

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ-СОФИЯ,

Медицински факултет

Катедра по фармакология и токсикология

=====

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

Д-р Андрей Димитров Петров

АВТОРЕФЕРАТ

**На дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“
Научна специалност: ФАРМАКОЛОГИЯ (вкл. ФАРМАКОКИНЕТИКА и
ХИМИОТЕРАПИЯ)**

Научен ръководител: Доц. д-р Емил Гачев, дм

София, 2017

Дисертационният труд е написан на 173 страници, от които 151 текст и 22 - литературни източници и е онагледен с 19 фигури и 40 таблици. Литературната справка включва 271 литературни източника, от които 14 на кирилица и 257 на латиница.

Докторантът работи като лекар-асистент в Клиника по клинична фармакология и терапия в УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ”.

Дисертационния труд е обсъден и предложен за защита на Катедрен съвет на Катедра по Фармакология и Токсикология при Медицински Университет – София, на 21.03.2017 г.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 31.07.2017 г. в Катедра фармакология и токсикология на Медицински Факултет, Медицински Университет-София от 14:00, съгласно заповед № РК 36-905/05.06.2017. на ректора на МУ-София, пред научно жури в състав:

1. Проф. д-р Надка Бояджиева, дм, дмн
2. Доц. д-р Емил Гачев, дм
3. Проф. д-р Людмил Пейчев, дм, мзм
4. Проф. д-р Дамянка Гетова – Спасова, дмн
5. Проф. д-р Витан Влахов, дмн

Резервени членове:

- Проф. д-р Красимира Якимова, дм, дмн
Доц. д-р Галя Ставрева - Маринова, дм

Материалите по защитата са на разположение в Катедра фармакология и токсикология на Медицински Факултет, Медицински Университет-София, и са публикувани на интернет страницата на МУ-София.

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Постоперативните раневи инфекции (ПРИ) са едно от най-честите усложнения в хирургичните клиники със значими клинични и социално-икономически последици.

Антибактериалната хирургична профилактика (АХП) е доказано ефективен метод за намаляване на риска от развитие на ПРИ. През последните десетилетия са разработени голям брой национални ръководства по темата. 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 вече разработени ръководни принципи се прилагат 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 дадено ръководство;
- несъгласие с някои от аспектите заложили в ръководните принципи;
- логистични пречки.

До момента в България няма разработено и прието национално ръководство за АХП. Съществуват отделни проучвания свързани с оптимизиране провеждането на АХП. 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:

- **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 при 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 ограничаване нарастването на антибиотичната резистентност и намаляване риска от появата на нежелани лекарствени реакции, 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. 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.

III. 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 1 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 1. 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 перианалното 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 2 е показан хирургичният профил на операциите от експерименталната група.

Таблица 2. 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 отпускнат 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.

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. 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.

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 3).

Таблица 3. 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 (≥ 3).

Многократно приложение (>24 часа, но ≤ 48 часа) на АБС беше придвидено, 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 беше прието да бъдат използвани Clindamycin и Ciprofloxacin (самостоятелно или в комбинация). В таблица 4 са показани изброените АБС с еднократните им дози и времето за приложение на допълнителни дози.

Таблица 4. 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 набеязването 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 5) за провеждането на АХП, която

следваше да бъде попълвана от хирурзите при всяка оперативна интервенция в Клиниката с показания за АХП.

Таблица 5. 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 извършваше посредством разработени специфични "Чек-листи за АХП" (таблица 6).

Таблица 6. 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	Морибунден	Адекватен избор на:	Да	Не
	Гр I(0-1т)	Гр II(2-3т)	Гр III(4-7т)	Гр IV(8-15т)	ГрV(>15т)		Препарат:	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Доза:	<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"/>			
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 7 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 7. Критерии за оценка на провежданата АХП според ЛРП за АХП в Клиника по хирургия, УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ”.

