

№4 ^{Том 12}
2024

Фармакоэкономика
теория и практика

ФФВ

Pharmacoeconomics
theory and practice

№4 ^{Volume 12}
2024

- ПОДХОДЫ К РАЦИОНАЛИЗАЦИИ ВЫБОРА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
- СРАВНЕНИЕ ЗАТРАТ НА ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ФЛОРЫ К ПРИМЕНЯЕМЫМ ПЕРИОПЕРАЦИОННО АНТИБИОТИКАМ
- АНАЛИЗ ПУБЛИКАЦИЙ ПО ФАРМАКОЭКОНОМИКЕ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ЗА ПЯТИЛЕТНИЙ ПЕРИОД (2019–2023 гг.)
- КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, СОЧЕТАННЫМ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ КАРЕЛИЯ

СРАВНЕНИЕ ЗАТРАТ НА ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ФЛОРЫ К ПРИМЕНЯЕМЫМ ПЕРИОПЕРАЦИОННО АНТИБИОТИКАМ

DOI: <https://doi.org/10.30809/phe.4.2024.2>

ЦЕЛЬ. Оценить затраты на лечение в зависимости от чувствительности бактериальной флоры к применяемым периоперационно антибиотикам (ППА) у пациентов, которым выполнялась панкреатодуоденальная резекция (ПДР).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В данное ретроспективное исследование были включены пациенты, которым выполнялась ПДР в Московском клиническом научном центре имени А. С. Логинова. Критериями включения соответствовало 108 пациентов, они были разделены на две группы: пациенты с резистентной флорой желчи к ППА и пациенты с чувствительной флорой к ППА. В дальнейшем была проведена оценка течения послеоперационного периода: частота развития осложнений в исследуемых группах, в том числе ИОХВ, длительность госпитализации, оценка затрат на диагностику и лечение, а также лекарственное обеспечение. Источником для расчета затрат на диагностику и лечение, послужил официальный Прейскурант МКНЦ им А.С. Логинова в 2024г. Оценка затрат на лекарственные препараты производилась согласно государственному реестру предельно отпускных цен производителей, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Статистический анализ данных проводился с использованием статистического пакета R 3.4.2 (США). В исследовании использовали методы описательной статистики, U-критерий Манна-Уитни для сравнения двух независимых выборок, критерий хи-квадрат и точный тест Фишера для анализа таблиц сопряженности.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В результате анализа развития ИОХВ в зависимости от подхода к выбору антибактериального препарата для ППА, мы выявили сокращение частоты развития данного вида осложнений с 57,5% до 15% (абсолютная разница составила 42,5% ($p < 0,0001$)) в группе с флорой, чувствительной к ППА; сопоставляя затраты на все виды услуг в исследуемых группах, мы также получили статистически значимую разницу 285,045.52 руб. (105,870 - 3,125,625) в 1-ой группе, против 138,381.85 руб. (59,822 - 445,764) во второй ($p < 0,001$). Характерной особенностью большинства диаграмм являлись выбросы в группе с флорой, резистентной к ППА, что указывает на то, что среди данной группы пациентов затраты на диагностику и лечение, значительно превышали средние значения и были непрогнозируемыми.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В случаях персонализированного подхода к выбору антибактериального препарата для периоперационного применения при проведении ПДР, можно значительно снизить риск возникновения ИОХВ и сократить расходы на законченный случай оказания медицинской помощи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: панкреатодуоденальная резекция, послеоперационные инфекционные осложнения, инфекция области хирургического вмешательства, инфекционные осложнения панкреатодуоденальной резекции, фармакоэкономика панкреатодуоденальной резекции, периоперационная антибиотикопрофилактика

Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи Да ✓

Автор 1: ХАТЬКОВ Игорь Евгеньевич

Доктор мед. наук, профессор, академик РАН, директор ГБУЗ МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия.
Заведующий кафедрой факультетской хирургии №2 ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия
Главный внештатный специалист-онколог ДЗ города Москвы.
Телефон: +7 495 304 3035
E-mail: i.hatkov@mknc.ru
SPIN-код: 5128-5820
ORCID: 0000-0002-4088-8118
Scopus ID: 56155187200
Researcher ID: AAC-1285-2020

Концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Автор 2: ВЕРТКИН Аркадий Львович

Доктор мед. наук, проф., зав. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия
Телефон: +7 495 969 4702
E-mail: kafedrakf@mail.ru
SPIN-код: 4000-0000
ORCID: 0000-0001-8975-8608
Scopus ID: 6507170000
Researcher ID: E-6049-0000

Концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Автор 3: ДРОКОВ Михаил Юрьевич

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Россия
Руководитель сектора научных исследований химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга
Телефон +7 926 184 1813
E-mail: m.drokov@gmail.com
SPIN-код: 6524-8009
ORCID: 0000-0001-9431-8316
Scopus ID: 48661939800
Researcher ID: P-7463-2014

Статистическая обработка данных

Автор 4: ГАСИЕВА Ольга Юрьевна

ГБУЗ МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия.
Заведующий отделением клинической фармакологии.
Телефон +7 916 280 9156
E-mail: olga.gasieva89@gmail.com
SPIN-код: 8031-6102
ORCID: 0009-0002-8881-0499
Scopus ID: 6507170000
Researcher ID: AEI-9665-2022

Концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, ответственность за целостность всех частей статьи.



ОСНОВНЫЕ МОМЕНТЫ

Что уже известно об этой теме?

1. Инфекции в области хирургического вмешательства (ИОХВ) существенно увеличивают летальность среди хирургических пациентов, удлиняя сроки госпитализации и требуя применения дорогостоящих антибактериальных препаратов. Последствия ИОХВ активно исследуются, выявляются новые предикторы развития и методы профилактики.
2. Исследования показывают значительное увеличение продолжительности госпитализации и затрат на медицинскую помощь у пациентов с ИОХВ. Например, у 21% пациентов, перенесших операцию на сосудах, развивались ИОХВ, что увеличивало длительность их госпитализации и расходы на лечение.
3. При панкреатодуоденальной резекции (ПДР), ввиду частого применения декомпрессии билиарного дерева и рецидивирующих холангитов, стандартные антибактериальные препараты часто оказываются неэффективными из-за инфицирования желчи резистентными штаммами энтерококков и энтеробактерий, в связи с чем повышается риск развития ИОХВ.

