

ЭСКАЛАЦИОННАЯ И ДЕЭСКАЛАЦИОННАЯ СТРАТЕГИЯ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ОЖГОВОЙ ТРАВМЫ С ПОЗИЦИИ ФАРМАКОЭКОНОМИКИ

Н.В. Захарова ¹, Д.С. Медведев ²

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

² Медсанчасть «Северсталь», Череповец, Россия

PHARMACOECONOMICS OF ESCALATION AND DE-ESCALATION STRATEGIES TO ANTIBIOTIC THERAPY OF INFECTION DUE TO THERMAL INJURY

N.V. Zakharova ¹, D.S. Medvedev ²

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

² Medsanchast «Severstal», Cherepovets, Russia.

© Н.В. Захарова, Д.С. Медведев, 2013

Применение деэскалационной стратегии антимикробной терапии, по сравнению со стандартными подходами к применению антибиотиков при инфекционных осложнениях тяжелой термической травмы, уменьшает расходы на лечение и снижает летальность в стационаре.

Ключевые слова: деэскалация, ожоги, фармакоэкономика, анализ «затраты – эффективность».

Using the de-escalation strategy to antibiotic therapy of infectious complications due to thermal burns, significantly decreases fatality rate. De-escalation proves to be cost-efficient treatment at the same time.

Key words: de-escalation, burns, pharmacoeconomics, CEA.

По данным ВОЗ, термическая травма входит в список 15 ведущих причин смерти в возрасте от 5 до 29 лет [1]. Инфекционные осложнения термических ожогов являются основной причиной внутрибольничной летальности у данных пациентов. Непосредственно после ожоговой травмы поверхность кожи стерильна в течение 24–48 ч, затем происходит колонизация микроорганизмами. Этап колонизации открытых ожоговых ран завершается к концу первой недели после получения ожога [2]. Пациенты с термическими ожогами даже при отсутствии термоингаляционной травмы входят в группу риска развития пневмонии. При глубоких ожогах более 40% поверхности тела пневмония возникает у 65% больных с летальностью 40% [3, 4]. Причинами высокой летальности в случаях развития нозокомиальной пневмонии являются нерациональный выбор антимикробного препарата, предшествующая антибиотикотерапия и задержка с началом терапии [5–7].

Деэскалация – стратегия, нацеленная на избежание избыточного применения антибиотиков, и в то же время гарантирующая адекватную терапию пациентов с нозокомиальными инфекциями. Данная стратегия состоит из двух этапов. Первый этап – «агрессивное» эмпири-

ческое назначение антимикробных препаратов широкого спектра действия, перекрывающих всех предполагаемых патогенов. Второй этап – переход на антимикробную терапию препаратами более узкого спектра действия или отмена антибактериальной терапии, основываясь на оценке клинической и микробиологической эффективности и результатах микробиологических исследований.

В исследованиях J.L. Trouillet с соавторами показал, что деэскалационный режим терапии вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) перекрывает весь возможный антибактериальный спектр, включая наиболее проблемные микроорганизмы: золотистый стафилококк, нечувствительный к метициллину (MRSA), синегнойную палочку (*P. aeruginosa*), ацинетобактер (*Acinetobacter spp.*) [8]. При сравнении эффективности традиционной эмпирической антимикробной терапии ВАП с деэскалационной терапией показано снижение летальности при применении деэскалационного подхода [9]. Кроме того, внедрение такого подхода выявило определенные экономические преимущества [10–13].

Несмотря на доказанные преимущества деэскалационного подхода при лечении нозокомиальной пневмонии и принятые рекомендации,

включающие карбапенемы в качестве стартовой терапии при ожоговой травме, такой подход еще не является рутинным [16, 17]. Целесообразность деэскалационного режима антимикробной терапии в лечении инфекционных осложнений ожоговой травмы с позиции фармакоэкономики не оценивалась.

