cefoperazone/Sulbactam 2,0g fl.	75,2	0,7231	54,3758
J01DE01	Cefepime 1,0g fl.	0,1489	0,8412	0,1253
J01DH02	Meropenem 1,0g fl.	0,5065	0,8587	0,4349
J01DH51	Imipenem/Cilastatin 0,5g fl.	0,5854	1,0327	0,6045
J01GB03	Gentamicin 0,080g amp.	0,1782	0,9749	0,1737
J01GB06	Amikacin 0,500g amp	0,7778	1,0323	0,8029
J01MA01 (P)	Ciprofloxacin 0,1g fl.	0,4481	1,0022	0,4491
J01MA01 (O)	Ciprofloxacin 0,250g tabl.	1,1549	1,0000	1,1549
J01XA01	Vancomycin 1,0g fl.	0,9286	0,5311	0,4934
J01XD01	Metronidazole 0,5g/100ml. fl	0,6482	1,1085	0,7186

Таблица 38. Темпове на растеж на количество отпуснати лекарствени форми от АБС, среден разход за осигуряване на един брой лекарствена форма от АБС и годишни разходи за осигуряване на АБС в Клиника по хирургия, УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ” през 2010 в сравнение с 2009 г.

АТС-код	АБС	Темп на растеж през 2010 спрямо 2009 г. на:		
		количество отпуснати АБС	разходи за осигуряване на един брой лекарствена форма	годишни разходи за осигуряване за всяко АБС
J01CR01	Ampicilin/Sulbactam 1,5 fl.	3,0937	0,8600	2,6606
J01DB04	Cefazolin 2,0g fl.	0,5778	0,9244	0,5340
J01DD02	Ceftazidim 1,0g fl.	0,25	0,8511	0,2128
J01DD04	Ceftriaxone 1,0g fl.	1,0283	0,8296	0,8531
J01DD62	Cefoperazone/Sulbactam 2,0g fl.	0,7753	0,9969	0,7729
J01DE01	Cefepime 1,0g fl.	2,5357	0,7506	1,9032
J01DH02	Meropenem 1,0g fl.	0,2650	0,8232	0,2181
J01DH51	Imipenem/Cilastatin 0,5g fl.	1,2708	1,0139	1,2885
J01GB03	Gentamicin 0,080g amp.	1,2258	0,9774	1,1981
J01GB06	Amikacin 0,500g amp	1,9286	1,0250	1,9768
J01MA01 (P)	Ciprofloxacin 0,1g fl.	1,3957	0,8762	1,2228
J01MA01 (P)	Ciprofloxacin 0,2g fl.	1,0156	0,9506	0,9654
J01MA01 (O)	Ciprofloxacin 0,250g tabl.	0,6829	1,0000	0,6829
J01XA01	Vancomycin 1,0g fl.	1,0769	1,0000	1,0769
J01XD01	Metronidazole 0,5g/100ml. fl	0,8663	1,0480	0,9079

Чрез приложение на мултипликативния индексен факторен анализ беше установено, че за повечето АБС промяната в количествената употреба на АБС има по-голямо влияние за промяната в годишните разходи за осигуряване на АБС в Клиниката в сравнение с промяната в средния разход за осигуряване на един брой лекарствена форма. Недостатък на мултипликативния факторен анализ е, че не се взима предвид абсолютната промяна на двата фактора. Поради тази причина беше приложен адитивния индексен факторен анализ, с цел установяване на по-точна представа за влиянието на двата фактора върху промяната в годишните разходи за осигуряване на АБС в Клиниката. При него промяната в годишните разходи за осигуряване на АБС се представя като сбор от промяната в двата фактора. Резултатите от проведения адитивен индексен факторен анализ за АБС, използвани в Клиниката, при които беше установена промяна в количеството отпуснати лекарствени форми и/или цената за осигуряване на един брой от лекарствената форма, са показани в абсолютни и в процентни стойности за 2009 спрямо 2008 г. в таблица 39 и за 2010 спрямо 2009 г. в таблица 40.

Таблица 39. Промени в абсолютни стойности, а в скоби - в проценти на количеството отпуснати лекарствени форми, средния разход за един брой лекарствена форма и годишния разход за придобиване на АБС в Клиниката по хирургия през 2009 спрямо 2008 г.

АТС-код	АБС	Промяна, дължаща се на изменението в количество отпуснати лекарствени форми за 2009 спрямо 2008 г.	Промяна, дължаща се на изменението в средния разход за една лекарствена форма за 2009 спрямо 2008 г.	Промяна в годишния разход за придобиване на АБС за 2009 спрямо 2008 г.
J01CR01	Ampicilin/Sulbactam 1,5 fl.	-195,86 лв. (-55,20%)	-20,56 лв. (-5,79%)	-216,42 лв. (-60,99%)
J01CR02 (P)	Amoxicillin/Clavulanic acid 1,2 fl.	-139,38 лв. (-30,01%)	-28,34 лв. (-6,10%)	-167,72 лв. (-36,11%)
J01DB04	Cefazolin 2,0g fl.	-543,65 лв. (-70,46%)	-146,69 лв. (-19,01%)	-690,34 лв. (-89,47%)
J01DD02	Ceftazidim 1.0g fl.	-134,21 лв. (-15,98%)	-153,94 лв. (-18,33%)	-288,15 лв. (-43,32%)
J01DD04	Ceftriaxone 1,0g fl.	-2924,29 лв. (-18,45%)	-4278,94 лв. (-27,00%)	-7203,23 лв. (-45,45%)
J01DD62	Cefoperazone/Sulbactam 2,0g fl.	10961,61 лв. (5357,58%)	-40,91 лв. (-19,99%)	10920,70 лв. (5337,59%)
J01DE01	Cefepime 1,0g fl.	-4240,69 лв. (-73,72%)	-791,39 лв. (-13,76%)	-5032,08 лв. (-87,47%)
J01DH02	Meropenem 1,0g fl.	-8434,27 лв. (-43,93%)	-2414,90 лв. (-12,58%)	-10849,17 лв. (-56,51%)
J01DH51	Imipenem/Cilastatin 0,5g fl.	-1472,78 лв. (-42,94%)	116,18 лв. (3,39%)	-1356,60 лв. (-39,55%)
J01GB03	Gentamicin 0,080g amp.	-45,66 лв. (-80,18%)	-1,39 лв. (-2,45%)	-47,05 лв. (-82,63%)
J01GB06	Amikacin 0,500g amp	-63,22 лв. (-23,06%)	9,19 лв. (3,35%)	-54,03 лв. (-19,71%)
J01MA01 (P)	Ciprofloxacin 0,1g fl.	-1147,97 лв. (-55,31%)	4,62 лв. (0,22%)	-1143,35 лв. (-55,09%)
J01MA01 (O)	Ciprofloxacin 0,250g tabl.	5,28 лв. (15,49%)	0,00 лв. (0,00%)	5,28 лв. (15,49%)
J01XA01	Vancomycin 1,0g fl.	-35,57 лв. (-6,70%)	-233,33 лв. (-43,96%)	-268,90 лв. (-50,66)
J01XD01	Metronidazole 0,5g/100ml. fl	-3158,76 лв. (-40,70%)	974,52 лв. (-12,56%)	-2184,24 лв. (-12,14%)

Таблица 40. Промени в абсолютни стойности, а в скоби - в проценти на количеството отпуснати лекарствени форми, средния разход за един брой лекарствена форма и годишния разход за придобиване на АБС в Клиниката по хирургия през 2010 спрямо 2009 г.

АТС-код	АБС	Промяна, дължаща се на изменението в количество отпуснати лекарствени форми за 2010 спрямо 2009 г.	Промяна, дължаща се на изменението в средния разход за една лекарствена форма за 2010 спрямо 2009 г.	Промяна в годишния разход за придобиване на АБС за 2010 спрямо 2009 г.
J01CR01	Ampicilin/Sulbactam 1,5 fl.	246,33 лв. (177,96%)	-16,47 лв. (-11,90%)	229,86 лв. (166,60%)
J01DB04	Cefazolin 2,0g fl.	-32,09 лв. (-39,51%)	-5,75 лв. (-7,08%)	-37,84 лв. (-46,60%)
J01DD02	Ceftazidim 1.0g fl.	-362,25 лв. (-65,68%)	-71,92 лв. (-13,04%)	-434,17 лв. (-78,72%)
J01DD04	Ceftriaxone 1,0g fl.	253,23 лв. (2,93%)	-1523,65 лв. (-17,62%)	-1270,42 лв. (-14,69%)
J01DD62	Cefoperazone/Sulbactam 2,0g fl.	-2492,65 лв. (-22,41%)	-34,11 лв. (-0,31%)	-2526,76 лв. (-22,71%)
J01DE01	Cefepime 1,0g fl.	777,23 лв. (107,84%)	-126,23 лв. (-17,51%)	651 лв. (90,33%)
J01DH02	Meropenem 1,0g fl.	-5263,20 лв. (-63,03%)	-1265,80 лв. (-15,16%)	-6529 лв. (-78,19%)
J01DH51	Imipenem/Cilastatin 0,5g fl.	569,02 лв. (27,44%)	29,18 лв. (1,41%)	598,2 лв. (28,85%)
J01GB03	Gentamicin 0,080g amp.	2,18 лв. (22,02%)	-0,22 лв. (-2,20%)	1,96 лв. (19,82%)
J01GB06	Amikacin 0,500g amp	209,34 лв. (95,12%)	5,64 лв. (2,56%)	214,98 лв. (97,68%)
J01MA01 (P)	Ciprofloxacin 0,1g fl.	302,35 лв. (32,44%)	-94,65 лв. (-10,15%)	207,7 лв. (22,28%)
J01MA01 (P)	Ciprofloxacin 0,2g fl.	10,45 лв. (1,60%)	-33,10 лв. (-5,06%)	-22,65 лв. (-3,46%)
J01MA01 (O)	Ciprofloxacin 0,250g tabl.	-12,48 лв. (-31,71%)	0,00 лв. (0,00%)	-12,48 лв. (-31,71%)
J01XA01	Vancomycin 1,0g fl.	20,15 лв. (7,69%)	0,00 лв. (0,00%)	20,15 лв. (7,69%)
J01XD01	Metronidazole 0,5g/100ml. fl	-801,49 лв. (-14,37%)	287,76 лв. (5,16%)	-513,73 лв. (-9,21%)

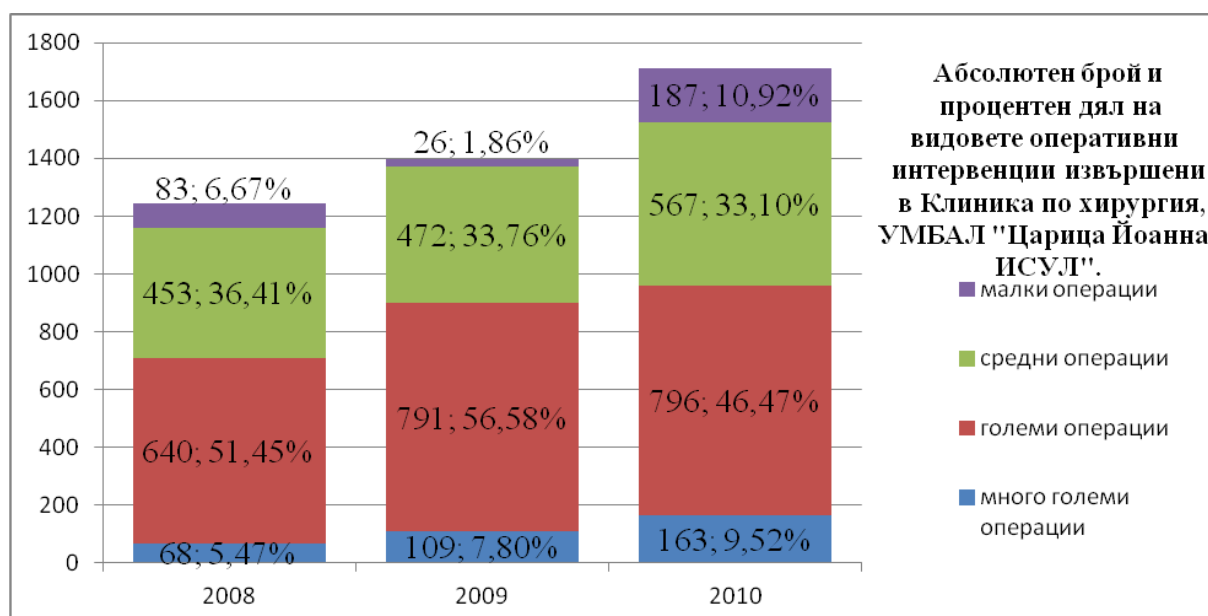
Приложението на адитивния индексен факторен анализ позволи да се получи точна представа за степента на влияние на тези два фактора. През 2009 г. със значително по-голямо влияние върху промяната в годишните разходи за преобладаващата част от АБС беше промяната в количествената употреба, като тя надхвърляше неколнократно промяната в разхода за осигуряване на един брой лекарствена форма. Единствените изключения от тази закономерност през 2009 г. бяха Cefprozidim, Ceftriaxone флакони от 1,0 g и Vancomycin. През 2010 г. при по-голяма част от АБС отново водещ фактор за промяна в годишните разходи за осигуряване на АБС беше промяната в количествената употреба на АБС. Единствените изключения през 2010 г. бяха Ceftriaxone флакони от 1,0 g и Ciprofloxacin флакони от 0,2 g. Количествената употреба и на двете АБС се характеризираше с относително малко увеличение, докато изчисленият среден разход за осигуряване на един брой лекарствена форма - с намаление, като то беше с преобладаващо влияние.