Что нового дает статья?

1. Высокие значения затрат и прогнозируемость в группе с резистентной флорой к периоперационно применяемым антибиотикам, указывают на необходимость выбора препаратов согласно антибиотикограмме, для эффективного лечения пациентов и оптимизации расходов на медицинскую помощь.
2. Фармакоэкономический анализ показал значительную разницу в затратах на госпитализацию между группами пациентов с чувствительной и резистентной флорой к применяемым периоперационно антибиотикам - затраты составили в среднем 138,381.85 против 285,045.52 руб., что свидетельствует о значительной экономии средств.
3. Анализ диаграмм показал, что значительное число выбросов в группе с резистентной флорой к периоперационно применяемым антибиотикам подтверждает нестабильность и высокие риски в этой группе пациентов, что делает персонализированную антибиотикопрофилактику еще более актуальной.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

1. Периоперационная антибиотикопрофилактика, основанная на данных чувствительности флоры желчи, позволит значительно снизить частоту инфекционных осложнений и повысить общую эффективность лечения пациентам, которым проводится панкреатодуоденальная резекция.
2. Внедрение персонализированной антибиотикопрофилактики приведет к значительному сокращению затрат на госпитализацию и лечение инфекционных осложнений. Это обеспечит более рациональное использование ресурсов и снизит финансовое бремя на систему здравоохранения.
3. Улучшение исходов лечения, снижение частоты осложнений и оптимизация использования антибиотиков будут способствовать повышению качества медицинской помощи.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции в области хирургического вмешательства (ИОХВ) являются одной из основных причин летальности хирургических пациентов, существенно увеличивая затраты медицинских организаций ввиду пролонгирования длительности госпитализации, применения дорогостоящих антибактериальных препаратов, повторных хирургических вмешательств и прочих медицинских услуг. В последние годы появилось большое количество публикаций, посвященных тематике последствий ИОХВ, поискам дополнительных предикторов развития, а также их профилактике [1-3].

Totty J.P. и соавторы, оценив течение послеоперационного периода 136 пациентов, перенесших операцию на сосудах, в 21% случаев выявили развитие ИОХВ, что было связано со средним увеличением продолжительности госпитализации на 9,72 дня и повышения средней стоимости за законченный случай оказания помощи на 3776 фунтов стерлингов [4].

Исследование, проведенное Sentiff J.L. и соавторами, оценивало влияние инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), на стоимость услуг и продолжительность госпитализации: за период с 2019 по 2022 год, было выявлено 728 случаев ИСМП, включая инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ), которые сравнивались с пациентами без ИСМП с теми же диагнозами. Результаты показали, что пациенты с ИСМП имели значительно более высокие затраты на законченный случай оказания медицинской помощи и более длительное пребывание в стационаре. В среднем, в случае развития ИСМП, избыточные затраты на одно поступление составили \$5,985, а продолжительность госпитализации была на 1,4 дня дольше [5].

В 2022 г. в Германии было опубликовано еще одно исследование, посвященное ИОХВ, из 221 113 пациентов, вошедших в исследование, распространенность данного вида осложнений составила 4,9%. При оценке частоты летальных исходов, длительности госпитализации и затрат на лечение в исследуемых группах, были получены следующие данные: смертность в группе ИОХВ составила 9,3% по сравнению с 4,5%, продолжительность госпитализации 28 дней по сравнению с 12 днями, затраты на лечение были также значительно выше в группе с ИОХВ - 19 008 евро по сравнению с 9 040 евро у пациентов без осложнений. Медиана недофинансирования ИОХВ составила 1534 евро на пациента [3].

Все возрастающий интерес к проблематике ИОХВ обоснован значительной смертностью пациентов от данного вида осложнений и недостаточным финансированием. Также немаловажным последствием высокого процента ИОХВ в стационаре является задержка выписки и более высокая частота повторных госпитализаций, которые ограничивают наличие коек и ресурсов хирургических отделений, удлиняют списки ожидания и задерживают госпитализацию, что потенциально серьезно влияет на оказание медицинской помощи [5]. В связи с этим, в последние годы все больше внимания посвящено дополнительным усилиям по предотвращению данного вида осложнений

посредством использования научно обоснованных комплексов мер по снижению их риска.

В предупреждении ИОХВ немаловажную роль занимают ППА. В настоящее время большинство специалистов по антимикробной терапии и хирургическим инфекциям придерживаются схожих взглядов на тактику предупреждения ИОХВ. Эта позиция подробно описана в зарубежных и отечественных документах, посвященных данной проблематике [6-10]. Основным постулатом является то, чтобы выбранный антибиотик охватывал наиболее актуальных возбудителей инфекций области хирургического вмешательства. Хотя перечень потенциальных возбудителей довольно обширен, первичную этиологическую роль в раневой инфекции играет микрофлора кожи, например, стафилококки и стрептококки, которая первой контаминирует операционную рану. В абдоминальной хирургии и операциях на органах малого таза, ассоциированных с повышенным риском контаминации раны анаэробными бактериями, а также грамотрицательными энтеробактериями, к цефалоспорином рекомендуется добавление метронидазола или использование ингибиторзащищенных пенициллинов: амоксициллин/клавуланат или ампициллин/сульбактам. Применение данных препаратов рационально и эффективно, но не для всех видов хирургических вмешательств. Так, к примеру, при панкреатодуоденальной резекции, ввиду частого применения декомпрессии билиарного дерева на дооперационном этапе, а также рецидивирующих холангитов, сопряженных с курсами антибактериальной терапии, к моменту хирургического лечения желчь бывает инфицирована штаммами энтерококков и энтеробактерий различной степенью резистентности, в отношении которых антибактериальные препараты, рекомендованные к периоперационному применению, как правило, бывают бессильны.