Цель исследования: оценить частоту развития нозокомиальной пневмонии, летальность, длительность пребывания в стационаре, прямые затраты на лечение при применении эскалационной и деэскалационной стратегии проведения антибактериальной терапии инфекционных осложнений термических ожогов.

Материалы и методы

Проспективное клиническое исследование с ретроспективной контрольной группой. Критерии включения: термический ожог 20–70% от общей поверхности тела, с наличием глубоких ожогов (ШБ–IV степени) 20% и более от общей поверхности тела с наличием инфекционных осложнений ожоговой болезни: инфекция ожоговых ран, пневмония, сепсис.

В контрольную группу включены 40 пациентов, получавших традиционно применяемую для этой категории больных эскалационную антибактериальную терапию (группа 1). Набор пациентов осуществлялся путем ретроспективной оценки историй болезни пациентов в соответствии с критериями включения. Показаниями к назначению антимикробной терапии были:

1. Клинические признаки инфекции ожоговой раны, согласно J.P. Heggers и M.C. Robson [14], (табл. 1).
2. Пневмония, подтвержденная рентгенологически.
3. Сепсис, определенный по критериям ACCP/SCCM [15].

Стартовая системная антибактериальная терапия проводилась одним из рутинно назначаемых препаратов в суточной дозе: оксациллин 4–6 г в/в, амоксициллин/клавуланат 3,6 г в/в или цефтриаксон 2 г в/в. При предполагаемой псевдомонадной инфекции схему дополняли амикацином из расчета 15 мг/кг в/в один раз в сутки. При необходимости проводилась коррекция дозы препаратов. Смена антибактериальной терапии производилась по результатам данных микробиологического исследования раневого отделяемого, мокроты или крови.

Пациенты второй (исследуемой) группы получали деэскалационную терапию. В соответствии с критериями включения в группу отобраны 37 пациентов (группа 2). Осуществлялось проспективное наблюдение. Стартовая системная антибактериальная терапия включала суточные дозы ванкомицина 15 мг/кг в/в в сочетании с меропенемом 3 г в/в. Данная комбинация препаратов назначалась эмпирически всем пациентам группы 2 при наличии признаков инфекции ожоговых ран, пневмонии или сепсисе. Деэскалация проводилась на основании результатов микробиологического исследования. Длительность и смена схем определялась клинико-микробиологической целесообразностью.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту и основным клиническим показателям. По тяжести состояния (проценту общей площади ожогов и глубоких ожогов) больные достоверно не различались (табл. 2).

Тяжесть состояния, определенная в день поступления по шкале APACHE II и по модифицированному индексу термического поражения (МИТП) были сопоставимы в обеих группах (табл. 3).

Таблица 1

Местные признаки инфекции ожоговой раны

Очаговое или распространенное изменение окраски раны до темно-коричневого или черного цвета
Раннее отторжение струпа
Углубление некроза
Отек с гиперемией или цианозом окружающих тканей
Гангренозная эритема
Зеленый пигмент, видимый в подкожном жире
Кровоточивость или обесцвеченность грануляций
Микроабсцессы в струпе и подкожно-жировой клетчатке

Таблица 2

Общая распространенность ожогов и распространенность глубоких ожогов

Группы больных	Общий процент ожогов от общей поверхности тела, %	Процент глубоких ожогов от общей поверхности тела, %
Группа 1	38,6±15,75	30,70±13,28
Группа 2	43,54±13,57	28,22±12,94

Таблица 3

Оценка тяжести состояния по шкале АРАСНЕ II и МИТП

Группы больных	АРАСНЕ II	МИТП
Группа 1	8,8±4,56	139,25±55,15
Группа 2	7,03±4,02	145,27±55,64

Ведущую роль в развитии инфекционных осложнений играли 3 микроорганизма: полирезистентная *P. aeruginosa*, выделена у 80% пациентов группы 1 и у 76% группы 2; MRSA в 65% и 49% соответственно; *Acinetobacter spp.* в 68% и 65% соответственно. Высокая частота встречаемости полирезистентных штаммов объясняется каналом госпитализации – в большинстве случаев перевод из других лечебных учреждений области.