4. Клинична ефективност на провежданата антибактериална хирургична профилактика в Клиниката по хирургия преди и след въвеждането на локалните ръководни принципи за антибактериална хирургична профилактика

През 2008 г. при микробиологично изследване на асептично взет материал за изследване (раневи секрет, проба от зоната на раната или от телесна кухина в областта на операцията), в Клиниката по хирургия бяха установени положителни резултати след двадесет оперативни интервенции. Според данните от болничното статистическо звено през тази година в Клиниката са извършени общо хиляда двеста четиридесет и четири операции (1244) в спешен или планов порядък, от които шестдесет и осем (68) са класифицирани като много големи, шестстотин и четиридесет (640) - като големи, четиристотин петдесет и три (453) - като средни и осемдесет и три (83) - като малки. (фигура 16) На база на тези данни следва, че през 2008 г. честотата на възникналите ПРИ с микробиологично доказан причинител/и е била 1,61%. През 2009 г. установените положителни резултати от микробиологично изследване на асептично взет материал за изследване (раневи секрет, проба от зоната

на раната или от телесна кухина в областта на операцията), бяха наблюдавани след двадесет и седем оперативни интервенции. През 2009 г. в Клиниката са извършени общо хиляда триста деветдесет и осем (1398) операции. От тях сто и девет (109) много големи, седемстотин деветдесет и една (791) големи, четиристотин седемдесет и две (472) средни и двадесет и шест (26) малки. Честотата на възникналите ПРИ с микробиологично доказан причинител/и през 2009 г. е била 1,93%. Установените положителни резултати от микробиологично изследване на асептично взет материал за изследване (ранев секрет, проба от зоната на раната или от телесна кухина в областта на операцията), през 2010 г. бяха наблюдавани след двадесет и седем оперативни интервенции. Същата година в Клиниката са извършени общо хиляда седемстотин и тринадесет (1713) операции. От тях сто шестдесет и три (163) много големи, седемстотин деветдесет и шест (796) големи, петстотин шестдесет и седем (567) средни и сто осемдесет и седем (187) малки. На база на тези данни следва, че през 2010 г. честотата на възникналите ПРИ с микробиологично доказан причинител/и е била 1,58%.

Фигура 16. Видове оперативни интервенции извършени в Клиника по хирургия през 2008-2010 г. (брой; процентен дял)



Тези резултати показаха запазена клинична ефективност на провежданата АХП през трите проследени години.

VI. ОБСЪЖДАНЕ

Антибактериалната хирургична профилактика е метод с доказана ефективност за намаляване на риска от развитие на ПРИ, без да замества останалите компоненти на добрата хирургична практика. През последните десетилетия са разработени голям брой международни и национални ръководства, както и публикации по темата [27, 46, 76, 103, 162, 224, 238, 252]. Независимо от това ефективността на провежданата АХП в световен мащаб все още е недостатъчно висока, поради две основни групи причини. От една страна, независимо от наличието на ръководни принципи за провеждане на АХП съществен се оказва и проблемът с недостатъчния кмплайънс от страна на хирургично-анестезиологичните екипи към тях поради:

- недостатъчна информираност на лекарите относно принципите за рационална АХП;
- наличието на множество ревизии на ръководните принципи;
- несъгласие с някои от аспектите заложи в ръководните принципи;
- логистични пречки.

От друга страна, за да се повиши ефективността на провежданата АХП, е особено важно наличните ръководства за АХП да бъдат съобразени с характерните особености на конкретна клиника и болнично заведение като:

- преобладаващите хирургични интервенции;
- структурата на антибиотичната резистентност;
- лекарствената листа на болницата;
- финансовият ресурс на болницата. [122, 246, 247]

Това наложи разработването на ЛРП за АХП за нуждите на Клиниката по хирургия в УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ”, които да отговарят на общоприетите принципи за провеждане на АХП, като същевременно бяха съобразени и със специфичните особености на Клиниката по хирургия и на болничното заведение, като:

- преобладаващите хирургични интервенции в Клиниката и свързания с тях риск от инфекция в зависимост от вида на оперативната интервенция и най-вероятните патогени при конкретният вид операция;
- структурата на антибиотичната резистентност в Клиниката;
- ефективността на определено АБС при дадена операция, основаваща се на неговия механизъм на действие, спектър, фармакокинетика;
- утвърдените дългогодишни практики в Клиниката по хирургия относно начина на провеждане на АХП;
- рискът от инфекция в зависимост от предоперативния индекс на Американското дружество на анестезиолозите (ASA);
- рискът от възникване на нежелани лекарствени реакции и лекарствени взаимодействия;
- лекарствената листа на болницата;
- стойността на АБС, съобразена с финансовия ресурс на болницата. [5, 194]

В България до момента липсва единно национално ръководство за провеждане на АХП. Съществуват отделни проучвания свързани с оптимизиране провеждането на АХП [12, 13, 14, 241] В дисертационните трудове на П. Токов [13] и Д. Тонев [14] е разгледан проблемът с рационалното провеждане на АХП в колоректалната хирургия. В дисертацията си П. Токов [13] разработва схеми за системна, еднократна или 24-часова АХП, но предложените в тях антибактериални комбинации от Vibramycin + Metronidazole и Gentamicin + Lincomycin вече не са в съответствие със съвременните международно признати стандарти за избор на АБС (комбинация), включващи бета-лактамните антибиотици, прилагани самостоятелно или в комбинация с Metronidazole. В дисертационния труд на Д. Тонев [14] се предлага провеждането на АХП с АБС от групата на цефалоспоринови първо поколение – Cephalotin или Cephalozin, комбинирани с Metronidazole, приложени непосредствено преди или след увода в анестезия. Авторът установява, че разработените схеми за АХП са клинично ефективни, а чрез използването на анализа „стойност-снижение” доказва, че АХП с еднократен режим на дозиране е близо 2,5 пъти икономически по-целесъобразна спрямо тази с многократно приложено АБС.

Разработването на ЛРП за АХП в Клиниката по хирургия в УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ” се осъществи чрез интердисциплинарен метод, приложен за първи

път в България при провеждането на АХП. Основната характеристика на този подход се състоеше във водещата роля на клиничните фармаколози и активното съдействие и участие от страна на ръководството на Клиниката по хирургия. По този начин от една страна бяха съобразени международно утвърдените принципи за провеждане на АХП, а от друга страна, опитът и утвърдената дългогодишна практика в дейността на хирурзите от Клиниката по хирургия в УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ”. Доказаната ефективност на интердисциплинарния подход и опитът на клиничните фармаколози при приложението му съвместно със специалисти от други специалности с хирургична насоченост [90] позволи чрез него да бъдат разработени съвременни ЛРП за АХП, които отговаряха и на нуждите на хирурзите от Клиниката, което беше съществена предпоставка за успешното им въвеждане в клиничната практика.

Понастоящем все още липсва единно мнение по въпроса, кой следва да бъде отговорен за провеждането на АХП - хирурзи или анестезиолози. В дисертацията на Д. Тонев [14] се предлага провеждането на АХП преди и по време на оперативната интервенция да е отговорност на анестезиолозите. Такива препоръки има и в „Системния преглед и ръководство за периоперативна антибактериална хирургична профилактика” на ECDC [96].

В Клиниката по хирургия на УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ” беше избран алтернативен подход - АХП да се провежда от хирургичните екипи. Изборът беше направен по предложение на ръководството на Клиниката с оглед осигуряване възможността за адекватен контрол по отношение спазването на изискванията на разработените ЛРП за АХП в ежедневната клинична практика.

Въвеждането на ЛРП за АХП в клиничната практика беше осъществено посредством прилагането на доказала ефективността си в клиничната практика система, базирана върху четири основни подхода: обучение, рестрикция, контрол и обратна връзка [21, 156, 162].

Обучението се провеждаше от клинични фармаколози под формата на лекционни и семинарни занятия с хирургичните екипи, на които бяха разяснявани и обсъждани принципите, целите, очакваните резултати от въвеждането на ЛРП за АХП.

Рестрикцията включваше наложените от ЛРП за АХП ограничения при избора на АБС за провеждане на АХП, като бяха дефинирани дозите, дозовите режими, времето на приложение и допустимата продължителност на провежданата АХП.

Контролът се осъществяваше от клиничния фармаколог посредством провеждането на ежемесечна оценка на съответствието на провежданата в Клиниката АХП с разработените и утвърдени от ръководството на Клиниката ЛРП за АХП . За целта беше разработена система за оценка на медицинската документация по отношение адекватността на проведената АХП спрямо утвърдените ЛРП за АХП, включваща няколко критерия:

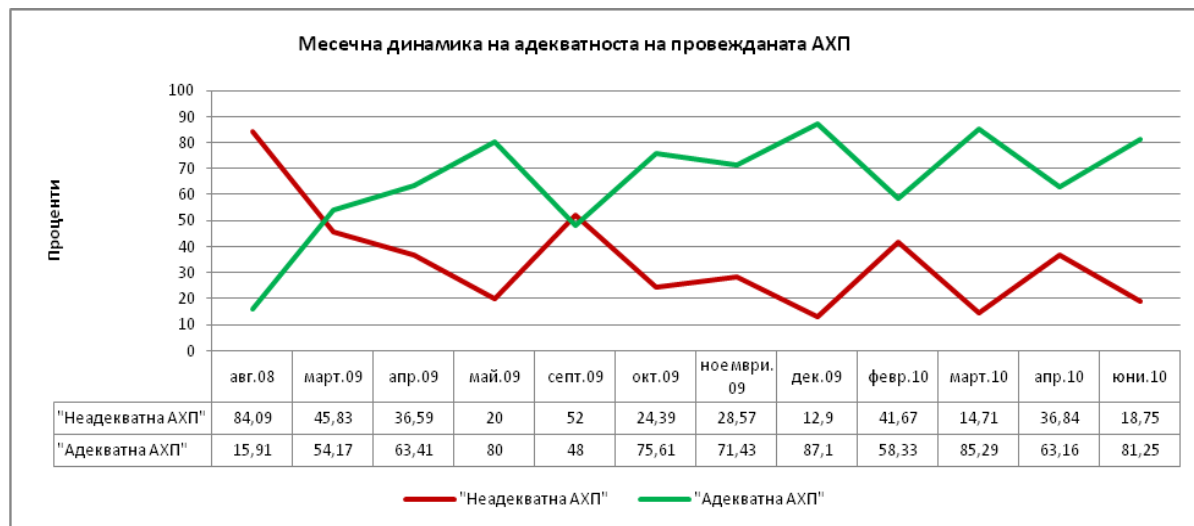
- Налични показания за провеждане на АХП съгласно ЛРП за АХП;
- Адекватност на избора на АБС (или комбинация);
- Точен час и начин на приложение на АБС спрямо началото на оперативната интервенция;
- Продължителност на приложение на АБС.