В последние десятилетия появляется много работ, посвященных расширению арсенала антибактериальных препаратов для периоперационного применения [11, 12]. При использовании антибиотиков широкого спектра риск недостаточной чувствительности флоры к периоперационной антибиотикопрофилактике становится ниже, чем в случаях применения стандартных схем, но все же остается достаточно высоким. Эмпирический выбор одного антибиотика, эффективного против всех потенциальных возбудителей, в настоящее время представляется сложным. В рамках данного ретроспективного исследования мы изучили течение послеоперационного периода панкреатодуоденальной резекции у групп пациентов с чувствительной и нечувствительной флорой к ППА, в дальнейшем мы сравнили данные группы по финансовым расходам на законченный случай оказания медицинской помощи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании были включены пациенты старше 18 лет, которым выполнялась панкреатодуоденальная резекция в Московском клиническом научном центре имени А. С. Логинова в период с 2019 г. по 2023 г. Критериями включения служили

наличие бактериологического исследования желчи на до-, либо интраоперационном этапе, а также возможность оценки течения послеоперационного периода. ИОХВ определялась в соответствии с критериями Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Статистический анализ данных проводился с использованием статистического пакета R 3.4.2 (США). В исследовании использовали методы описательной статистики, U-критерий Манна-Уитни для сравнения двух независимых выборок, критерий хи-квадрат и точный тест Фишера для анализа таблиц сопряженности. Данные по затратам представлены в виде медианы, минимальных и максимальных значений, по остальным данным – в таблицах в виде медианы и межквартильного размаха.

Критериям включения в исследование соответствовало 108 пациентов. Медиана возраста составила 63 (56–71) года. Половина пациентов n=57 (53%) женщины, n=51 (47%) мужчины. ПДР по поводу аденокарциномы головки поджелудочной железы (ПЖ) выполнена 68 (63%) пациентам, 27 (25%) – по поводу рака большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БСДК), рак холедоха 9 (8%) пациентам, нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы 3 (3%) пациентам, по поводу рака двенадцатиперстной кишки 1 (1%) пациенту. Предоперационная билиарная декомпрессия была проведена 88 (81%)

пациентам, из них 51 (47%) было выполнено дренирование, 37 (34%) стентирование общего желчного протока. Неоадьювантную химиотерапию получал 21 (19.4%) пациент. Данные бактериологического исследования желчи на дооперационном этапе были получены у 58 (54%), на интраоперационном этапе у 59 (55%), в случае такой оценки результатом совпадения являлось совпадение с флорой дооперационного этапа.

Для дальнейшего анализа все пациенты были разделены на две группы: группа 1 – пациенты с флорой, резистентной к ППА (68 пациентов), группа 2 – пациенты с флорой, чувствительной к ППА (40 пациентов). Общая характеристика групп, параметры хирургического лечения представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, пациенты в обеих группах имели схожие возраст, пол, антропометрические данные и индекс коморбидности. Основное различие было связано с большим числом лапароскопических операций в группе 1 (p=0,038). Остальные параметры, включая время до установки диагноза, вид заболеваний, статус ECOG, проведение полихимиотерапии, диаметр протока и плотность паренхимы поджелудочной железы, не имели отличий между группами.

Частота инфекционных осложнений в исследуемых группах составила 57,5% для пациентов с резистентной флорой, против 15% в группе с чувствительной флорой (p<0,0001).

Таблица 1. Характеристика групп пациентов.
 Characteristics of patients after pancreaticoduodenectomy.

| ПОКАЗАТЕЛЬ | Группа 1 n – 68 | Группа 2 n – 40 | p-value |
|--|--------------------|--------------------|--------------|
| Средний возраст, Median (IQR) | 64 (56 – 71) | 63 (55 – 71) | 0.40 |
| Пол, n (%) | | | 0.21 |
| Жен. | 39 (57) | 18 (45) | |
| Муж. | 29 (43) | 22 (55) | |
| Индекс массы тела, Median (IQR) | 25 (23 – 28) | 24 (22 – 28) | 0.62 |
| Время до установления диагноза в днях, Median (IQR) | 42 (26 – 97) | 42 (24 – 87) | 0.55 |
| Группа заболеваний, n (%) | | | 0.39 |
| РАК ГОЛОВКИ ПЖ | 46 (68) | 22 (55) | |
| РАК БСДК | 16 (23) | 11 (27) | |
| РАК ХОЛЕДОХА | 4 (6) | 5 (12) | |
| НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ ОПУХОЛЬ ПЖ | 1 (1) | 2 (5) | |
| РАК ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ | 1 (1) | 0 (0) | |
| ECOG, n (%) | | | 0.52 |
| 0 | 45 (66) | 24 (60) | |
| 1 | 23(34) | 16 (40) | |
| Полихимиотерпия | | | 0.7 |
| Не проводилась | 54 (79) | 33 (82) | |
| Проводилась | 14 (21) | 7 (17) | |
| Диаметр главного панкреатического протока, мм | | | 0.16 |
| Диаметр протока > 4мм | 42 (62) | 30 (75) | |
| Плотность паренхимы поджелудочной железы, n (%) | | | 0.74 |
| Плотная | 48 (71) | 27 (67) | |
| Мягкая | 20 (29) | 13 (32) | |
| Вид декомпрессии, n (%) | | | |
| Без декомпрессии | 8 (12) | 12 (30) | |
| Стентирование | 27 (40) | 10 (25) | |
| Дренирование | 33 (48) | 18 (45) | |
| Хирургический доступ | | | 0.038 |
| Лапароскопия | 60 (88) | 29 (72) | |
| Лапаротомия | 8 (12) | 11 (27) | |
| Интраоперационная кровопотеря, Median (IQR) | 150 (58 – 200) | 100 (50 – 153) | 0.072 |
| Длительность операции в минутах, Median (IQR) | 450 (378 – 526) | 458 (383 – 513) | 0.98 |