<p>1. <u>ДОБРА(изпълнени всички критерии):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ АХП проведена при съответни показания съгласно ЛРП за АХП; ⇒ АХП започната предоперативно съгласно ЛРП за АХП; ⇒ Оптимален избор на АБС (комбинация) съгласно ЛРП за АХП; ⇒ Продължителност на приложение на АБС до 48 часа; ⇒ АХП непроведена при липса на показания за нея съгласно ЛРП за АХП;
<p>2. <u>ЗАДОВОЛИТЕЛНА (наличие на поне един или няколко критерии):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ АХП проведена при показания, не напълно съответстващи на ЛРП за АХП; ⇒ АХП започната предоперативно без точни данни или с несъществени отклонения спрямо ЛРП за АХП; ⇒ Неоптимален избор на АБС (комбинация) съгласно ЛРП за АХП; ⇒ Продължителност на приложение на АБС до 72 часа; ⇒ АХП проведена при липса на показания за нея съгласно ЛРП за АХП;
<p>3. <u>НЕ ДОБРА (наличие на поне един или няколко критерии):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ АХП започната следоперативно; ⇒ Погрешен избор на АБС (комбинация); ⇒ Продължителност на приложение на АБС над 72 часа или неуточнена; ⇒ АХП непроведена при наличие на показания за нея съгласно ЛРП за АХП;

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

За оценяване на клиничната ефективност на провежданата 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, 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 Световната здравна организация (СЗО) международна единица за сравнение на количествената лекарствена употреба – 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.

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 критерии 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.

IV. РЕЗУЛТАТИ

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

Беше направена оценка на АХП в Клиниката по хирургия на четиридесет и четири (44) болни. По време на извършване на оценяването на практика липсваха утвърдени ръководни принципи за провеждане на АХП в Клиниката и оценяването се базираше на международно приетите правила за провеждане на АХП. Резултатите показаха, че през август 2008 г. АХП беше проведена в съответствие с тези правила само при пет операции - или по-малко от 12%. (фигура 1)

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 – беше приложен 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 и според критериите за оценяване беше поставена оценка „задоволителна“.

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 „не добра“ оценка. 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 представлява 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, но 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 апендектомия, една йеюностомия и една невъзпалителна операция върху млечна жлеза) приложението на АБС (комбинация) беше повече от 72 часа или с неизвестна продължителност.

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 оценяване на АХП в Клиниката след разработването и въвеждането в практиката на ЛРП за АХП на общо двадесет и четири (24) операции.

Седем операции (29,17%) покриваха 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 ехинококектомиите и при холецистектомията. При една операция за карцином на стомах беше приложена комбинация Ceftriaxone/Metroidazole до 48-ми час след края на интервенцията.

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 холецистектомия ($ASA \leq 3$) АХП беше проведена без необходимост 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 .

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



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 операцията 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.

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.



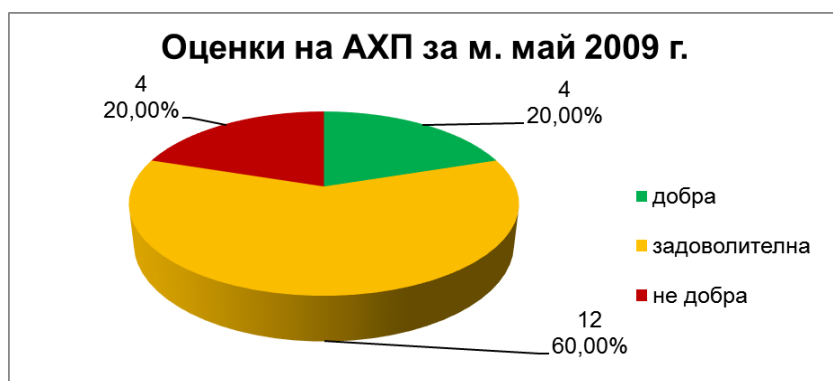
Четиринадесет случая или 34,15% получиха „задоволителна” оценка. При осем лапароскопски холецистектомии и една херниотомията без поставяне на платно (всички с ASA ≤ 3) АХП беше проведена при липсата на показания за това. В допълнение, при една от лапароскопските холецистектомии приложението на АБС беше 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. В четири от случаите или 20,00% (фигура 5) проведената АХП беше оценена като „добра”. При една лапароскопска холецистектомия (ASA ≤ 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 (комбинация) 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