Обратната връзка се осъществяваше посредством писмени доклади до ръководството на Клиниката за наблюдаваните резултати, обсъждането им с хирургичните екипи, както и набелязване на съответни мерки с цел подобряване адекватността на провеждане на АХП.

Целият процес на въвеждане на ЛРП за АХП се осъществяваше при активното сътрудничество между клинични фармаколози от една страна и ръководството на Клиниката по хирургия от друга.

Резултатите от оценката на провежданата АХП в Клиниката по хирургия показаха, че след разработването и въвеждането в клиничната практика на ЛРП за АХП в месеците формиращи експерименталната група операции се наблюдава значително увеличение на „адекватно проведена АХП” и съответно намаление на „неадекватно проведена АХП” спрямо контролната група интервенции, през който АХП в Клиниката се провеждаше без конкретно утвърдени подходи. (фигура 17)

Фигура 17. Динамика на адекватността на провежданата АХП в Клиниката по хирургия, УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ” за месеците на проследяване и оценяване на АХП преди и след въвеждането на ЛРП за АХП.



Установена беше статистически значима разлика ($p < 0,05$) между резултатите за всеки от месеците от експерименталната група спрямо месеца формиращ контролната група. Статистически значима разлика съществува и между оценките при следните последователни месеци:

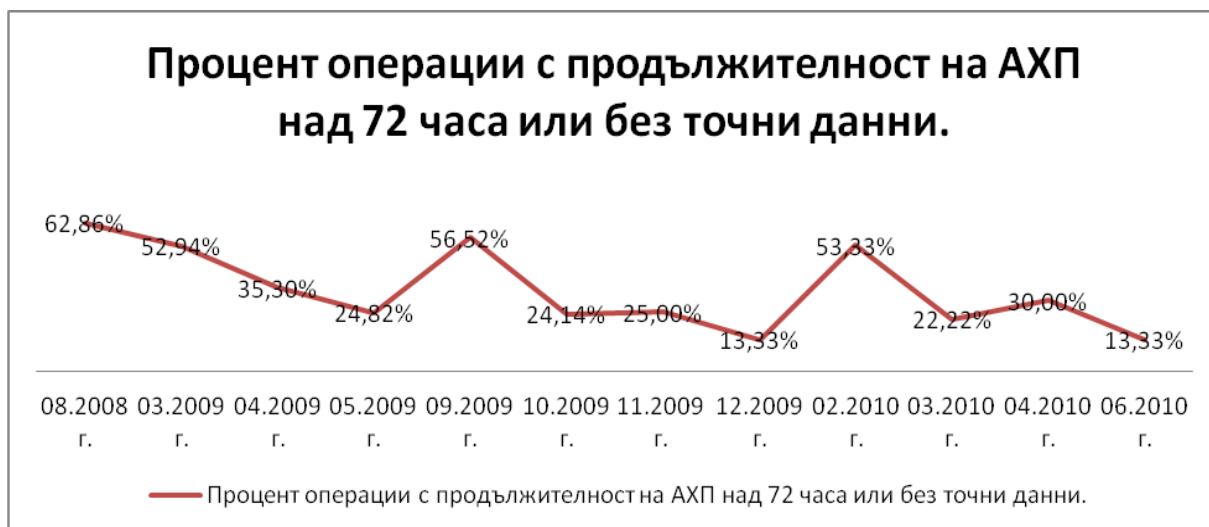
- между 05.2009 и 09.2009 г. ($p < 0,05$), като това беше причина за допълнително проследяване и оценка през 12.2009 г. за втория тримесечен период;
- между 09.2009 и 10.2009 г. ($p < 0,05$);
- между 12.2009 и 02.2010 г. ($p < 0,05$), като това беше причина за допълнително проследяване и оценка през 06.2010 г. за третия тримесечен период;
- между 02.2010 и 03.2010 г. ($p < 0,05$).

В останалите случаи статистическа значимост при сравнение на оценки на последователни месеци не се установи. Въпреки наблюдаваните вариации въз основа на изложените факти разработването и въвеждането в клиничната практика на ЛРП за АХП доведоха до трайно повишаване на адекватността на провежданата АХП в Клиниката (фигура 17), като са налице месеци, през които „адекватно проведена АХП” се доближава до други международно докладвани стойности за цялостно придържане към разработени ЛРП за АХП [122, 246]. Беше наблюдавана и зависимост между проследяване на АХП и адекватността на провеждането ѝ - когато активното

наблюдение и оценка на АХП бяха прекратени за период от няколко месеца, се установи влошаване на адекватността на провеждането ѝ. При възобновяване на проследяването процентът на „адекватно проведена АХП” отново се повиши.

Преди разработването и въвеждането в клиничната практика на ЛРП за АХП, най-често наблюдаваното отклонение от принципите за рационално проведена АХП беше следоперативното начало на приложение на АБС (комбинация) - в над 77% от случаите. През месеците формиращи експерименталната група операции не бяха установени отклонения от правилото за предоперативно приложение на АБС (комбинация), заложено в ЛРП за АХП. Един от критериите за поставяне на „не добра” оценка на АХП беше приложение на АБС (комбинация) над 72 часа след края на операцията. В тази връзка, след разработването и въвеждането в клиничната практика на ЛРП за АХП се установи намаление в процентен дял на АХП с продължителност на приложение на АБС (комбинация) след 72-ри час или с неизвестна такава (фигура 18). Динамиката на резултатите е сходна с тази при оценката на адекватността на провежданата АХП, като беше наблюдавано влошаване на резултатите при прекратяване на активното проследяване на АХП в Клиниката (през 09.2009 и 02.2010 г.) и подобряването им след подновяването му.

Фигура 18. Динамика в относителния дял операции с продължителност на приложение на АБС за АХП над 72-ри час след края на хирургичната интервенция или с неизвестна такава през месеците с проследена и оценена АХП (като процент от операциите с проведена АХП).



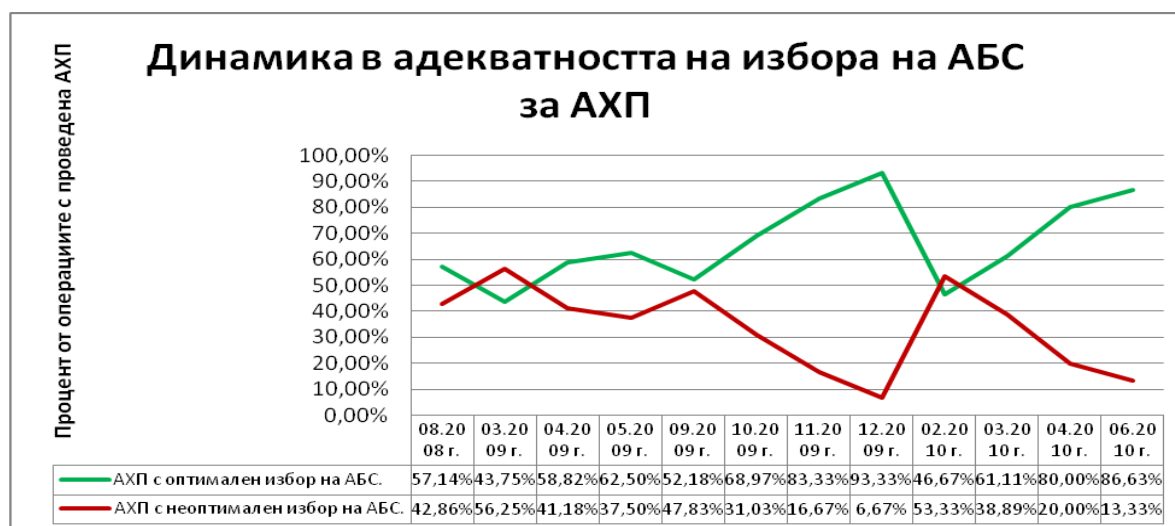
Във връзка с избора на АБС (комбинация) в контролната група беше установено, че най-често използваното АБС при провеждането на АХП беше Ceftriaxone самостоятелно или в комбинация с Metronidazole при нужда от анаеробно покритие. В много от случаите се касаеше за неадекватно приложение – без необходимост и/или необосновано дълго. Коригирането на установените пропуски при избора на АБС (комбинация) беше заложено при разработването на ЛРП за АХП, като беше взето под внимание, че към момента няма убедителни данни цефалоспорини трето поколение да превъзхождат цефалоспорини от първо и второ поколение за нуждите на АХП [27, 103, 224, 238, 252]. След въвеждането в клиничната практика на ЛРП за АХП значително намаля както ненужното приложение на АБС, така и продължителността на провежданата АХП. Ceftriaxone продължи да бъде най-често прилаганото АБС за АХП. Това може да се обясни с установената от години практика в Клиниката по хирургия, доказаното действие на Ceftriaxone при тежки инфекции и опасенията на ръководството на Клиниката, че приложението на цефалоспорини от по-ниски поколения не биха имали същия протективен ефект, особено като се има предвид преобладаващите високорискови хирургични интервенции, осъществявани в Клиниката.

Наблюдаваните случаи на неоптимален избор на АБС (комбинация) могат да бъдат разделени в две групи: приложение на АБС със спектър, който не покрива най-вероятните причинители на ПРИ и приложение на АБС (комбинации) с неоправдано широк спектър. Като пример от практиката на Клиниката, отнасящ се към първата група, може да бъде приведено самостоятелното приложение на Ceftriaxone при допълнителна необходимост от покритие и спрямо анаеробни микроорганизми при апендектомия, хемиколектомия, операция на анус и перианално пространство, операция върху ректум и операция върху стомах. Като пример от практиката на Клиниката, отнасящ се към втората група причини, може да бъде приведено приложението на комбинацията Ceftriaxone/Metronidazole при холецистектомия, херниопластика с поставяне на платно, херниотомия без поставяне на платно (ASA >3), лапароскопска холецистектомия (ASA >3) и операция върху невъзпалена млечна жлеза (ASA >3), когато на практика липсва необходимост от покритие и на анаеробни микроорганизми.

В периода на осъществения мониторинг на провежданата АХП в Клиниката по хирургия, за периода 2008- 2010 г. бяха наблюдавани значителни вариации в месечната динамика на резултатите за оптимален на избора на АБС (комбинация). Временното

прекратяване на проследяването и оценката на АХП през 09.2009 и 02.2010 г. доведе до относително бързо повишаване на процента неоптимално избрано АБС (комбинация). От друга страна - при подновяване мониторинга на АХП, относително бързо се увеличаваше и процентът на оптимален избор на АБС (комбинация) – фигура 19. Следователно, провеждането на регулярен мониторинг на съответствието на провежданата АХП с разработените и утвърдени ЛРП за АХП в Клиниката по хирургия е фактор за гарантиране устойчивостта на постигнатите добри резултати.

Фигура 19. Динамика в адекватността на избора на АБС за АХП като процент от операциите с проведена АХП през месеците с проследена и оценена АХП.



Установеното значително повишаване на случаите на „адекватно проведена АХП” след разработването и въвеждането в практиката на ЛРП за АХП постави въпроса доколко това се е отразило върху количествената употреба на АБС в Клиниката по хирургия. През първата година след разработването и въвеждането в клиничната практика на ЛРП за АХП се постигна цялостно оптимизиране на количествената употреба на използваните АБС в Клиниката спрямо периода преди въвеждането им. Установеното намаление на общата количествена употреба на АБС през 2009 спрямо 2008 г. с над 29% се дължеше в най-голяма степен на намалената употреба на двете най-често използвани АБС при провеждането на АХП - Ceftriaxone и Metronidazole - съответно със 7,420 и 5,804 ДДД/100 леглодни. Значително намаление беше констатирано също при Cefazolin и Ciprofoxacin (флакони 0,1 g и 0,2 g) – 2,318 и 1,039 ДДД/100 леглодни, съответно. Може да се направи изводът, че постигнатото

повишение в степента на „адекватно проведена АХП” в резултат от разработването и прилагането на ЛРП за АХП доведе до директен ефект върху използваемостта на АБС, прилагани за АХП.