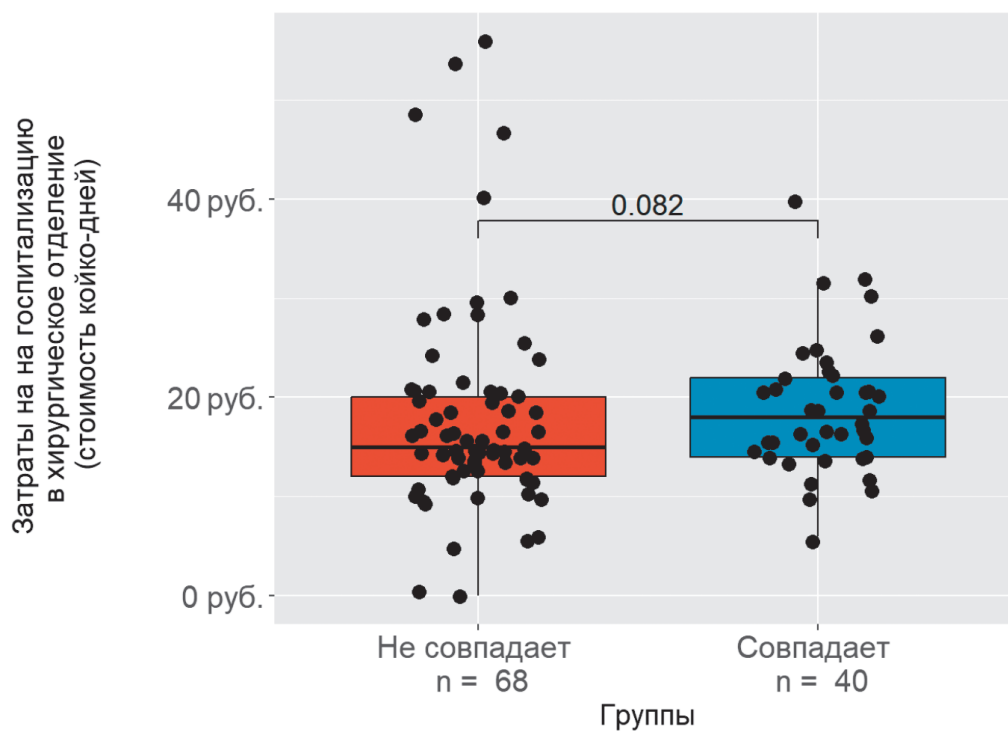


Рисунок 1. Сравнение затрат на госпитализацию в хирургическое отделение

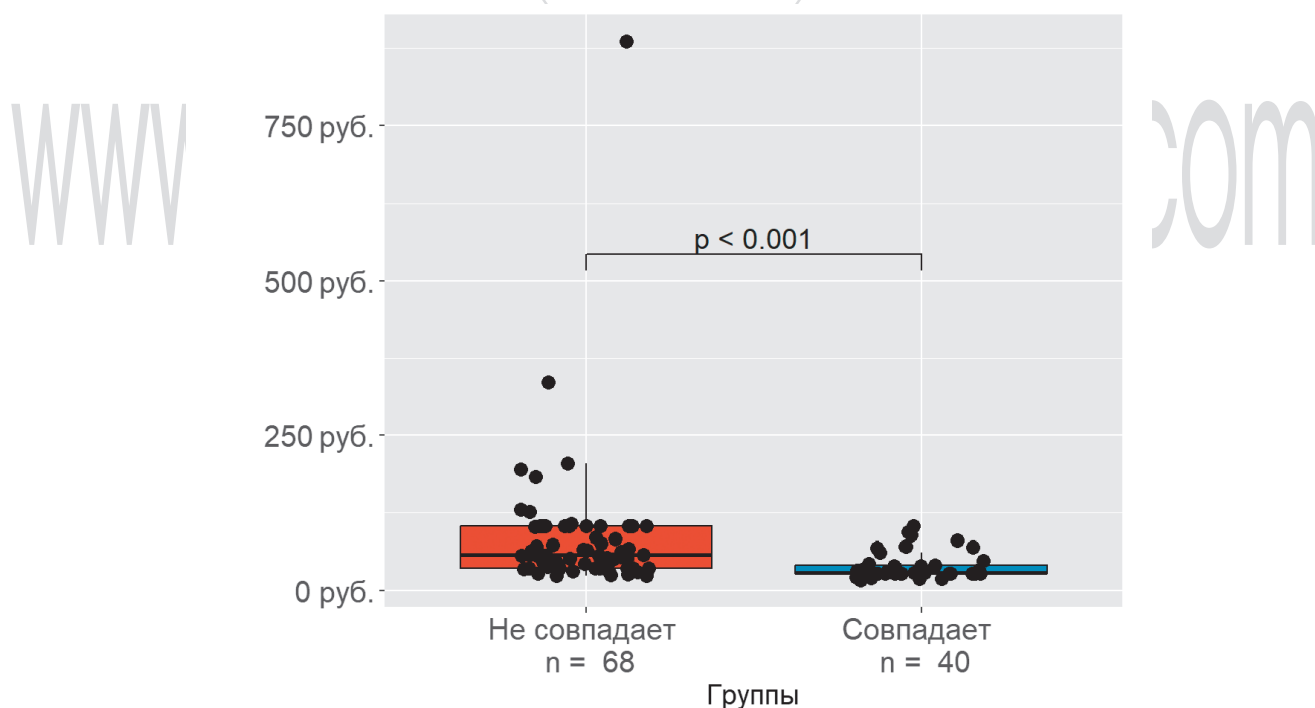


Рисунок 2. Сравнение затрат на лабораторную диагностику

С целью систематизации, все затраты были поделены на следующие категории: затраты на госпитализацию в хирургическое и реанимационное отделение, затраты на лекарственную терапию, затраты на лабораторную и инструментальную диагностику, повторное хирургическое вмешательство. Источником для расчета затрат на диагностику и лечение, послужил официальный Прейскурант МКНЦ им А.С. Логинова в 2024 г. Оценка затрат на лекарственные препараты производилась согласно государственному реестру предельно отпускных цен производителей, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На рисунке 1 представлены данные по затратам на госпитализацию в хирургическое отделение (стоимость койко-дней). В группе 1 (пациенты,

у которых флора была резистентной к ППА), медиана затрат на госпитализацию в хирургическое отделение составила 18,000.00 руб. (6,000 - 40,000), против 15,000.00 руб. (0 - 56,000) в группе 2 (пациенты с чувствительной флорой к ППА) ($p=0,082$). Значимых различий получено не было, что говорит о том, что затраты по этой статье расходов у данной категории пациентов не отличаются.