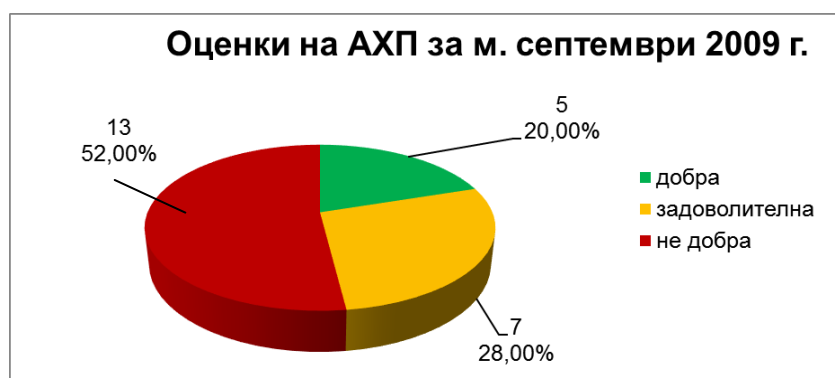
самостоятелно и липсваше покритие спрямо най-вероятните анаеробни причинители на ПРИ.

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.

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

През месец септември 2009 г. беше направена оценка на АХП при двадесет и пет (25) болни. На АХП при пет операции (20,00%) (фигура 6) беше поставена „добра” оценка. 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.

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.

„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.

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 при липсващо 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.

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



„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.

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.

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



„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.

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.

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).

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. Неоптималният избор на антибактериална комбинация с необосновано широк спектър (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 на АБС над 72 часа.

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.

През месец февруари 2010 г. беше направена оценка на АХП при двадесет и четири (24) операции.

Общо осем хирургични интервенции или 33,33% (фигура 10) отговаряха на всички критерии за оценяване, заложен в ЛРП за АХП, и 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.

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



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.

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 (комбинация) 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.

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 холецистектомии 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 (комбинация) 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. Неоптimalно 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 $ASA \leq 3$ 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 общо четири операции (21,05%) бе оценена като „добра”. (фигура 12) При три лапароскопски холецистектоми (всички с $ASA \leq 3$) 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.

„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 липсващо покритие спрямо най-вероятните анаеробни причинители на ПРИ) и при една

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

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



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 перианално пространство и при една апендектомия. При две холецистектомии и при една ехинококектомия приложението на АБС за АХП беше продължило над 72 часа след края на оперативната интервенция.

През месец юни 2010 г. в Клиниката беше извършена оценка на АХП при тридесет и две (32) операции.

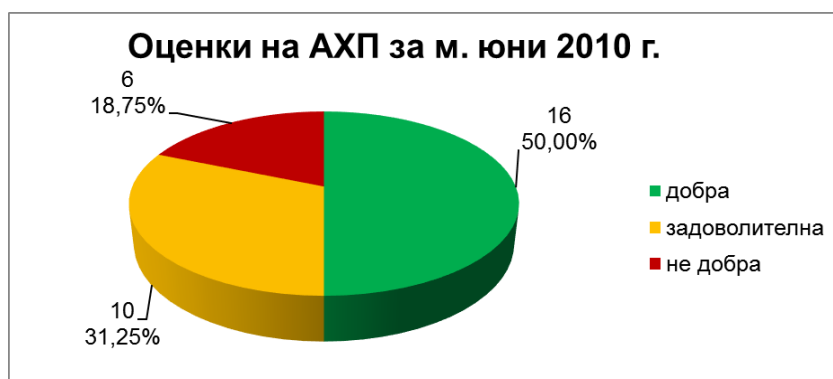
„Добра” оценка бе поставена на АХП при шестнадесет операции или 50,00%. (фигура 13) При седем лапароскопски холецистектомии, при една операция върху невъзпалена млечна жлеза и при една херниотомия без поставяне на платно (всички с $ASA \leq 3$), АХП не бе проведена. В пет случая на херниопластика с поставяне на платно АХП беше проведена с Ceftriaxone (приложен самостоятелно), като при четири от тези оперативни интервенции бе приложена еднократна доза, а при една 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 ≤ 3). При четири херниопластики с поставяне на платно и предоперативна оценка по ASA ≤ 3 АХП не бе проведена.

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%.

Фигура 13. Разпределение на оценките на АХП (брой; процентен дял) за м. 06.2010 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. Особености и динамика в количествената употреба при различните антибактериалните 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 повишение беше минимално – 0,63%. (фигура 14)

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



През тригодишния период на наблюдение АБС с най-голяма количествена употреба бяха групите на цефалоспорините трето поколение (с основен представител Ceftriaxon fl. 1,0g и 2,0g), имидазоловите производни (с единствен представител Metronidazole) и флуорохинолоните (с единствен представител Ciprofloxacin fl. 0,1 g и 0,2 g, и tabl. 0,250g). През 2008, 2009 и 2010 г. тези три групи АБС съставляваха съответно 88,41%, 95,02% и 94,93% от общата количествена употреба на АБС в Клиниката. В периода след въвеждането на ЛРП за АХП нерационалната употребата на тези АБС намаля значително – таблица 8.