Въпроси, свързани с терапевтичното използване на АБС не бяха разгледани в ЛРП за АХП. Използването на интердисциплинарен подход при въвеждането на ЛРП за АХП в клиничната практика, както и установената добра комуникация между хирурзи и клинични фармаколози доведе до засилено и активно търсене на съдействие от хирурзите в Клиниката във връзка с възникнали проблеми при терапията с АБС. Това съдействие от страна на клиничните фармаколози беше осъществявано посредством консултации и съвместно участие на визитации. В тази връзка, въпреки наличието на известни разлики по отношение на вида и характеристиките на преминалите пациенти през Клиниката, може да се твърди, че разработването и въвеждане на ЛРП за АХП в клиничната практика, както и оценката на АХП са причина за постигнато оптимизиране на количествената употреба на преобладаващата част от използваните АБС в Клиниката по хирургия през 2009 г. Изключение от тази тенденция беше повишената употреба на Cefoperazone/Sulbactam и Ciprofloxacin табл. 0,250 g през 2009 спрямо 2008 г. и употребата на Amoxicillin/Clavulanic acid табл. 0,625g през 2009 г., което може да бъде обяснено със специфични терапевтични показания за прилагането им. През 2010 г. количествената употреба на АБС в Клиниката се запази практически непроменена спрямо 2009 г., като намалената използваемост на определени АБС - Cefazolin, Cefoperazone/Sulbactam, Ceftazidim, Meropenem, Ciprofloxacin табл. 0,250 g, Metronidazole, спрямо 2009 г. беше компенсирана от повишената такава на други АБС – Cefotaxime, Ceftriaxone (флакони от 1,0 g и 2,0 g), Ampicilin/Sulbactam, Cefepime, Imipenem/Cilastatin, Azithromicin, Gentamicin, Amikacin, Ciprofloxacin (флакони от 0,1 g и 0,2 g) и Vancomycin. През 2010 г. оценката на АХП продължи до средата на годината – месец юни. В тази връзка и поради установената зависимост между активното наблюдение и оценка на АХП и адекватността на провеждането ѝ, като основна причина за повишената използваемост при голяма част от АБС през 2010 г. може да се посочи повишаване степента на неадекватно провежданата АХП в Клиниката през втората половина на годината. През тази години специфични терапевтични показания също могат да бъдат отбелязани като причина, определяща промяната в количествената употреба на АБС спрямо 2009 г.

Познаването на различните видове разходи при използването на АБС, както и факторите, определящи тяхната промяна, стоят в основата на фармакоикономическите анализи и, съответно, при вземането на обосновани решения за определяне на дадена терапевтична (профилактична) интервенция за икономически целесъобразна. Проучванията, оценяващи икономическия ефект от разработването и въвеждането в клиничната практика на национални или локални ръководства за АХП и/или влиянието им върху количествената употреба на АБС, са все още сравнително малко. [157, 248, 261, 262]. Тези факти определят значимостта на оценката на икономическата целесъобразност от въвеждането на ЛРП за АХП в настоящия дисертационен труд.

Доказано бе, че количествена употреба на АБС и изчисления среден разход за осигуряване на един брой лекарствена форма от АБС са факторите, които определят промяната в годишните разходи за осигуряване на отделните АБС през 2009 спрямо 2008 г. и през 2010 спрямо 2009 г. Чрез приложение на мултипликативния индексен факторен анализ беше установено, че промяната в средния разход за осигуряване на един брой лекарствена форма за повечето АБС има по-малко значение за промяната в годишните разходи за осигуряване на АБС в Клиниката. Приложението на адитивния индексен факторен анализ позволи да се получи по-точна представа за степента на влияние на тези два фактора. През 2009 г. със значително по-голямо влияние върху промяната в годишните разходи за преобладаващата част от АБС беше промяната в количествената употреба, като тя надхвърляше неколкосткратно промяната в разхода за осигуряване на един брой лекарствена форма. Единствените изключения от тази закономерност през 2009 г. бяха Cefotaxime флакони от 1,0 g и Vancomycin. При Cefotaxime влиянието на двата фактора бе съизмеримо, при Ceftriaxone флакони от 1,0 g промяната в разхода за осигуряване на един брой лекарствена форма допринася с 8,55% или 1354,64 лв. повече към промяната на общите годишни разходи, а при Vancomycin значението на промяната в разхода за осигуряване на един брой лекарствена форма значително надхвърляше това на промяната в количествената употреба. Годишните разходи за осигуряване на Vancomycin представляват по-малко от 1,00% в структурата на общите разходи за осигуряване на АБС в Клиниката. През 2009 г. беше реализирана икономия на ресурси от 18614,66 лв. или 31,91% спрямо 2008 г. Чрез адитивния индексен факторен анализ беше установено, че 11608,76 лв. или 19,90% се дължаха на промяна в количеството отпуснати лекарствени форми от АБС, а 7005,90

или 12,01% на изменение в разхода за осигуряване на един брой лекарствена форма от АБС.

През 2010 г. при по-голяма част от АБС отново водещ фактор за промяна в годишните разходи за осигуряване на АБС беше промяната в количествената употреба, която надхвърляше неколkokратно промяната в разхода за осигуряване на един брой лекарствена форма. Единствените изключения през 2010 г. бяха Ceftriaxone флакони от 1,0 g и Ciprofloxacin флакони от 0,2 g. Количествената употреба и на двете АБС се характеризираше с относително малко увеличение, докато изчисленият среден разход за осигуряване на един брой лекарствена форма - с намаление, като то беше с преобладаващо влияние. През тази година в Клиниката по хирургия се постигна допълнително понижаване на общите разходи за осигуряване на АБС с 9378,94 лв. или 23,62% спрямо 2009 г. От тях 6529,60 лв. 16,44% се дължаха на промяна в количеството отпуснати лекарствени форми от АБС, а 2849,34 лв. или 7,18% - на разлика в разхода за осигуряване на един брой лекарствена форма от АБС.

През разглеждания период от време динамиката в използваемостта на АБС в Клиниката, представена чрез броя отпуснати лекарствени форми, практически не се различаваше от количествената употреба, представена под формата на стандартизираната единица за сравнение ДДД/100 леглодни. Промените в броя отпуснати лекарствени форми в периодите преди и след разработването на ЛРП за АХП могат да бъдат аргументирани със същите причини, чрез които бяха мотивирани промените в ДДД/100 леглодни. В резултат от разработването и въвеждането на ЛРП за АПХ в клиничната практика се постигна съществено подобрене в адекватността на провеждане на АХП, намали се количествената употреба на АБС и в резултат през 2009 г. в Клиниката по хирургия се реализира значителна икономия на финансови средства. През 2010 г. текущото наблюдение и оценка на провежданата АХП продължи до средата на годината. Наблюдава се динамика в адекватността на провеждане на АХП, а количествената употреба на АБС се запази на нивата от 2009 г. Въпреки това се реализира допълнително понижаване на разходите за осигуряване на АБС главно чрез използване на икономически по-целесъобразни АБС.

През 2008, 2009 и 2010 г. клиничната ефективност на провежданата в Клиниката по хирургия АХП беше оценена на база честотата на положителните резултати при микробиологични изследвания на асептично взет материал за изследване (раневи секрет, проба от зоната на раната или от телесна кухина в областта на операцията), след

оперативни интервенции. Избраният метод за оценка на клиничната ефективност не обхваща всички критерии за поставяне на диагноза ПРИ съгласно CDC [236], но беше сметено, че е подходящ, тъй като не изисква постоянен достъп до Клиниката и оперираните пациенти. През 2009 спрямо 2008 г. беше наблюдавано малко и клинично незначимо повишение на честотата на регистрираните положителни резултати от постоперативни микробиологични изследвания. Това може да бъде обяснено с увеличения брой оперативни интервенции в Клиниката главно за сметка на много големи и големи операции, които определят и по-висок риск за развитие на ПРИ. През 2010 г. честотата на положителните резултати от следоперативни микробиологични изследвания намаля и достигна изходните си стойности от 2008 г. Въз основа на наблюдаваната динамика през 2008, 2009 и 2010 г. разработването и въвеждането на ЛРП за АХП беше свързано със запазена клинична ефективност на провежданата АХП в Клиниката.

VII. ИЗВОДИ

1. Разработването на ЛРП за АХП на база общоприетите световни стандарти при съобразяване на локалните особености на Клиниката по хирургия, и на болничното заведение - УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ” е ефективен подход за оптимизиране провеждането на АХП в Клиниката.
2. Активното интердисциплинарно сътрудничество между клинични фармаколози и хирурзи е задължителна предпоставка за успешното разработване и внедряване на ЛРП за АХП в клиничната практика.
3. Значително и трайно подобряване на степента на рационално провежданата АХП в Клиниката по хирургия, до степен съответстваща на водещите хирургични клиники по света, може да бъде осъществено чрез прилагане на методите на обучение, рестрикция, контрол и обратна връзка при въвеждане на ЛРП за АХП в клиничната практика.
4. Разработените и въведени в клиничната практика ЛРП за АХП доведоха до намаляване с 29% на количествената употреба на АБС в Клиниката по хирургия.
5. Промяната в количествената употреба на АБС, оценена на база индексен факторен анализ, е водещият фактор, определящ оптимизирането на общите разходи за провеждане на АХП в Клиниката по хирургия.
6. Разработените и въведени в клиничната практика ЛРП за АХП доведоха до съществено подобряване на икономическата целесъобразност на провежданата АХП в Клиниката по хирургия и до намаляване на разходите за АБС с 48%.

VIII. НАУЧНИ ПРИНОСИ

1. Научно-методични приноси

1. Разработени са „Локални ръководни принципи за антибактериална хирургична профилактика” (ЛРП за АХП), базирани на международно приетите правила при съобразяване на специфичните особености на Клиниката по хирургия, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ”, и при тясното интердисциплинарно сътрудничество между клинични фармаколози и хирурзи.
2. Разработена е ефективна система за текущ мониторинг на АХП, позволяваща бързото и обективно проследяване на степента на съответствие на провежданата АХП с разработените и внедрени в клиничната практика ЛРП за АХП.

2. Научно-приложни приноси

1. Разработените ЛРП за АХП бяха успешно внедрени в клиничната практика на Клиниката по хирургия, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ” и доведоха до постигането и поддържането на висок процент на адекватност на провежданата АХП до нива, съответстващи на тези в най-добрите хирургични клиници по света.
2. Доказано бе, че АХП се провежда ефективно и от хирургичните екипи в рамките на активното интердисциплинарно сътрудничество между клинични фармаколози и хирурзи.

3. Извършена е оценка на ефекта на разработените и въведени в клиничната практика ЛРП за АХП върху количествената употреба на АБС в Клиниката по хирургия за период от 3 години преди и след разработването и въвеждането им в клиничната практика, съответно: 2008 г. и 2009-2010 г.
4. Проведен е анализ на икономическата целесъобразност от ЛРП за АХП върху годишните разходи за осигуряване на АБС в Клиниката по хирургия за период от 3 години преди и след разработването и въвеждането им в клиничната практика, съответно: 2008 г. и 2009-2010 г.