При анализе расхода на госпитализацию в ОРИТ, медиана затрат в группе 1 составила 27,000.00 руб. (9,000 - 486,000), а в группе 2 18,000.00 руб. (9,000 - 63,000) ($p<0,001$). Таким образом, затраты на пациентов в группе 1 были значимо выше.

Что касается расходов на интенсивную терапию, то в группе 1 медиана затрат составила 0.00 (0 - 553,520), против 0.00 (0 - 0) в группе 2 ($p=0,038$). Данные результаты свидетельствуют о том, что пациентам в группе 1,

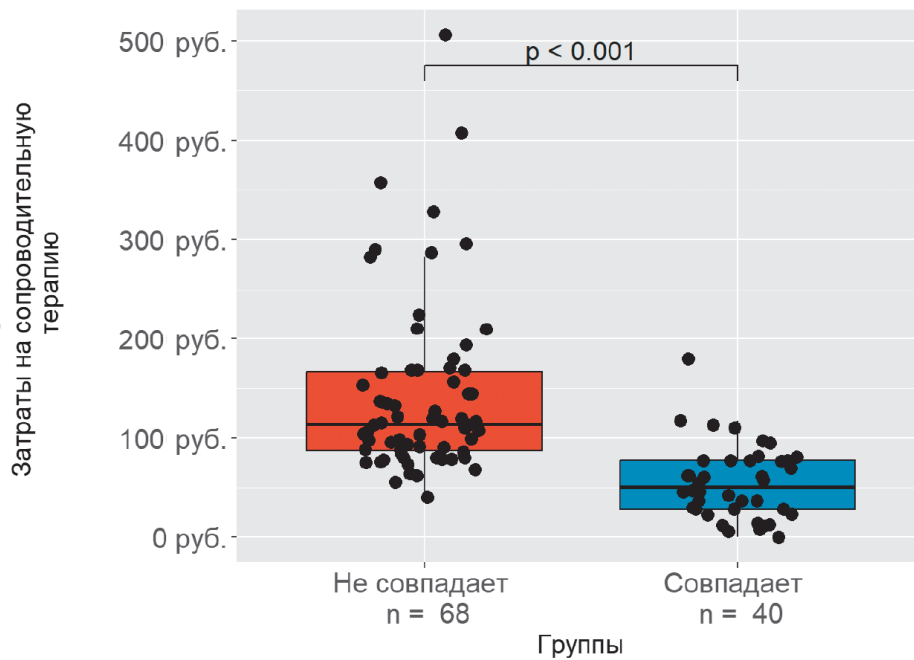


Рисунок 3. Сравнение затрат на сопроводительную терапию



Рисунок 4. Сравнение всех затрат

ввиду большего количества осложнений и длительного пребывания в ОАР, требовалось применение более сложных и дорогостоящих методов лечения и, как следствие, более высоких затрат на интенсивную терапию.

СРАВНЕНИЕ ЗАТРАТ НА ДИАГНОСТИКУ

По результатам анализа затрат на диагностику, были получены значимые различия между затратами в группе с нечувствительной флорой по сравнению с пациентами с чувствительной флорой. Так в группе 1 медиана затрат на лабораторную диагностику (рис.2) составила 57,610.00 руб. (23,920 – 885,740), против 29,135.00 руб. (16,880 – 103,510) в группе 2 ($p < 0,001$). Аналогичные данные были получены и в затратах на инструментальную диагностику: 25,150.00 руб. (7,600 – 178,700) в группе 1, и 10,800.00 (0 – 37,400) в группе 2 ($p < 0,001$).

СРАВНЕНИЕ ЗАТРАТ НА ЛЕКАРСТВЕННУЮ ТЕРАПИЮ

Траты на лекарственную терапию были рассчитаны по нескольким категориям: расходы на ППА, расходы на антибактериальную терапию и расходы на сопроводительную терапию. По анализу расходов на

ППА, медиана затрат в группе 1 составила 501.60 руб. (0 – 6,160), а в группе 2 699.60 руб. (48 – 2,548) ($p = 0,038$), таким образом затраты на профилактику у пациентов с резистентной флорой были значимо выше. Тем не менее по сумме затрат уже на антибактериальную терапию для купирования инфекционных осложнений, затраты в группе 1 составили 11,773.80 руб. (0 – 359,768) и были значимо больше, чем в группе 2 0.00 (0 – 48,176) ($p < 0,001$). Аналогичное заключение можно сделать и в отношении сравнения затрат на всю сопроводительную лекарственную терапию (рис.3): так медиана затрат в группе 1 составила 113,907.77 руб. (40,242 – 506,306), а в группе 2 50,855.43 руб. (0 – 179,750) ($p < 0,001$). Следует отметить, что группа пациентов с флорой, не чувствительной к антибиотикам, демонстрировала более широкий диапазон затрат, что свидетельствует о большей вариативности в лекарственных потребностях, необходимых для лечения этих пациентов.