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 – цефалоспорини 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 цефалоспорини първо поколение използван в Клиниката, беше наблюдавано намаление през 2008, 2009 и 2010 г.: 2,617; 0,299 и 0,173 ДДД/100 леглодни, съответно. 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.

Таблица 8. Количествена употреба на АБС от групата на цефалоспоринови трето поколение, Ciprofloxacin и Metronidazol 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.
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%)
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%)
J01XD01	Metronidazole 0,5g/100ml. fl	15,923	10,119 (-36,45%)	8,765 (-13,38%)

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

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

2.2. Данни за леглодните в Клиниката 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 9)

Таблица 9. Леглодни в Клиника по хирургия, УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ” за 2008, 2009 и 2010 г.

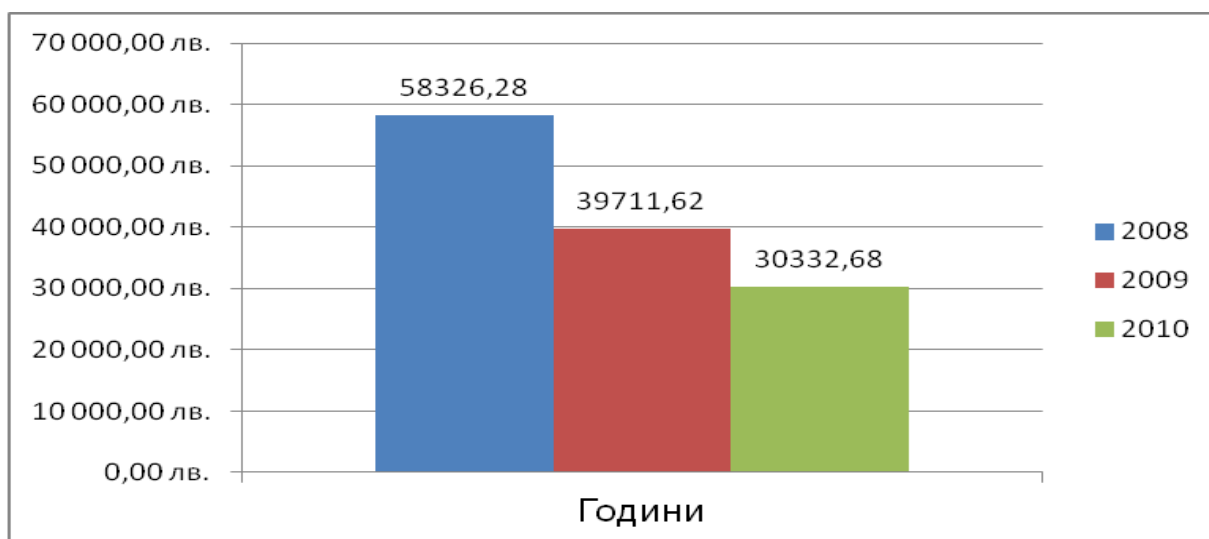
Показател	2008 г.	2009 г.	2010 г.
Брой дни през годината	366	365	365
Брой легла	36	37	37
Индекс на заетост	74,61%	74,25%	74,26%
Леглодни	9830,6	10027,6	10028,8

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 годишни 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 намаляха в периода след въвеждането в клиничната практика на ЛРП за АХП (2009 и 2010 г.) спрямо периода преди въвеждането им (2008 г.) (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. или с 23,62%.