ЛИТЕРАТУРНА СПРАВКА

1. Влахов В. Актуални проблеми в медикаментозното антимикробно лечение на перитонитите. „Гнойни усложнения в плевралната и коремната кухина” Под ред. на проф. Д. Дамянов, изд. СУБ-Медарт 2003, стр. 95-98. ISBN 954-8329-52-2
2. Гачев Е., Концепция на Световната здравена организация за рационален избор на лекарства. Лекарска практика; 2003; 3:3-9.
3. Гачев Е. Видове разходи при фармакоикономическите проучвания и подходи за оценката им. Сп. Медицина и Фармация, 2004, брой 7-8, стр. 10-13.
4. Гачев Е. Видове фармакоикономически анализи: особености и практическо приложение. Медицина и Фармация, 2004, бр.9-10, стр. 18-19.
5. Гачев Е. Предоперативна бактериална профилактика- фармакологични и фармако-икономически аспекти. Сборник доклади от 16 национална конференция по хирургия: „Следоперативни усложнения в хирургията”, 16-19 октомври 2008, Пловдив. Под ред. на проф. Д. Дамянов, изд. Медарт 2008, стр. 112 – 117
6. Гачев Е. Фармакоикономически проучвания: Ползи и потенциални рискове. Сп. Българска Медицинска Практика, 2004, бр.12 , стр. 30-31
7. Григоров. Е. „Проучване и фармакоикономическа оценка на профилактиката на рисковите фактори и терапията при ИБС”, Дисертационен труд за присъждане на научна степен "Доктор". Варна, 2014.
8. Голуб А.В., Москалев А.П., Козлов Р.С. Антибактериальная профилактика в абдоминальной хирургии: принципы и тенденции. Фарматека, 2008; 16: 38-43.
9. Дамянов Д, Гърбев Г, Антимикробна профилактика в хирургията. Болнична лекарствена политика (под ред. На Д. Дамянов и В. Влахов). Медарт, 1998, 102-137.
10. Крушков И, Ламбев И, Фармакотерапевтичен справочник. Седмо преработено издание. Медицинско издателство Арсо. 2010г.
11. Петрова Г.,”Фармакоикономика. Същност. Основни концепции и методи. Сфери на приложение.”
http://www.pharmfac.net/Pharmacoeconomics_Lekcii_Petrova/Thema2.pdf (08.2016)

12. Попова М. Фармакотерапевтични и фармакоикономически аспекти на лечението с антибактериални средства в България. Дисертационен труд за присъждане на научна степен "Доктор" . - София, 1997.
13. Токов П. По някои проблеми на предоперативната подготовка на дебелото черво за планови оперативни интервенции, Дисертация за присъждане на научна степен "Кандидат на медицинските науки" . - София, 1988.
14. Тонев Д., Виячки И, Влахов В, Периоперативна антибиотична профилактика при коремни операции – клинични и фармакоикономически резултати. Съвременна медицина (София) 1999; 50(5): 14-20
15. 2012 CRE Toolkit - Guidance for Control of Carbaenam-resistant Enterobacteriaceae (CRE): <http://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/cre-toolkit/index.html> (03.2016)
16. Agrawal C. S, et. al. Antibiotic prophylaxis in elective cholecystectomy: a randomized, double blinded study comparing ciprofloxacin and cefuroxime. Indian J. Physiol. Pharmacol. 1999; 43(4): 501-504.
17. Alfargieny R., et. al. Nutritional status as a predictive marker for surgical site infection in total joint arthroplasty. Avicenna J Med. 2015 Oct-Dec; 5(4): 117–122.
18. Allerberger F, et al. Antibiotic stewardship implementation in the EU: the way forward. Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2009 Dec;7(10):1175-1183.
19. Altemeier W. A, The Bacterial Flora of acute perforated appendicitis with peritonitis. A bacteriologic study based upon one hundred cases. Ann. Surg. 1938; 107(4): 517–528.
20. Andersen B. R, Kallehave F. L, Andersen H. K. Antibiotics versus placebo for prevention of postoperative infection after appendectomy. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jul 20;(3):CD001439.
21. Anderson D.J, Kaye K.S, Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals. Infect. Control Hosp. Epidemiol.; 2008 Suppl 1: S51-61
22. Anonymous Antibiotic Prophylaxis in Surgery. Department of Surgical Education. Orlando Regional Medical Center. <http://www.surgicalcriticalcare.net/guidelines.php> 04.2016.
23. Anonymous. New classification of physical status. Anesthesiology 1963; 24: 111. most recent version is available at: <https://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system> (02.2016)

24. Antimicrobial resistance strategy and Scottish action plan 2002. <http://www.gov.scot/Publications/2002/06/14962/7815> (06.2016)
25. Arnaud J. P, Bellissant E, et al. Single-dose amoxicillin-clavulanic acid vs. cefotetan for prophylaxis in elective colorectal surgery: a multicentre, prospective, randomized study. The PRODIGE Group. *J. Hosp. Infect.* 1992; 22 Suppl A: 23-32.
26. ASGE Standards of practice committee. Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2008 Vol. 67, Issue 6, p791–798.
27. ASHP Therapeutic Guidelines on Antimicrobial Prophylaxis in Surgery. *Am. J Health Syst. Pharm.* 1999; 56(18): 1839-88.
28. Ata A, Lee J, et al. Postoperative hyperglycemia and surgical site infection in general surgery patients. *Arch. Surg.* 2010; 145(9): 858-864.
29. Ata A, Valerian B. T, et al. The effect of diabetes mellitus on surgical site infections after colorectal and noncolorectal general surgical operations. *Am. Surg.* 2010; 76(7): 697-702.
30. Aufenacker T. J, et. al. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of antibiotic prophylaxis in prevention of wound infection after mesh repair of abdominal wall hernia. *Br. J. Surg.* 2006; 93(1):5-10.
31. B. Risberg, C. Drott, Oral ciprofloxacin versus intravenous cefuroxime as prophylaxis against postoperative infection in vascular surgery: A randomised double-blind, prospective multicentre study. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*; Vol.10(3)1995; Pages 346–351
32. Bailly P, et. al. Multicentre study on the appropriateness of surgical antibiotic prophylaxis. *J. Hosp. Infect.* 2001 Oct;49(2):135-138.
33. Barker E. M, et al. Rectal administration of metronidazole in severely ill patients. *Br. Med. J. (Clin Res Ed)*. 1983; 287(6388): 311–313.
34. Bartlett J. G, Condon R. E, Gorbach S. L, et al. Veterans Administration Cooperative Study on Bowel Preparation for Elective Colorectal Operations: impact of oral antibiotic regimen on colonic flora, wound irrigation cultures and bacteriology of septic complications. *Ann. Surg.* 1978; 188(2): 249–254.
35. Bates T, et. al. A randomized trial of one versus three doses of Augmentin as wound prophylaxis in at-risk abdominal surgery. *Postgrad. Med. J.* 1992; 68(804): 811-816.
36. Bates T. et al. A randomized trial of one versus three doses of Augmentin as wound prophylaxis in at-risk abdominal surgery. *Postgrad. Med. J.* 1992; 68(804):811-816.

37. Bauer T, et al. Antibiotic prophylaxis in acute nonperforated appendicitis. The Danish Multicenter Study Group III. *Ann. Surg.* 1989; 209(3): 307–311.
38. Bellantone R, Pacelli F, et al. Systemic perioperative prophylaxis in elective oncological colorectal surgery: cefotetan versus clindamicin plus aztreonam. *Drugs Exp Clin Res.* 1988; 14(12): 763-766.
39. Bennion R. S, et al. The bacteriology of gangrenous and perforated appendicitis--revisited. *Ann. Surg.* 1990; 211(2): 165-171.
40. Berard F, Gandon J. The Influence of Ultraviolet Irradiation of the Operating Room and of Various Other Factors. *Annals of Surgery.* 1964; 160(2): 1-192.
41. Berger A, Edelsberg J, Yu H, Oster G. Clinical and economic consequences of post-operative infections following major elective surgery in U.S. hospitals. *SurgInfect (Larchmt)* 2014;15:322–7.
42. Bergman L and Solhaug J. H. Single-dose chemoprophylaxis in elective colorectal surgery. A comparison between doxycycline plus metronidazole and doxycycline. *Ann. Surg.* 1987 January; 205(1): 77–81.
43. Bernard H. R, Cole W. R. The Prophylaxis of Surgical Infection: The Effect of Prophylactic Antimicrobial Drugs on the Incidence of Infection Following Potentially Contaminated Operations. *Surgery*, 1964; 56: 151-157.
44. Bootman J. L., Townsend R. J. , McGhan William. F. Principles of Pharmacoeconomics. ISBN 0929375270, 9780929375274. Harvey Whitney Books Company, 2005.
45. Bratzler D. W, Dellinger E. P, Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 2013; 70 (3): 195-283.
46. Bratzler D. W, Houck P. M; Surgical Infection Prevention Guideline Writers Workgroup. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Am J Surg.* 2005; 189(4): 395-404.
47. Brook I. Aerobic and anaerobic microbiology of biliary tract disease. *J. Clin. Microbiol.* 1989; 27(10): 2373–2375.
48. Buggy D. Can Anaesthetic Management Influence Surgical-Wound Healing? *The Lancet*; 2000, Volume 356, Issue 9227; 355 – 357.

49. Bunn F, Jones D. J, Bell-Syer S. Prophylactic antibiotics to prevent surgical site infection after breast cancer surgery. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012 Jan 18;1:CD005360.
50. Burke J. F. The Effective Period of Preventive Antibiotic Action in Experimental Incisions and Dermal Lesions. *Surgery*, 1961; 50: 161-168
51. Burke J. F. Identification of the Sources of Staphylococci Contaminating the Surgical Wound During Operation. *Annals of Surgery*. 1963; 158: 898-904.
52. Cabana M.D, et. al. Why don't physicians follow clinical practice guidelines? A framework for improvement. *JAMA*. 1999 Oct 20;282(15):1458-1465.
53. Catarci M, et. al. Antibiotic prophylaxis in elective laparoscopic cholecystectomy- lack of need or lack of evidence. *Surgical Endoscopy And Other Interventional Techniques* 2004, Volume 18, Issue 4, pp 638-641
54. Chain E, Florey H, W. Heatley N. G. Penicilin as a Chemotherapeutic Agent. *The Lancet*; 1940, Volume 236, Issue 6104: 226 – 228.
55. Chen C. L, Shore A. D, et al. The impact of obesity on breast surgery complications. *Plast. Reconstr. Surg.* 2011; 128(5): 395e-402e.
56. Cheng K, et. al. Risk factors for surgical site infection in a teaching hospital: a prospective study of 1,138 patients. *Patient Prefer Adherence*. 2015; 9: 1171–1177. Published online 2015 Aug 14.
57. Choban P. S, Heckler R, et al. Increased incidence of nosocomial infections in obese surgical patients. *Am. Surg.* 1995; 61(11): 1001-1005.
58. Chopra T, et. al. Preventing surgical site infections after bariatric surgery: value of perioperative antibiotic regimens. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 2010; 10(3): 317-328.
59. Christ W, Pharmacological properties of cephalosporins. *Infection*. 1991, Volume 19(5); 244-252.
60. Christou N. V, et. al. Analysis of the incidence and risk factors for wound infections in open bariatric surgery. *Obes Surg.* 2004; 14(1): 16-22.
61. Christou N. V, Nohr C. W, Meakins J. L, Assessing operative site infection in surgical patients. *Arch. Surg.* 1987; 122(2): 165-169.
62. Claesson B. E, Holmlund D. E. Predictors of intraoperative bacterial contamination and postoperative infection in elective colorectal surgery. *J Hosp. Infect.* 1988; 11: 127-135.

63. Clarke J. S, Condon R. E, et al. Preoperative oral antibiotics reduce septic complications of colon operations: results of prospective, randomized, double-blind clinical study. *Ann. Surg.* 1977; 186(3): 251-259.
64. Classen D. C, Evans R. S. et al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326(5): 281-286.
65. Croton R. S, et. al. The evaluation of cefuroxime in the prevention of postoperative infection. *Postgrad. Med. J.* 1981; 57(668): 363–365.
66. Cruse P. J, Foord R. The Epidemiology of Wound Infection. A 10-year Prospective Study of 62,939 Wounds. *Surg. Clin. North. Am.* 1980; 60(1): 27-40.
67. Culbertson W. R, Altemeier W. A., Gonzales L. L, et al. Studies on the Epidemiology of Postoperative Infection of Clean Operative Wounds. *Annals of Surgery.* 1961; 154: 599-610.
68. Culver D. H, Horan T. C, Gaynes R. P, Martone W. J, Jarvis W. R, Emori T. G, et al. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am. J. Med* 1991; 91(Suppl 3B): 152S-157S.
69. Cuthbertson A. M, McLeish A. R. et al. A comparison between single and double dose intravenous Timentin for the prophylaxis of wound infection in elective colorectal surgery. *Dis Colon Rectum.* 1991 Feb;34(2):151-155.
70. Daskalakis K, Juhlin C, Pålman L. The use of pre- or postoperative antibiotics in surgery for appendicitis: A systematic review. *Scand. J. Surg.* 2014; 103(1): 14-20.
71. David Livermore. The zeitgeist of resistance. *J. Antimicrob. Chemother.* (2007) 60 (suppl 1): i59-i61.
72. Davis G. B, Peric M, Chan L. S, Wong AK, Sener S. F. Identifying risk factors for surgical site infections in mastectomy patients using the National Surgical Quality Improvement Program database. *Am. J. Surg.* 2013Feb; 205(2):194-199.
73. De Chiara S, Chiumello D. et al. Prolongation of antibiotic prophylaxis after clean and clean-contaminated surgery and surgical site infection. *Minerva Anesthesiol.* 2010; 76(6): 413-419.
74. Debra K, Steven L. B, Review of the Pharmacology, Pharmacokinetics, and Clinical Use of Cephalosporins. *Tex Heart Inst J.* 1990; 17(3): 203–215.