СРАВНЕНИЕ ЗАТРАТ НА ПОВТОРНОЕ ХИРУРГИЧЕСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО

Затраты на повторные хирургические вмешательства также значимо различались, так, медиана затрат в группе 1 составила 0.00 руб. (0 –

HIGHLIGHTS**What is already known about this subject?**

1. Surgical site infections (SSIs) significantly increase mortality among surgical patients, prolonging hospitalization and requiring the use of expensive antibacterial drugs. The consequences of SSI are being actively studied, new predictors of development and methods of prevention are being identified.
2. Studies show significant increases in length of stay and health care costs in patients with SSI. For example, 21% of patients undergoing vascular surgery developed an SSI, which increased their length of hospitalization and increased treatment costs.
3. During pancreaticoduodenectomy (PDR), due to the frequent use of decompression of the biliary tree and recurrent cholangitis, standard antibacterial drugs are often ineffective due to infection of the bile with resistant strains of enterococci and enterobacteria, which increases the risk of developing SSI.

What are the new findings?

1. High costs and unpredictability in the group with flora resistant to perioperative antibiotics indicate the need to select drugs according to the antibiogram for effective treatment of patients and optimization of medical care costs.
2. Pharmacoeconomic analysis showed a significant difference in hospitalization costs between groups of patients with sensitive and resistant flora - costs averaged 138,381.85 versus 285,045.52 rubles, which indicates significant cost savings.
3. Analysis of the charts showed that a significant number of outliers in the group with resistant flora to perioperatively used antibiotics confirms the instability and high risks in this group of patients, which makes personalized antibiotic prophylaxis even more relevant.

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

1. Perioperative antibiotic prophylaxis based on bile flora sensitivity data will significantly reduce the incidence of infectious complications and increase the overall effectiveness of treatment for patients undergoing pancreaticoduodenectomy.
2. The introduction of personalized antibiotic prophylaxis will lead to a significant reduction in the costs of hospitalization and treatment of infectious complications. This will ensure more efficient use of resources and reduce the financial burden on the health system.
3. Improving treatment outcomes, reducing complications, and optimizing the use of antibiotics will improve the quality of health care.

194,000), в группе 2 – 0.00 руб. (0 – 45,000) ($p < 0,011$). Группа с резистентной флорой имела более высокие максимальные затраты, в то время как в группе с чувствительной флорой затраты были минимальны.

СРАВНЕНИЕ ВСЕХ ЗАТРАТ

Для сравнения общих затрат на лечение и диагностику были построены диаграммы рассеяния (рис. 4). Так, на диаграммах рассеяния визуализированы все финансовые затраты на медицинские услуги и медикаментозную терапию в двух группах: в группе 1 медиана затрат составила 285,045.52 руб. (105,870 – 3,125,625), в группе 2 – 138,381.85 руб. (59,822 – 445,764). Стоит отметить, что на рисунке у пациентов из группы с флорой, чувствительной к антибиотикам, значения затрат кластеризуются более компактно, что свидетельствует о более предсказуемых и стабильных затратах при таком подходе; в то же время для пациентов из группы с резистентной флорой характерен больший разброс, что указывает на значительную вариативность затрат и меньшую их предсказуемость.

ОБСУЖДЕНИЕ

ИСМП имеют чрезвычайно важное значение во всем мире, нанося колоссальный социальный и экономический ущерб являясь сложной и мультидисциплинарной проблемой [13]. К сожалению, согласно позиции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ни в одной стране мира, ни один тип учреждения здравоохранения не может претендовать на то, чтобы быть свободным от риска возникновения ИСМП, это подтверждается ежегодными многочисленными исследованиями. По данным исследований 2017 года, проведенных в Европе и Канаде, у 6,5–7,9% пациентов в отделениях неотложной помощи были зарегистрированы случаи ИСМП [14, 15]. По оценкам Центров по контролю и профилактике заболеваний в США, у каждого 31 госпитализированного пациента развилась ИСМП, что соответствует 687 000 случаев заражения и 72 000 смертей ежегодно [16]. Столь высокие показатели смертности от данного вида инфекционных осложнений связаны с ассоциацией их с полирезистентными внутрибольничными штаммами. Еще в 2020 году устойчивость к противомикробным препаратам была определена ВОЗ как глобальная угроза здоровью. На то есть ряд причин – это и невозможность угнаться за темпами развития антибиотикорезистентности и впечатляющие масштабы финансового бремени лечения случая инфицирования полирезистентной флорой [17]. По оценкам экспертов, в 2018 году в Канаде порядка 14 000 летальных исходов было связано с инфекциями, ассоциированными с полирезистентными возбудителями, при этом предполагаемые затраты для сектора здравоохранения составили 1,4 миллиарда долларов, а к 2050 году прогнозируется увеличение затрат до 7,6 миллиардов долларов в год [18]. В связи с этой отрицательной тенденцией, все больше внимания привлекается к поискам новых способов профилактики и предотвращения ИСМП.

По материалам Референс-центра по лабораторной диагностике и мониторингу за возбудителями инфекционных и паразитарных

болезней Роспотребнадзора, в структуре заболеваемости ИСМП наибольший удельный вес принадлежит инфекциям нижних дыхательных путей – 33,8%, на втором месте ИОХВ – 20,3%, на третьем – инфекции мочевыводящих путей – 11,7%. По оценкам экспертов более 20% всех ИСМП и до 60% ИОХВ могут быть предотвращены путем применения на практике рекомендаций с хорошей доказательной базой [19-21]. Одним из важнейших звеньев профилактики ИОХВ является профилактическое применение антибиотиков. Анализируя развитие ИОХВ и затраты на госпитализацию в зависимости от подхода к выбору антибактериального препарата для ППА, мы увидели сокращение частоты развития инфекционных осложнений с 57,5% до 15% (абсолютная разница составила 42,5% ($p < 0,0001$)) в группе с флорой, чувствительной к ППА; сопоставляя затраты на все виды услуг в исследуемых группах, мы также получили статистически значимую разницу 285,045.52 руб. (105,870 – 3,125,625) в 1-ой группе, против 138,381.85 руб. (59,822 – 445,764) во второй ($p < 0,001$). Кроме того, характерной особенностью большинства диаграмм являлись выбросы в группе с флорой резистентной к ППА, что указывает на то, что среди данной группы пациентов, затраты на диагностику и лечение, значительно превышали средние значения и были непрогнозируемыми.