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



През периода на проследяване АБС от пет групи – карбапенеми, цефалоспорини трето поколение, имидазолови производни, цефалоспорини четвърто поколение и флуорохинолони формираха основната част от общите годишни разходи за АБС в Клиниката - 94,6% през 2008 г., 97,38% през 2009 г. и 96,01% през 2010 г. През 2008 г. - преди въвеждането на ЛРП за АХП, разходите за двете най-често използвани АБС при провеждане на АХП и с най-голяма количествена употреба през тази година – Ceftriaxone и Metronidazole, бяха 40,48% от общите разходи за придобиване на АБС в Клиниката. (таблица 9) През 2008 г. тези АБС заемаха, съответно, второ и трето място според разходите им за осигуряването както в абсолютна стойност, така и като процентен дял от общите разходи. Разходите за Ceftriaxone и Metronidazole, формираха около 35,81% през 2009 г. и 41,94% през 2010 г. от общите разходи за придобиване на АБС в Клиниката. През 2009 г. тези две АБС заемаха съответно второ и четвърто място, а през 2010 второ и трето място според разходите им за осигуряването както в абсолютна стойност, така и като процентен дял от общите разходи за АБС в Клиниката. В периода след въвеждането на ЛРП за АХП беше реализирана икономия на финансови средства от по-голяма част от използваните АБС в Клиниката, включително от икономически нецелсъобразни АБС като използваните в Клиниката представители на карбапенемите - Meropenem и Imipenem/Cilastatin – таблица 10.

Таблица 10. АБС с най-големи разходи за осигуряване 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.
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%)
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%)
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%)
J01XD01	Metronidazole 0,5g/100ml. fl	7761,01 (13,31%)	5576,77 (14,04%)	5063,04 (16,69%)

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 количествената употреба на АБС и средната 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. Наблюдаваните промени в този показател бяха сходни с 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 Meropenem. През 2010 спрямо 2009 г. се установи използване на Cefotaxime, Azithromicin и Ceftriaxone флакони 2,0 g, както и увеличение на броя използвани лекарствени форми от Ampicilin/Sulbactam, Ceftriaxone (флакони от 1,0 g), Cefepime, Imipenem/Cilastatin, Gentamicin, Amikacin и Ciprofloxacin (флакони от 0,1 g и 0,2 g).

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. През 2009 спрямо 2008 г. изчисленият среден разход за осигуряване на един брой лекарствена форма показва намаление при преобладаващата част от АБС. Изключение през 2009 г. правеха 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. 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%.

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.

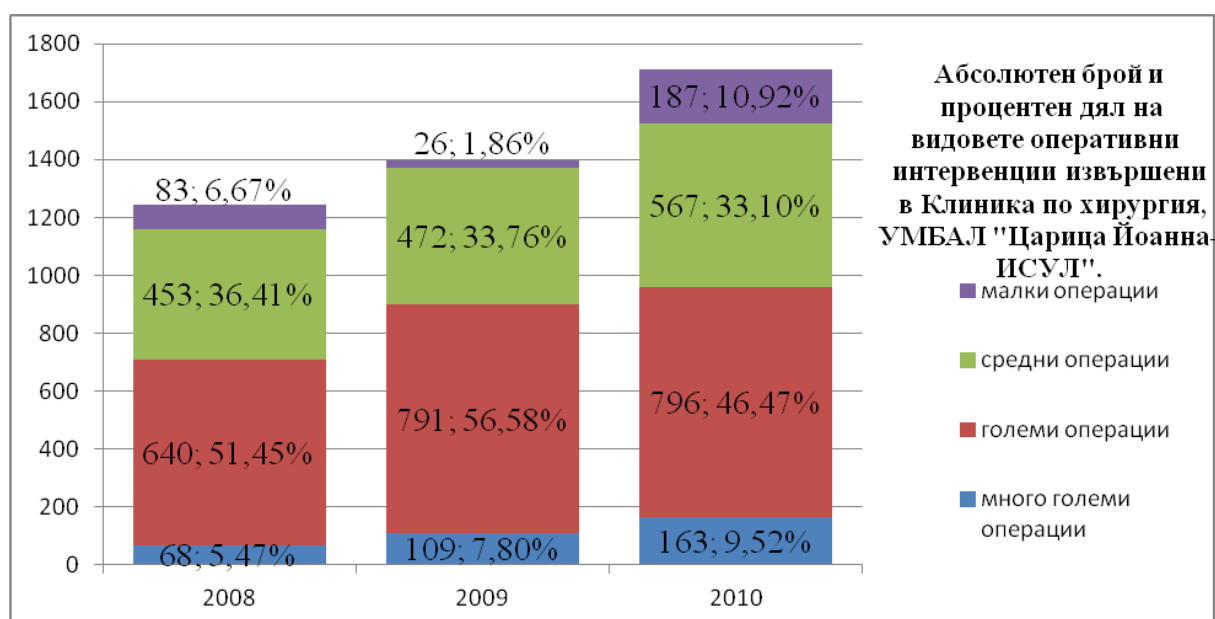
Със значително по-голямо влияние върху промяната в годишните разходи за преобладаващата част от АБС през 2009 г. беше промяната в количествената им употреба. Тя надхвърляше неколkokратно промяната в разхода за осигуряване на един брой лекарствена форма. Единствените изключения от тази закономерност през 2009 г. бяха Ceftazidim, Ceftriaxone флакони от 1,0 g и Vancomycin. При Ceftazidim влиянието на двата фактора беше съизмеримо, при Ceftriaxone флакони от 1,0 g промяната в разхода за осигуряване на един брой лекарствена форма допринасяше 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.