75. Delgado-Rodriguez M, Gomez-Ortega A, Sillero-Arenas M, Llorca J. Epidemiology of surgical-site infections diagnosed after hospital discharge: a prospective cohort study. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol* 2001; 22: 24–30.
76. Dellinger E. P, Gross P. A, et al. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 1994; 18(3):422-427.
77. den Hartog D, et. al. Open surgical procedures for incisional hernias. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;(3): CD006438.
78. Dervisoglou A, et. al. The value of chemoprophylaxis against Enterococcus species in elective cholecystectomy: a randomized study of cefuroxime vs ampicillin-sulbactam. *Arch Surg*. 2006; 141(12):1162-1167.
79. Dettenkofer M, et. al. The practice of perioperative antibiotic prophylaxis in eight German hospitals. *Infection*. 2002 Jun;30(3):164-167.
80. Dion Y. M, Richards G. K, et al. The influence of oral versus parenteral preoperative metronidazole on sepsis following colon surgery. *Ann. Surg*. 1980; 192(2):221-226.
81. Drug Discovery; Edited by Hany A. El-Shemy, ISBN 978-953-51-0906-8, 515 pages, Publisher: InTech., 01.2013
82. Drummond M. F, et. al. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford University Press; 3 edition (July 21, 2005)
83. E. W. Taylor, K. Duffy, Surgical site infection after groin hernia repair. *British Journal of Surgery*; 2004; Vol. 91(1), pages 105–111.
84. ECDC/EMEA Joint Working Group. ECDC/ EMEA Joint Technical Report: The bacterial challenge: time to react. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2009. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/11/news_detail_000044.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1 (06.2016)
85. Edwards J. R, Peterson K. D, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report: data summary for 2006 through 2008, issued December 2009. *Am. J. Infect. Control*. 2009; 37(10): 783-805.
86. Edwards J. R. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, data summary for 2006 through 2007, issued November 2008. *Am. J Infect. Control*. 2008; 36(9): 609-626.

87. Ehrenkranz N.J, Surgical wound infection occurrence in clean operations; risk stratification for interhospital comparisons. *Am. J. Med.* 1981 ;70(4): 909-914.
88. Eleck S. D. & Connen P.E. The virulence of *Staphylococcus Pyogenes* for Men. A Study of the Problem of Wound Infection. *The British journal of experimental pathology.* 1957; 38: 573-586.
89. Elizabeth A. B, Jonas T. J, et al. Cost Analysis of Antibiotic Prophylaxis in Clean Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995; 121(3): 269-271
90. Gatchev E, Petrov A, Kolev E, et al. Pharmacodynamic equivalence study of two preparations of eye drops containing dorzolamide and timolol in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung.* 2011;61(5):282-286.
91. Engelman R, Shahian D, et al. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery, part II: Antibiotic choice. *Ann Thorac Surg.* 2007; 83(4): 1569-1576.
92. England D. M, Rosenblatt J. E. Anaerobes in human biliary tracts. *J. Clin. Microbiol.* 1977; 6(5): 494–498.
93. Ergina P. L, et al. Letters to the editor. Antibiotic Prophylaxis for Herniorrhaphy and Breast Surgery. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 1884-1886
94. Espin-Basany E, Sanchez-Garcia J. L, et. al. Prospective, randomised study on antibiotic prophylaxis in colorectal surgery. Is it really necessary to use oral antibiotics? *Int J Colorectal Dis.* 2005; 20(6): 542-546. Epub.
95. European Centre for Disease Prevention and Control; Antimicrobial resistance interactive database.
<http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Instance=GeneralAtlas> (07.2016)
96. European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review and evidence-based guidance on perioperative antibiotic prophylaxis. Stockholm: ECDC; 2013
<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Perioperative%20antibiotic%20prophylaxis%20-%20June%202013.pdf> (07.2016)
97. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
http://www.escmid.org/research_projects/study_groups/esgap/abc_calc/ (09.2013)
98. Ferraz E. M, Bacelar T. S. et all. Wound Infection Rates in Clean Surgery A Potentially Misleading Risk Classification. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1992; 13(8): 457-62.

99. Fielding L. P, Steward-Brown S. et al. Anastomotic Integrity After Operations for Large-Bowel Cancer: a Multicentre Study. *Br. Med. J.* 1980; 281(6237): 411-414
100. Filius PM, et. al. An additional measure for quantifying antibiotic use in hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2005 May;55(5):805-808.
101. Fonseca S.N, Kunzle S.R. et al. Implementing 1-dose antibiotic prophylaxis for prevention of surgical site infection. *Arch. Surg.* 2006; 141(11): 1109-1113; discussion 1114.
102. Forbes S. S, et. al. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing open and laparoscopic ventral and incisional hernia repair with mesh. *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet].*
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK76975/> (04.2016)
103. Francetić I et al. Iskra Guidelines on Antimicrobial Prophylaxis in Surgery – Croatian National Guideline. *Lijec Vjesn.* 2010; 132(7-8): 203-217.
104. Gao R, Hu Y, et. al. Dissemination and Mechanism for the MCR-1 Colistin Resistance. *PLoS Pathog.* 2016 Nov 28;12(11).
105. Garey K. W. et al. Timing of vancomycin prophylaxis for cardiac surgery patients and the risk of surgical site infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006; 58: 645–650.
106. Garibaldi R. A, et. al. Postcholecystectomy wound infection. The impact of prophylactic antibiotics on the epidemiology of infections. *Ann. Surg.* 1986; 204(6): 650-654.
107. Giannella R. A, et al. Gastric acid barrier to ingested microorganisms in man: studies in vivo and in vitro. *Gut.* 1972; 13(4): 251–256.
108. Glenny A. M, Song F, et al. Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery. *Qual Health Care.* 1999; 8(2): 132–136.
109. Gorbach S. L, *Medical Microbiology*, 4th edition, Edited by Samuel Baron. University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996.
110. Gorbach S. L, Condon RE, Conte JE Jr et al. Evaluation of new anti-infective drugs for surgical prophylaxis. *Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clin. Infect. Dis.* 1992; 15(suppl 1): S313–338.
111. Gorecki P, et. al. Antibiotic administration in patients undergoing common surgical procedures in a community teaching hospital: the chaos continues. *World J. Surg.* 1999 May;23(5):429-432; discussion 433.

112. Gottrop F. et al. Prophylaxis with Whole Gut Irrigation and Antimicrobials in Colorectal Surgery. A prospective, randomized double-blind clinical trial. *Am J Surg.* 1985; 149(3): 317-22.
113. Gould I. M. Antibiotic policies and control of resistance. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2002 Aug;15(4):395-400.
114. Guglielmo B. J. et al. Antibiotic Prophylaxis in Surgical Procedures: A Critical Analysis of the Literature. *Arch Surg.* 1983; 118: 943-955.
115. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2016. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health. https://www.whocc.no/atc_ddd_index_and_guidelines/guidelines/ (12.2016)
116. Gutteridge, Holden S, Clarkson A. Guideline for antibiotic prophylaxis within breast surgery for adult patients. Nottingham Antimicrobial Guidelines Committee. <https://www.nuh.nhs.uk/handlers/downloads.ashx?id=61003> (05.2016)
117. Hale D. A, et. al. Appendectomy: a contemporary appraisal. *Ann. Surg.* 1997; 225(3): 252–261.
118. Haley R.W, Culver D. H, Morgan W. M, White J. W, Emori T. G, Hooton T. M. Identifying patients at high risk of surgical wound infection. A simple multivariate index of patient susceptibility and wound contamination. *Am. J. Epidemiol* 1985; 121: 206-215.
119. Harbarth S, Samore M. H, et al. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation.* 2000; 101(25): 2916-2921.
120. Hare M. M, John Alexander-Williams. The effect of bowel preparation on colonic surgery. *World Journal of Surgery.* 1982; Volume 6, Issue 2, pp 175-181.
121. Hasfurther DL, Bailey PL. Failure of neuromuscular blockade reversal after rocuronium in a patient who received oral neomycin. *Can. J. Anaesth.* 1996; 43(6): 617-620.
122. Heineck I, et. al. Prescribing practice for antibiotic prophylaxis for 3 commonly performed surgeries in a teaching hospital in Brazil. *Am. J. Infect. Control.* 1999 Jun;27(3):296-300.
123. Higgins A, et. al. Prophylactic antibiotics for elective laparoscopic cholecystectomy: are they necessary? *Arch. Surg.* 1999; 134(6):611-613; discussion 614.

124. Hites M, et al. Evaluation of total body weight and body mass index cut-offs for increased cefazolin dose for surgical prophylaxis. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 48 (2016) 633–640.
125. Höjer H, Wetterfors J. Systemic prophylaxis with doxycycline in surgery of the colon and rectum. *Ann Surg*. 1978; 187(4): 362-368.
126. Hosoglu S, et. al. A national survey of surgical antibiotic prophylaxis in Turkey. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003 Oct;24(10):758-761.
127. Howes E. L. Prevention of Wound Infection by the Injection of Nontoxic Antibacterial Substances. *Annals of Surgery*. 1946; 124: 268-276.
128. Humes D. J, Simpson J. Acute appendicitis. *BMJ*. 2006; 333(7567): 530-5344
129. Hunt T. K. Surgical Wound Infections: an Overview. *Am. J. Med*. 1981; 70(3): 712-718.
130. Imamura H, et. al. Multicenter phase II study of antimicrobial prophylaxis in low-risk patients undergoing distal gastrectomy for gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2006; 9(1): 32-35.
131. *Infectious Diseases in Critical Care*; second edition. Edited by Jordi Rello, Martin Kelle; Springer, 20.03.2007 – 616 pages.
132. Itani K.M, et al. Ertapenem versus cefotetan prophylaxis in elective colorectal surgery. *N. Engl. J. Med*. 2006;355(25): 2640-51.
133. Jafri N. S, et. al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis to prevent peristomal infection following percutaneous endoscopic gastrostomy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25(6): 647-656.
134. Jewesson P. J, et. al. Double-blind comparison of cefazolin and ceftizoxime for prophylaxis against infections following elective biliary tract surgery. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1996; 40(1):70-74.
135. Jon S. H, Impact of Obesity on Surgical Site Infection in Colon and Rectal Surgery. *Clin. Colon Rectal. Surg*. 2011; 24(4): 283–290.
136. Kaiser A. B, Herrington J. L Jr, et al. Cefoxitin versus erythromycin, neomycin, and cefazolin in colorectal operations. Importance of the duration of the surgical procedure. *Ann Surg*. 1983; 198(4): 525-30.
137. Kaneko K, et. al. Perioperative Allogeneic Blood Transfusion Is Associated With Surgical Site Infection After Abdominoperineal Resection—a Space for the