В обеих группах основной причиной стартовой антимикробной терапии являлась инфекция ожоговых ран. Группы были сопоставимы по количеству пневмоний и случаев сепсиса на старте лечения. Ниже приведена информация о начале системной антимикробной терапии с момента поступления.

Статистические расчеты производились с помощью интернет-ресурса StatPages [18].

Таблица 4

Время начала стартовой антимикробной терапии

	1-е сутки	2-е сутки	3-и сутки
Группа 1	60,00%	32,50%	7,50%
Группа 2	62,16%	32,43%	5,41%

Результаты и их обсуждение

Нозокомиальная пневмония развилась у 15 пациентов в группе 2 и у 29 пациентов в группе 1 (40,5% vs. 72,5%; $p = 0,005$).

Отношение шансов (odds ratio, OR): сравнение вероятности развития пневмонии в группе деэскалации по сравнению с контрольной, составило 0,26

Снижение абсолютного риска (absolute risk reduction, ARR): разница между вероятностью развития пневмонии в группе 1 по сравнению с группой 2, составило 0,32.

Снижение относительного риска (relative risk reduction, RRR): способ измерения эффекта, основанный на сравнении вероятности развития пневмонии в группе 2, по сравнению с группой 1, составило 0,44. Число больных, которых необходимо лечить (number needed to treat – NNT): способ выражения эффекта, основанный на расчете количества пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения развития пневмонии, составило 3,13.

За время лечения в стационаре умерло 4 пациента из группы 2 и 16 пациентов из группы 1 (10,8% vs. 40,0%; $p = 0,004$). OR = 0,18; ARR = 0,29; RRR = 0,73.

Среднее количество суток, проведенных пациентами группы 1 и 2 в стационаре составило 75,6 и 57,97 соответственно. Среднее количество проведенных пациентами группы 2 и 1 в отделении реанимации и интенсивной терапии составило 33,05 и 51,65 соответственно. Средние расходы на системную антибактериальную терапию в группе 2 на 1 пациента составили 97 160,40 руб. В то же время средние расходы на системную антибактериальную терапию в группе 1 на 1 пациента составили 11 8014,37 руб. Средневзвешенные цены на лекарственные препараты были взяты одновременно с сайта НордФармИнфо [19]. Для оценки экономической составляющей учитывался весь цикл лечения.

Стоимость одних суток пребывания в ожоговом отделении без учета затрат на системную

антимикробную терапию составила 2547,81 руб., стоимость одних суток пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии без учета затрат на системную антимикробную терапию – 10 250,73 руб.

Прямые затраты рассчитывались, как сумма фактических затрат на системную антимикробную терапию, расходов на пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии и в ожоговом отделении.

Таблица 5

Прямые затраты в группах

Группы больных	Общие прямые затраты в группе, руб.	Прямые затраты на 1 пациента, руб.	Прямые затраты из расчета на 100 пациентов, руб.
Группа 1	28 339 385	708 485	70 848 463
Группа 2	18 480 658	499 477	49 947 725

Для оценки затрат использовался анализ «затраты – эффективность» (СЕА). Была рассчитана стоимость прямых затрат на 100 человек в каждой группе. В качестве параметра эффективности использовано количество спасенных пациентов из расчета на 100 пациентов в каждой группе.

Был произведен расчет коэффициента затратной эффективности K_{eff} (отношение стоимости к эффективности):

$$K_{\text{eff}} = \text{Cost} : \text{Eff}$$

$$K(\text{Контроль})_{\text{eff}} = 7\,084\,8462,86 : 60 = 1\,180\,801,71;$$

$$K(\text{Деэскалация})_{\text{eff}} = 49\,947\,725,31 : 89 = 561\,210,40.$$

Коэффициент затратной эффективности контрольной группы оказался больше, чем в группе деэскалации, поэтому был сделан вывод, что применение стандартного метода лечения связано с большими материальными затратами, нежели деэскалационная стратегия.