Основным недостатком этого исследования является ретроспективный дизайн и малый объем выборки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показало наше исследование, в случаях персонализированного подхода к выбору антибактериального препарата для периоперационного применения при проведении ПДР, можно значительно снизить риск возникновения ИОХВ и сократить расходы на законченный случай оказания медицинской помощи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Leaper DJ, van Goor H, Reilly J, Petrosillo N, Geiss HK, Torres AJ, Berger A. Surgical site infection - a European perspective of incidence and economic burden. *Int Wound J.* 2004 Dec;1(4):247-73. doi: 10.1111/j.1742-4801.2004.00067.x. PMID: 16722874; PMCID: PMC7951634.
2. Badia JM, Casey AL, Petrosillo N, Hudson PM, Mitchell SA, Crosby C. Impact of surgical site infection on healthcare costs and patient outcomes: a systematic review in six European countries. *J Hosp Infect.* 2017 May;96(1):1-15. doi: 10.1016/j.jhin.2017.03.004. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28410761.
3. Eckmann C, Kramer A, Assadian O, Flessa S, Huebner C, Michnacs K, Muehlendyck C, Podolski KM, Wilke M, Heinlein W, Leaper DJ. Clinical and economic burden of surgical site infections in inpatient care in Germany: A retrospective, cross-sectional analysis from 79 hospitals. *PLoS One.* 2022 Dec 28;17(12):e0275970. doi: 10.1371/journal.pone.0275970. PMID: 36576894; PMCID: PMC9797083.
4. Totty JP, Moss JWE, Barker E, Mealing SJ, Posnett JW, Chetter IC, Smith GE. The

- impact of surgical site infection on hospitalisation, treatment costs, and health-related quality of life after vascular surgery. *Int Wound J.* 2021 Jun;18(3):261-268. doi: 10.1111/iwj.13526. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33331066; PMCID: PMC8243999.
5. Sentiff J.L., Yenugadhathi V., Spitz C., Glassman S., Phillips M., Frey S., Lesho E.P. The Impact of Healthcare Associated Infections on Costs and Lengths of Stay. *Open Forum Infectious Diseases.* 2023; 10 (Supplement_2):ofad500.2056.
 6. Яковлев С.Я., Журавлева М.В., Проценко Д.Н. и др. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Методические рекомендации для лечебно-профилактических учреждений Москвы. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (7.1. Хирургия): 15–51.
 7. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: российские национальные рекомендации. под ред. Б.Р.Гельфанда, А.О.Жукова, А.Б.Земляного, С.В.Яковлева. М.: Боргес, 2009. / *Khirurgicheskie infektsii kozhi i miagkikh tkanei: Rossiiskie natsional'nye rekomendatsii.* Pod red. B.R.Gel'fanda, A.O.Zhukova, A.B.Zemlianogo, S.V.Iakovleva. M.: Borges, 2009. [in Russian]
 8. Anderson DJ, Kaye KS, Classen D et al. Strategies to Prevent Surgical Site Infections in Acute Care Hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29 (Suppl. 1): S51–61
 9. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России: российские национальные рекомендации. под ред. в.с.савельева, Б.Р.Гельфанда, С.В.Яковлева. М.: Боргес, 2012. www.antimicrob.net / Strategiya i taktika primeneniia antimikrobykh sredstv v lechebnykh uchrezhdeniiah Rossii: Rossiiskie natsional'nye rekomendatsii. Pod red. V.S.Savel'eva, B.R.Gel'fanda, S.V.Iakovleva. M.: Borges, 2012. www.antimicrob.net [in Russian]
 10. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health-Syst Pharm* 2013; 70: 195–283.
 11. D'Angelica MI, Ellis RJ, Liu JB, et al. Piperacillin-Tazobactam Compared With Cefoxitin as Antimicrobial Prophylaxis for Pancreatoduodenectomy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023;329(18):1579–1588. doi:10.1001/jama.2023.5728
 12. Stecca, T. Bacteriobilia resistance to antibiotic prophylaxis increases morbidity after pancreaticoduodenectomy: a monocentric retrospective study of 128 patients. / Stecca, T., Nistri, C., Pauletti, B. [и др.] // *Updates Surg.* — 2020. -- Apr 20
 13. Al-Tawfiq J.A., Tambyah P.A. Healthcare associated infections (HAI) perspectives. *J. Infect. Public. Health.* 2014; 7 (4): 339 – 344. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2014.04.003>.
 14. Suetens C, Latour K, Kärki T, Ricchizzi E, Kinross P, Moro ML, Jans B, Hopkins S, Hansen S, Lyytikäinen O, Reilly J, Deptula A, Zingg W, Plachouras D, Monnet DL; Healthcare-Associated Infections Prevalence Study Group . Prevalence of healthcare-associated infections, estimated incidence and composite antimicrobial resistance index in acute care hospitals and long-term care facilities: results from two European point prevalence surveys, 2016 to 2017. *Euro Surveill* 2018;23(46):1800516. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.46.1800516
 15. Mitchell R, Taylor G, Rudnick W, Alexandre S, Bush K, Forrester L, Frenette C, Granfield B, Gravel-Tropper D, Happe J, John M, Lavallee C, McGeer A, Mertz D, Pelude L, Science M, Simor A, Smith S, Suh KN, Vayalunkal J, Wong A, Amaratunga K; Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program . Trends in health care-associated infections in acute care hospitals in Canada: an analysis of repeated point-prevalence surveys. *CMAJ* 2019;191(36):E981–8. doi: 10.1503/cmaj.190361
 16. Centers for Disease Control and Prevention. Data Portal. Atlanta, GA: CDC. <https://data.cdc.gov/>
 17. World Health Organization. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report: early implementation 2020. Geneva(CH):WHO;2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332081> [Ref list]
 18. Council of Canadian Academies. When Antibiotics Fail. The Expert Panel on the Potential Socio-Economic Impacts of Antimicrobial Resistance in Canada. Ottawa, ON: CCA; 2019. [Accessed 2021 May 7]. <https://cca-reports.ca/wp-content/uploads/2018/10/When-Antibiotics-Fail-1.pdf> [Ref list]
 19. Umscheid C.A., Mitchell M.D., Doshi J.A., Agarwal R., Williams K., Brennan P.J. Estimating the proportion of healthcare-associated infections that are reasonably preventable and the related mortality and costs. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2011; 32 (2): 101 – 114. [PubMed: 21460463].
 20. Anderson D.J., Podgorny K., Berr os-Torres S.I., Bratzler D.W., Dellinger E.P., Greene L. et al. Strategies to Prevent Surgical Site Infections in Acute Care Hospitals: 2014 Update. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2014; 35 (6): 605 – 627. doi:10.1086/676022
 21. Meeks D.W., Lally K.P., Carrick M.M. et al. Compliance with guidelines to prevent surgical site infections: as simple as 1-2-3? *Am. J. Surg.* 2011; 201 (1): 76 –83. [PubMed: 20573335].