- Implementation of Patient Blood Management Strategies. *Int Surg.* 2015 May; 100(5): 797–804.
138. Kasatpibal N, et. al. Risk of surgical site infection and efficacy of antibiotic prophylaxis: a cohort study of appendectomy patients in Thailand. *BMC Infectious Diseases* 2006, 6; 111: 1-7.
 139. Kaye K. S. et al. The effect of increasing age on the risk of surgical site infection. *J. Infect. Dis.* 2005 ; 191(7): 1056-1062.
 140. Keighley M. R. Micro-organisms in the bile. A preventable cause of sepsis after biliary surgery. *Ann. R. Coll. Surg .Engl.* 1977; 59(4): 328–334.
 141. Khubchandani I. T, Karamchandani M. C, et al. Metronidazole vs. erythromycin, neomycin, and cefazolin in prophylaxis for colonic surgery. *Dis Colon Rectum.* 1989 Jan;32(1):17-20.
 142. Kiff R. S, et. al. Ceftriaxone versus povidone iodine in preventing wound infections following biliary surgery. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 1988; 70(5):313-316.
 143. Kirkland K. B. et al. The Impact Of Surgical-Site Infections in the 1990's: Attributable mortality, Excess Length of Hospitalization, and Extra Costs. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 1999; 20(11): 725-30.
 144. Konishi T. et al. Elective Colon and Rectal Surgery Differ in Risk Factors for Wound Infection. *Annals of Surgery.* 2006; 244(5): 758–763.
 145. Kurz A, Daniel I. S, Rainer L. Perioperative Normothermia to Reduce the Incidence of Surgical-Wound Infection and Shorten Hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1209-1216.
 146. Kurz A, Sessler D. I, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334(19): 1209-15.
 147. Kwok S. P, Lau W. Y, et al. Amoxicillin and clavulanic acid versus cefotaxime and metronidazole as antibiotic prophylaxis in elective colorectal resectional surgery. *Chemotherapy.* 1993; 39(2): 135-9.
 148. Lau W. Y, et al. The bacteriology and septic complication of patients with appendicitis. *Ann Surg.* 1984; 200(5): 576-581.
 149. Lau W. Y, et. al, Prophylaxis of postappendectomy sepsis by metronidazole and cefotaxime; a randomized, prospective and double blind trial. *Br. J. Surg.* 1983 Nov;70(11):670-672.

150. Laurence B, John L, Keith P. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Eleventh Edition (Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics) McGraw-Hill Professional; 11 edition (October 28, 2005)
151. Leigh D. A, Simmons K, Norman E. Bacterial flora of the appendix fossa in appendicitis and postoperative wound infection. *J. Clin. Pathol.* 1974; 27(12): 997-1000.
152. Leong G. et al. Duration of Operation as a Risk Factor for Surgical Site Infection - Comparison of English and US Data. *J Hosp Infect.* 2006 Jul;63(3):255-62. Epub 2006 May 15.
153. Leung E, et. al. The WHO policy package to combat antimicrobial resistance. *Bull World Health Organ* 2011;89 :390–392
154. LoCicero J. 3rd, Nichols R. L. Sepsis after gastroduodenal operations: relationship to gastric acid, motility, and endogenous microflora. *South Med J.* 1980 ;73(7): 878-880.
155. M.R.B Keighley , Y Arabi, et al. Comparison between systemic and oral antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery. *The Lancet*, 1979; Volume 313, Issue 8122, Pages 894 – 897.
156. MacDougall C, Polk R. E. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin. Microbiol. Rev.* 2005 Oct;18(4):638-656
157. Mach R, et. al. Impact of a multidisciplinary approach on antibiotic consumption, cost and microbial resistance in a Czech hospital. *Pharm. World Sci.* 2007 Oct; 29(5):565-72. Epub 2007 Jul 4.
158. MacKenzie F. M. at al. Report of the Consensus Conference on Antibiotic Resistance; Prevention and Control (ARPAC). *Clin Microbiol Infect.* 2005 Nov;11(11): 938-54.
159. Malik S. A, Yasin M. A, Nasreen G. Single and simple antibiotic prophylaxis for elective cholecystectomy. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2009; 19(3):154-157.
160. Malone D. L, Genuit T. et al. Surgical site infections: reanalysis of risk factors. *J. Surg. Res.* 2002; 103(1): 89-95.
161. Mandal A. K, Thadepalli H, Contribution of Intestinal Flora to Surgical Infections. *J. Natl. Med. Assoc.* 1988; 80(7): 765–768.
162. Mangram A. J, Horan T. C, et. al. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999; Centers for Disease Control and Prevention; Hospital Infection Control Practices Advisory Committee; *American Journal of Infection Control*; 1999; Volume 27(2): 97-134.

163. Martin E.T., MPH, PhD, et. al. Diabetes and Risk of Surgical Site Infection: A systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016 Jan; 37(1): 88–99. Published online 2015 Oct 27.
164. McGuckin M, Shea J.A, Schwartz J.S Infection and antimicrobial use in laparoscopic cholecystectomy. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999; 20(9):624-626.
165. McKinnon P. S, Davis S. L. Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of bacterial infectious diseases. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2004; 23(4): 271-288.
166. McLean A, et al. Successful substitution of rectal metronidazole administration for intravenous use. *Lancet.* 1983; 1(8314-5): 41-43.
167. Meijer W. S, et. al. Meta-analysis of randomized, controlled clinical trials of antibiotic prophylaxis in biliary tract surgery. *Br J Surg.* 1990; 77(3): 283-290.
168. Meijer W. S, Schmitz P. I. Prophylactic use of cefuroxime in biliary tract surgery: randomized controlled trial of single versus multiple dose in high-risk patients. Galant Trial Study Group. *Br. J. Surg.* 1993; 80(7): 917-21.
169. Meijer W. S. Antibiotic prophylaxis in biliary tract surgery--current practice in The Netherlands. *Neth J Surg.* 1990; 42(4): 96-100.
170. Melling AC, Ali B, Scott EM, Leaper DJ. Effects of preoperative warming on the incidence of wound infection after clean surgery: A randomised controlled trial. *Lancet.* 2001;358(9285):876-880.
171. Miles A. A, Miles E. M. Burke J. The Value and Duration of Defence Reactions of the Skin to the Primary Lodgement of Bacteria. *The British journal of experimental pathology.* 1957; 28: 79-96
172. Mishriki S. F, Law D. J, Jeffery P. J, Factors affecting the incidence of postoperative wound infection. *J. Hosp. Infect.* 1990; 16: 223-230
173. Mofazar M, et. al. Infections after laparoscopic and open cholecystectomy: ceftriaxone versus placebo; a double blind randomized clinical trial. *Iranian Journal of Clinical Infectious Diseases* 2010; 5(1):3-8.
174. Morris D. L, Wilson S. R, et. al. A comparison of aztreonam/metronidazole and cefotaxime/metronidazole in elective colorectal surgery: antimicrobial prophylaxis must include gram-positive cover. *J. Antimicrob. Chemother.* 1990; 25(4): 673-8.

175. Morris W. T, et. al. The prevention of post-appendectomy sepsis by metronidazole and cefazolin: a controlled double blind trial. *Aust. N. Z. J. Surg.* 1980; 50(4): 429-433.
176. Morris-Stiff G. J, et. al. Microbiological assessment of bile during cholecystectomy: is all bile infected? *HPB (Oxford)*. 2007; 9(3): 225-228.
177. Mui L. M, et. al, Optimum duration of prophylactic antibiotics in acute non-perforated appendicitis. *ANZ J Surg.* 2005; 75(6): 425-428.
178. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am. J. Infect. Control* 2004;32:470-85.
179. Nelson R. L, Glenny A. M, Song F. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. (Review) *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; (1):CD001181
180. Nichols R. L, et. al. Efficacy of antibiotic prophylaxis in high risk gastroduodenal operations. *Am J Surg.* 1982; 143(1): 94-98.
181. Nichols R. L, Smith J. W. Intra-gastric microbial colonization in common disease states of the stomach and duodenum. *Ann. Surg.* 1975; 182(5): 557-561.
182. Nichols R. L. Current Approaches To Antibiotic Prophylaxis in Surgery. *Infectious Diseases in Clinical Practice: 1993 - Volume 2 - Issue 2* – p. 149-157
183. Nichols R. L. Effect of Preoperative Neomycin-Erythromycin Intestinal Preparation on the Incidence of Infectious Complications Following Colon Surgery. *Annals of Surgery.* 1973; 178: 453-462.
184. Nichols R. L, Smith J. W, et al. Current practices of preoperative bowel preparation among North American colorectal surgeons. *Clin Infect Dis.* 1997; 24(4): 609-619.
185. Norihiro Haga, et. al. A Prospective Randomized Study to Assess the Optimal Duration of Intravenous Antimicrobial Prophylaxis in Elective Gastric Cancer Surgery. *Int. Surg.* 2012; 97(2): 169–176.
186. O’Connell R. L, Rusby J. E. Efficacy of prophylactic antibiotic administration for breast cancer surgery in overweight or obese patients: research highlight. *Gland Surg.* 2013 May; 2(2): 107–109.
187. Offer C, Bodner E, Weuta H, et. al. Efficacy of perioperative prophylaxis with ciprofloxacin or cefazolin in colorectal surgery. *Infection*; 1988, Volume 16, Issue 1 Supplement, pp S46-S47.

188. Olsen M. A, et al. Risk factors for surgical site infection after major breast operation. *J Am. Coll. Surg.* 2008 Sep; 207(3): 326-335.
189. Page C. P, Bohnen J. M, et al. Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds. Guidelines for clinical care. *Arch. Surg.* 1993; 128(1): 79-88.
190. Pai M. P, et al. Antimicrobial Dosing Considerations in Obese Adult Patients. *Pharmacotherapy.* 2007; 27(8): 1081-1091.
191. Paul H. et al. Local Antimicrobial Administration for Prophylaxis of Surgical Site Infections. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy.* 2012; Volume 32, Issue 11, pages 1006–1019.
192. Pessaux P, et al. Risk Factors for Postoperative Infectious Complications in Noncolorectal Abdominal Surgery: A Multivariate Analysis Based on a Prospective Multicenter Study of 4718 Patients. *Arch Surg.* 2003; 138(3): 314-324.
193. Petrosillo N, et al. Surgical site infections in Italian Hospitals: a prospective multicenter study. *BMC Infect Dis.* 2008; 8: 34.
194. Petrov A, E. Gatchev, D.Damyanov, B.Koroukov, E.Kolev. Interdisciplinary Approach in Development and Implementation of Local Guideline for Surgical Antimicrobial prophylaxis: Experience of the University Hospital 'Tsaritsa Yoanna-ISUL', Sofia, Bulgaria. *Hospital Pharmacology-International Multidisciplinary Journal* (2014) 1 (1): 15-21
195. Philippine college of surgeons. Evidence based clinical practice guidelines for antibiotic prophylaxis. <http://pcs.org.ph/evidence-based-clinical-practice-3/> (11.2015)
196. Pichichero M.E. Cephalosporins can be prescribed safely for penicillin-allergic patients. *J. Fam. Pract.* 2006; 55(2): 106-112.
197. Pinto V, Valdonedo R. Relationship of Transfusion and Infectious Complications after Gastric Carcinoma Operations. *Transfusion.* 1991; 31(2): 114-118.
198. Pittinger C. B, Eryasa Y, Adamson R. Antibiotic-induced paralysis. *Anesth Analg.* 1970; 49(3): 487-501.
199. Platt R, Zaleznik D. F. Perioperative Antibiotic Prophylaxis for Herniorrhaphy and Breast Surgery. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322(3): 153-60.
200. Powers J. H. Antimicrobial drug development – the past, the present, and the future. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10(4): 23–31.