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.

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

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 през 2008 г., са били доказани положителни резултати след двадесет оперативни интервенции. Според данните от болничното статистическо звено през тази година в Клиниката са били извършени общо хиляда двеста четиридесет и четири операции (1244) в спешен или планов порядък, като тяхната класификация е показана на 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%. 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), през 2009 г. бяха наблюдавани след двадесет и седем оперативни интервенции. През 2009 г. в Клиниката са били извършени общо хиляда триста деветдесет и осем (1398) операции (фигура 16). Честотата на възникналите ПРИ с микробиологично доказан причинител/и през 2009 г. е била 1,93%. 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), през 2010 г. бяха наблюдавани след двадесет и седем оперативни интервенции. Същата година в Клиниката са били извършени общо хиляда седемстотин и тринадесет (1713) операции (фигура 16). 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 Клиниката по хирургия през 2008-2010 г. (брой; процентен дял)



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

V. ОБСЪЖДАНЕ

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. 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 са съобразени и със специфичните особености на Клиниката по хирургия и на болничното заведение

Доказано е, че независимо от наличието на ръководни принципи за провеждане на АХП е налице ниска степен на придържане на хирургично-анестезиологичните екипи към тях, като причините за това са основно недостатъчно подробна информираност на лекарите относно принципите за рационална АХП, наличието на множество ревизии на дадено ръководство, несъгласие с някои от аспектите в ръководните принципи от страна на хирургично-анестезиологичните екипи и логистични пречки.

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 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 и единно мнение по въпроса, кой следва да бъде отговорен за провеждането на АХП - хирурзи или анестезиолози. В Клиниката по хирургия на УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ” беше избран подход, при който 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.

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.

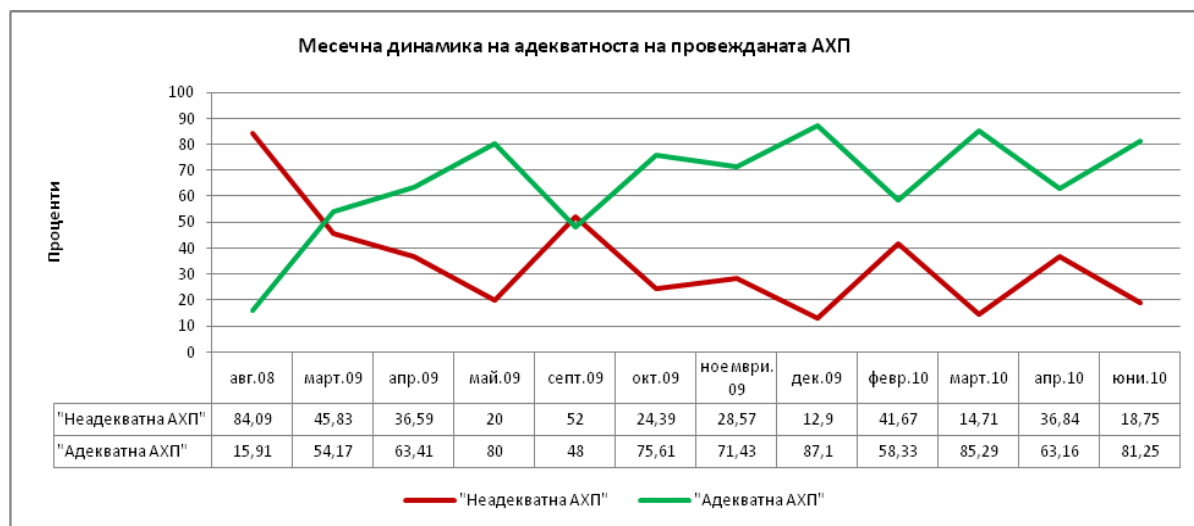
Обратната връзка се осъществяваше посредством писмени доклади до ръководството на Клиниката за наблюдаваните резултати, обсъждането им с хирургичните екипи, както и набелязване на съответни мерки с цел подобряване адекватността на провеждане на АХП.