COMPARISON OF TREATMENT COSTS FOR PANCREATODUODENECTOMY DEPENDING ON THE SENSITIVITY OF FLORA TO PERIOPERATIVELY USED ANTIBIOTICS

All authors have read and approved the final version of the manuscript

Yes ✓

Author 1: KHATKOV Igor Evgenievich

Doct. of Sci. (Med.), Professor, Academician of Russian Academy of Sciences
Director of Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov
Head of the Department of Faculty-Based Surgery No. 2 of Russian University
of Medicine of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Telephone +7 495 304 3035

E-mail: i.hatkov@mknrc.ru

SPIN code: 5128-5820

ORCID: 0000-0002-4088-8118

Scopus ID: 56155187200

Researcher ID: AAC-1285-2020

Concept and design of the study,
editing, approval of the final version of the article.

Author 2: VERTKIN Arkady L'vovich

MD, PhD, professor, head of the Department of therapy, clinical pharmacology
and emergency medicine, of Russian University of Medicine of the Ministry of
Healthcare of the Russian Federation
Telephone +7 495 969 4702

E-mail: kafedrakf@mail.ru

SPIN code: 4000-0000

ORCID: 0000-0001-8975-8608

Scopus ID: 6507170000

Researcher ID: E-6049-0000

Concept and design of the study,
editing, approval of the final version of the article

Author 3: DROKOV Mikhail Yur'evich

National Research Center for Hematology
Head of the research sector for chemotherapy of hemoblastosis, hematopoietic
depression and bone marrow transplantation
Telephone +7 926 184 1813

E-mail: m.drokov@gmail.com

SPIN code: 6524-8009

ORCID: 0000-0001-9431-8316

Scopus ID: 48661939800

Researcher ID: P-7463-2014

Statistical data analysis

Author 4: GASIEVA Olga Yur'evna

Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov
Head of the clinical pharmacology department
Telephone +7 916 280 9156

E-mail: o.gasieva@mail.ru

SPIN code: 8031-6102

ORCID: 0009-0002-8881-0499

Scopus ID: 6507170000

Researcher ID: AEI-9665-2022

Concept and design of the study,
collection and analysis of data, statistical analysis, writing
text, responsibility for the integrity of all parts of the
article.

AIM. To estimate treatment costs depending on the sensitivity of the bacterial flora to perioperative antibiotics (PA) in patients undergoing pancreaticoduodenectomy (PDR).

MATERIALS AND METHODS. This retrospective study included patients who underwent PDR at the Moscow Clinical Research Center named after A. S. Loginov. 108 patients met the inclusion criteria; they were divided into two groups: patients with bile flora resistant to PA and patients with bile flora sensitive to PA. Subsequently, the course of the postoperative period was assessed: the incidence of complications in the study groups, including SSI, duration of hospitalization, assessment of the costs of diagnosis and treatment, as well as drug provision. The source for calculating the costs of diagnosis and treatment was the official Price List of the at the A. S. Loginov Moscow Clinical Research Center in 2024. Cost estimates for medicines were made according to the state register of maximum selling prices of manufacturers included in the list of vital and essential medicines. Statistical data analysis was carried out using the statistical package R 3.4.2 (USA). The study used methods of descriptive statistics, the Mann-Whitney U test to compare two independent samples, the chi-square test and Fisher's exact test to analyze contingency tables.

CONCLUSION. In cases of a personalized approach to the selection of an antibacterial drug for perioperative use during PDR, the risk of SSI can be significantly reduced and the costs of a completed case of medical care can be reduced.

KEYWORDS: Pancreatoduodenectomy, pancreas, fistula, prediction, risk factors, surgical prophylaxis, antimicrobial stewardship, preoperative biliary stenting, bacterobilia, surgical site infection, comparison of treatment costs

Финансирование нет ✓

Ограничения нет ✓

Благодарности нет ✓

Конфликт интересов нет ✓

Согласие пациентов на публикацию (только для клинических исследований) Не требуется ✓

Одобрение этического комитета Не требуется ✓

Происхождение статьи и рецензирование

Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование

Дата получения статьи редакцией журнала 16.10.2024

Дата получения рецензий от двух рецензентов 01.11.2024

Дата получения исправленного варианта 21.11.2024

Дата принятия в печать статьи 03.12.2024

Funding no ✓

Restrictions (if any) no ✓

Acknowledgements no ✓

Conflict of interests no ✓

Patient consent for publication
Not required ✓

Ethics approval Not required ✓

Provenance and peer review

Not commissioned; externally peer reviewed

Date of receipt of the article by the editors of the journal 16.10.2024

Date of receipt of reviews from two reviewers 01.11.2024

Date of receipt of the corrected version 21.11.2024

Date of acceptance for publication of the article 03.12.2024