201. Preclik G, et. al. Prospective, randomised, double blind trial of prophylaxis with single dose of co-amoxiclav before percutaneous endoscopic gastrostomy. *BMJ*. 1999; 319(7214): 881-884.
202. Privitera G, Scarpellini P, Prospective study of *Clostridium difficile* intestinal colonization and disease following single-dose antibiotic prophylaxis in surgery. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991; 35(1): 208–210.
203. Pulcini C, et. al. Antibiotic misuse: a prospective clinical audit in a French university hospital. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2007 Apr;26(4):277-280.
204. Qing-Ping Shi; Xiao-Dong Jiang, et. al, Adverse Drug Reactions and Pattern Use of Cephalosporins: A Retrospective Review of Hospitalized Patients During 5 Years. *International Journal of Pharmacology*. 2013, Vol. 9 Issue 1,p66-73.
205. Rajabi-Mashhadi M. T, et al. Optimum duration of perioperative antibiotic therapy in patients with acute non-perforated appendicitis: a prospective randomized trial. *Asian Biomedicine* Vol. 6 No. 6 December 2012; 891-894.
206. Ravari H et. al, Oral metronidazole as antibiotic prophylaxis for patients with nonperforated appendicitis. *Clin. Exp. Gastroenterol*. 2011; 4: 273-276.
207. Reynolds, J. R, Jones, J.A, et. al. Do preoperative oral antibiotics influence sepsis rates following elective colorectal surgery in patients receiving perioperative intravenous prophylaxis? *Surgical Research Communications*, vol. 7, no. 1, pp. 71–77, 1989.
208. Rodolico G, Puleo S, et al. Colorectal surgery: short-term prophylaxis with clindamycin plus aztreonam or gentamicin. *Rev. Infect. Dis*. 1991;13 Suppl 7: S612-615.
209. Rolston K, Mibu C, Tarrand J. Current Microbiology of surgical site infections associated with breast cancer surgery. *Wounds*. 01/2008; 22:132-135.
210. Rosental R, Weber WP, Zwahlen M et al. Impact of surgical training on incidence of surgical site infection. *World J Surg* 2009; 33:1165-73
211. Rotermann M. Infection after cholecystectomy, hysterectomy or appendectomy. *Health Rep*. 2004;15(4): 11-23.
212. Rotstein O. D, Pruett T. L, Simmons R. L. Mechanisms of microbial synergy in polymicrobial surgical infections. *Rev Infect Dis*. 1985; 7(2): 151-170.
213. Rowe-Jones D. C, Peel A. L, Single dose cefotaxime plus metronidazole versus three dose cefuroxime plus metronidazole as prophylaxis against wound infection in

- colorectal surgery: multicentre prospective randomised study. *BMJ*. 1990; 300 (6716): 18–22.
214. Saadeddin A, et. al. Antibiotic prophylaxis for percutaneous endoscopic gastrostomy for non-malignant conditions: a double-blind prospective randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22(6): 565-570.
215. Saini S, Gupta N, et al. Surgical infections: a microbiological study. *Braz. J. Infect. Dis*. 2004; 8(2): 118-125.
216. Sajid M. S, et. al. Laparoscopic versus open repair of incisional/ventral hernia: a meta-analysis. *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK77533/?report=reader> (03.2016)
217. Salvilla S. A, et. al. Analysing the benefits of laparoscopic hernia repair compared to open repair: A meta-analysis of observational studies. *J. Minim. Access. Surg*. 2012 Oct-Dec; 8(4): 111–117.
218. Sanabria A , et. al. Antibiotic prophylaxis for patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Dec 8;(12):CD005265.
219. Sanabria A, et. al. Prophylactic Antibiotics for Mesh Inguinal Hernioplasty: A Meta-analysis. *Ann Surg*. 2007; 245(3):392-6.
220. Sanchez-Manuel F. J, Seco-Gil J. L Antibiotic prophylaxis for hernia repair. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD003769.
221. Sauerland S, et. al, Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Oct 6;(10):CD001546.
222. Sauerland S, et. al. Obesity surgery: evidence-based guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc*. 2005 Feb;19(2):200-21.
223. Scott J. D, Forrest A, Feuerstein S, Fitzpatrick P, Schentag J. J, Factors associated with postoperative infection. *Infect. Control Hosp. Epidemiol*. 2001; 22(6):347-351.
224. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Antibiotic prophylaxis in surgery - A national clinical guideline. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/104/index.html> (08. 04. 2015)
225. Sexton D. J. Carbapenems for surgical prophylaxis? *N. Engl. J. Med*. 2006; 355(25): 2693-2695

226. Simons M. P, et. al. European Hernia Society guidelines on the treatment of inguinal hernia in adult patients. *Hernia*. 2009; 13(4):343-403.
227. Snepar R, et. al, Effect of cimetidine and antacid on gastric microbial flora. *Infect Immun*. 1982; 36(2): 518–524.
228. Song F, Glenny A. M. Antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery: a systematic review of randomised controlled trials. *Health Technology Assessment* 1998; 2(7): 1-110
229. Soupramanien S. Dirk D. Red man syndrome. *Critical Care* 2003; 7: 119-120.
230. Steinberg J. P, Braun B. I. et al. Timing of antimicrobial prophylaxis and the risk of surgical site infections: results from the Trial to Reduce Antimicrobial Prophylaxis Errors. *Ann Surg*. 2009; 250(1): 10-6.
231. Steward M, Taylor E, Lindsay G. Infection after Colorectal Surgery: A Randomized Trial of Prophylaxis with Piperacillin versus Sulbactam/Piperacillin. *Journal of Hospital Infection*. 1995; 29: 135-142.
232. Stone H. H. et al. Prophylactic and Preventive Antibiotic Therapy: Timing, Duration and Economics. *Ann. Surg*. 1979; 189(6): 691–698.
233. Stone H.H. et al. Antibiotic Prophylaxis in Gastric, Biliary and Colonic Surgery *Annals of Surgery*. 1976; 184(4): 443-452.
234. Suding P, Jensen E, et al. Definitive risk factors for anastomotic leaks in elective open colorectal resection. *Arch. Surg*. 2008;143(9): 907-11; discussion 911-912.
235. Sun X, et. al. Prescribing behaviour of village doctors under China’s New Cooperative Medical Scheme. *Soc. Sci. Med*. 2009 May;68(10):1775-1779
236. Surgical Site Infection (SSI) Event: <http://www.cdc.gov/nhsn/ambulatory-surgery/ssi/index.html> (08.07.2016).
237. The American Society of Breast surgeon- Position Statement on Antibiotics and Surgical Site Infection https://www.breastsurgeons.org/new_layout/about/statements/PDF_Statements/Antibiotics_SurgicalSiteInfection.pdf (05.2016)
238. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE); CG74 Surgical site infection full guideline. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg74> (03.2016)
239. Thorens J, et al, Bacterial overgrowth during treatment with omeprazole compared with cimetidine: a prospective randomised double blind study. *Gut*. 1996; 39(1): 54-59.

240. Tocchi A, et. al. The need for antibiotic prophylaxis in elective laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized study. *Arch Surg.* 2000 Jan;135(1):67-70; discussion 70.
241. Tonev D, Aleksiev E, Pernishki S, Tadger M. Anaesthesiological management of the rate of surgical site infections in open hernia repair surgery with mesh under spinal compared with general anesthesia after implementation of perioperative antibiotic prophylaxis. *Anaesthesiology and Intensive Care* 43(4):13-16 January 2014
242. Tourmousoglou C.E, et. al. Adherence to guidelines for antibiotic prophylaxis in general surgery: a critical appraisal. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008 Jan;61(1):214-218.
243. Trampuz A, Zimmerli W. Antimicrobial Agents in Orthopaedic Surgery. *Drugs.* 2006; 66(8): 1089-1105.
244. Turk E, et. al. Effect of cefazolin prophylaxis on postoperative infectious complications in elective laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized study. *Iran. Red. Crescent. Med. J.* 2013; 15(7):581-586.
245. University of Melbourne Colorectal Group. A Comparison of Single –Dose Systemic Timentin with Mezlocillin for Prophylaxis of wound Infection in Elective Colorectal Surgery. *Dis. Col. Rect.* 1989; 32:940-943.
246. Vaisbrud V, et. al. Surveillance of antimicrobial prophylaxis for surgical procedures. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 1999 Sep;20(9):610-613.
247. van Kasteren M. E, et. al. Adherence to local hospital guidelines for surgical antimicrobial prophylaxis: a multicentre audit in Dutch hospitals. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003 Jun;51(6):1389-1396.
248. van Kasteren M. E, et. al. Quality improvement of surgical prophylaxis in Dutch hospitals: evaluation of a multi-site intervention by time series analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005 Dec;56(6):1094-1102.
249. van Kasteren M. E. et al. Antibiotic Prophylaxis and the Risk of Surgical Site Infections following Total Hip Arthroplasty: Timely Administration Is the Most Important Factor. *Clin Infect Dis.* 2007; 44 (7): 921-927.
250. Vilar-Compte D, Rosales S, Hernandez-Mello N, Maafs E, Volkow P. Surveillance, control, and prevention of surgical site infections in breast cancer surgery: a 5-year experience. *Am. J. Infect. Control.* 2009; 37(8):674-679.

251. Vromans H, Rectal absorption of metronidazol from polyethylene glycol suppositories. *Pharmaceutisch Weekblad* 1984, Volume 6, Issue 1, pp 18-20. 90
252. Waddell T. K, Rotstein O. D, Antimicrobial prophylaxis in surgery. Committee on Antimicrobial Agents, Canadian Infectious Disease Society. *CAN. MED. ASSOC. J.* 1994; 151-157.
253. Walker W. S, Faichney A et al. Wound prophylaxis in thoracic surgery: a new approach. *Thorax.* 1984; 39(2): 121–124.
254. Washington J. A 2nd, Dearing W. H, et al. Effect of preoperative antibiotic regimen on development of infection after intestinal surgery: Prospective, randomized, double-blind study. *Ann. Surg.* 1974; 180(4): 567-572.
255. Weber W. P. et al. The Timing of Surgical Antimicrobial Prophylaxis. *Annals of Surgery*: 2008; Volume 247 - Issue 6 - pp 918-926.
256. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=J01DE (07.2016)
257. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance: http://www.who.int/csr/resources/publications/drugresist/WHO_CDS_CSR_DRS_2001_2_EN/en/ (06.2016)
258. WHO Introduction to Drug Utilization Research. ISBN 92 4 156234 X (NLM classification: WB 330). World Health Organization 2003
259. World Health Organization. Obesity and overweight, 2016, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (02.2016)
260. Wick E. C, Hirose K, et al. Surgical site infections and cost in obese patients undergoing colorectal surgery. *Arch. Surg.* 2011; 146(9): 1068-1072.
261. Willems L, et. al. Follow-up of antibiotic prophylaxis: impact on compliance with guidelines and financial outcomes. *J. Hosp. Infect.* 2005 Aug; 60(4):333-339.
262. Willemsen I, et. al. A standardized protocol for perioperative antibiotic prophylaxis is associated with improvement of timing and reduction of costs. *J. Hosp. Infect.* 2007 Oct; 67(2):156-160. Epub 2007 Sep 19.
263. Wilson N. I, et. al. Survey of antibiotic prophylaxis in gastrointestinal surgery in Scotland. *Br. Med. J. (Clin Res Ed).* 1982; 285(6345): 871-873.
264. Windsor J. A, Hill G.L, Protein depletion and surgical risk. *Aust. N. Z. J. Surg.* 1988; 58(9): 711-715.

265. Woods R. K. Current Guidelines for Antibiotic Prophylaxis of Surgical Wounds. *Am. Fam. Physician.* 1998; 57(11): 2731-2740.
266. Wren SM, Ahmed N, et. al. Preoperative oral antibiotics in colorectal surgery increase the rate of *Clostridium difficile* colitis. *Arch Surg.* 2005; 140(8): 752-756.
267. Xue D. Q, Qian C, Yang L, Wang X. F. Risk factors for surgical site infections after breast surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2012 May;38(5): 375-381.
268. Yerdel M.A, et. al. Effect of single-dose prophylactic ampicillin and sulbactam on wound infection after tension-free inguinal hernia repair with polypropylene mesh: the randomized, double-blind, prospective trial. *Ann. Surg.* 2001; 233(1):26-33.
269. Yin Y, et. al. Antibiotic prophylaxis in patients undergoing open mesh repair of inguinal hernia: a meta-analysis. *Am Surg.* 2012; 78(3):359-65.
270. Zelenitsky S. A, et al. Antibiotic pharmacodynamics in surgical prophylaxis: an association between intraoperative antibiotic concentrations and efficacy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; 46(9): 3026-30.
271. Zhou H, et, al. Meta-analysis- Antibioticprophylaxis in elective laparoscopic cholecystectomy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009; 29(10): 1086-1095.