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 която 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:

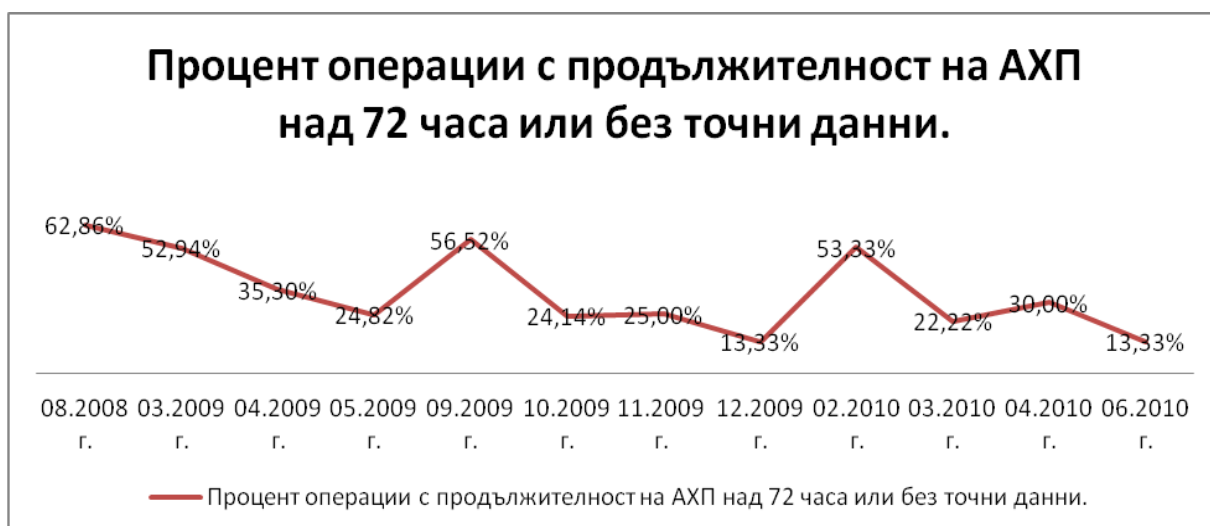
- между 05.2009 и 09.2009 г. ($p < 0,05$), като това беше причина за допълнително проследяване и оценка през 12.2009 г. за втория тримесечен период;
- между 09.2009 и 10.2009 г. ($p < 0,05$);
- между 12.2009 и 02.2010 г. ($p < 0,05$), като това беше причина за допълнително проследяване и оценка през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



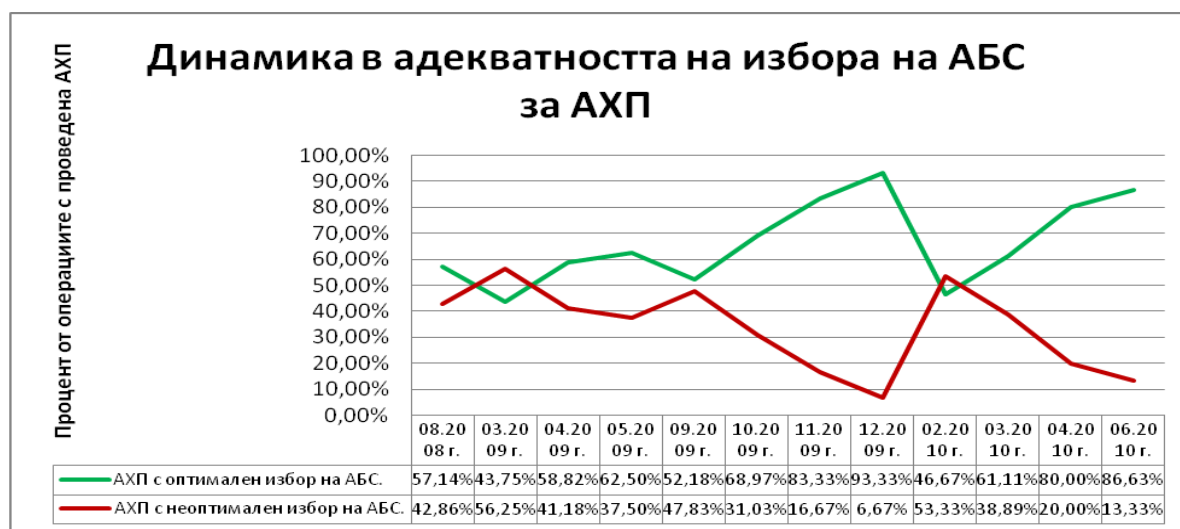
Във връзка с избора на АБС (комбинация) в контролната група беше установено, че най-често използваното АБС при провеждането на АХП беше Ceftriaxone самостоятелно или в комбинация с Metronidazole при нужда от анаеробно покритие. В много от случаите се касаеше за неадекватно приложение – без необходимост 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. 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.



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 Ciprofloxacin (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.

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.

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. 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. 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. 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. Чрез адитивния индексен факторен анализ беше установено, че както през 2009 спрямо 2008 г., така и през 2010 спрямо 2009 г., за преобладаващата част от АБС водещ фактор за промяна в годишните разходи за осигуряването им беше промяната в количествената им употреба, която надхвърляше неколккратно промяната в разхода за осигуряване на един брой лекарствена форма от съответното 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 Центъра за контрол и превенция на заболяванията (CDC), 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 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.

VI. 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%.

VII. 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 клиники 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.

VIII. СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИТЕ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Гачев Е., Колев Е., **Петров А.** Абдоминален сепсис – позицията на фармаколога. „Следоперативни усложнения в хирургията” Сборник доклади под редакцията на проф. д-мн Дамян Дамянов, Изд. Медард 2008, стр. 163-169, ISBN: 978-954-397-001-8
2. Gatchev E, **Petrov A.**, Kolev E, Hristova R, Demircheva I, Koytchev R, Richter W, Tegel F, Thyroff-Friesinger U. Pharmacodynamic equivalence study of two preparations of eye drops containing dorzolamide and timolol in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung*. 2011;61(5):282-286.
3. **Petrov A.**, E. Gatchev, D.Damyaynov, 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 (ISSN 2334-9492- Online)
4. **Петров А.**, Гачев Е. Разработване и внедряване на локални ръководни принципи (ЛРП) за Антимикробна Хирургична Профилактика (АХП) в Клиника по хирургия УМБАЛ „Царица Йоанна-ИСУЛ”, София: икономически резултати и ефекти върху количествената употреба на антимикробни средства (АМС). Сборник статии от Юбилейни научни конференции по фармакология и клинична фармакология за млади учени *Scientific papers of Jubilee Conferences of Pharmacology and Clinical Pharmacology for young scientists* Под редакцията на: проф. д-р Л. Пейчев, д-м и доц. д-р Д. Делев, д-м. стр. 28-34 ISBN: 978-619-7085-83-9

IX. УЧАСТИЕ В НАУЧНИ ФОРУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Е. Гачев, Е. Колев, **А. Петров**. Абдоминален сепсис позицията на фармаколога. XVII Национална конференция по хирургия „Следоперативни усложнения в хирургията” 16-19 октомври 2008 г. Пловдив, Парк хотел „Санкт Петербург”
2. E. Gatchev, **A. Petrov**. Development and Implementation of a Local Hospital Surgical Antibiotic Prophylaxis Program. 21-ва Годишна Асамблея на Интернационална Медицинска Асоциация "България" (ИМАВ) 12 - 15 май 2011 г., Варна
3. Gatchev E., **A.Petrov**, E. Kolev. The place of Clinical Pharmacologists in hospital settings in Bulgaria: potential and reality. Symposium-V Week of the Hospital Clinical Pharmacology, Serbian Medical Society, Academy of Medical Sciences, Belgrade, 29 November- 01 December 2013
4. **Петров А.**, Е.Гачев. Разработване и внедряване на локални ръководни принципи (ЛРП) за Антимикробна Хирургична Профилактика (АХП) в клиника по хирургия УМБАЛ „Царица Йоанна- ИСУЛ, София: икономически резултати и ефекти върху количествената употреба на антимикробни средства (АМС). Юбилейна научна конференция по фармакология и клинична фармакология за млади учени. Цигов Чарк, 5-7.06.2015 г.