Был определен K_{eff} -коэффициент отношения приращений – отношение приращения стоимости к приращению эффективности:

$$K_{\text{eff}} = (\text{Cost}_1 - \text{Cost}_2) : (\text{Eff}_1 - \text{Eff}_2),$$

где Cost_1 , Cost_2 – суммарные затраты, Eff_1 , Eff_2 – эффективность для медицинских вмешательств 1, 2 соответственно.

$$K_{\text{eff}} = (49\,947\,725,31 - 70\,848\,462,86) : (60 - 89) = 720\,715,09 \text{ руб. на 1 выжившего пациента.}$$

Использование данного метода позволяет спасти на 29 пациентов из 100 больше и сэкономить 720 715,09 руб. на каждого выжившего пациента.

Заключение

При применении деэскалационной стратегии антибактериальной терапии статистически достоверно уменьшается риск возникновения нозокомиальной пневмонии и снижается летальность пациентов с инфекционными осложнениями термических ожогов. Фармакоэкономический анализ показал, что при использовании деэскалационного подхода к антимикробной терапии отмечается снижение прямых затрат на лечение пациентов с инфекционными осложнениями тяжелой ожоговой травмы по сравнению со эскалационной антибактериальной терапией.

Литература

1. World Health Organization – URL: <http://www.who.int/en/> (дата обращения 30.10.2012).
2. Barret-Nerín, J.P. Principles And Practice Of Burn Surgery / Barret-Nerín J.P. Barret-Nerín, D.N. Herndon. – NY, U.S.A.: Marcel Dekker, 2005. – 412 p.
3. Алексеев, А.А. Антибактериальная терапия в комплексном лечении и профилактике инфекционных осложнений при ожогах / А.А. Алексеев, М.Г. Крутиков, В.П. Яковлев // Русск. мед. журн. – 1997. – № 24. – С. 1609–1616.
4. Shirani, K.Z. The influence of inhalation injury and pneumonia on burn mortality / K.Z. Shirani, Pruitt B.A. Pruitt, A.D. Mason // Ann Surg. – 1987. – Vol. 205(1). – P. 82–87.
5. Alvarez-Lerma, F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit: ICU-acquired pneumonia study group / F. Alvarez-Lerma // Intensive Care Med. – 1996. – Vol. 22. – P. 387–394.

6. Добрынина, Н.В. Результаты фармакоэпидемиологического анализа антибактериальной терапии внутрибольничных инфекций нижних дыхательных путей в многопрофильном стационаре / Н.В. Добрынина, А.Т. Бурбелло // Профилактическая и клиническая медицина. – 2005. – № 2. – С. 154–157.
7. Rello, J. Associations between empirical antimicrobial therapy at the hospital and mortality in patients with severe community-acquired pneumonia / J. Rello [et al.] // Intensive Care Med. – 2003. – Vol. 28. – P. 1030–1035.
8. Trouillet, J.L. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria / J.L. Trouillet [et al.] // Am J Crit Care Med. – 1998. – Vol. 157. – P. 531–539.
9. Gyurov, E. De-escalation therapy: 1-year experience in a general intensive care unit / E. Gyurov [et al.] // Critical Care. – 2005. – Vol. 9 (Suppl 1). – P. 24.
10. Patil, V. Do burn patients cost more? The intensive care unit costs of burn patients compared with controls matched for length of stay and acuity / V. Patil [et al.] // J Burn Care Res. – 2010. – Vol. 31. – P. 598–602.
11. Sahin, I. Cost analysis of acute burn patients treated in a burn centre: the Gulhane experience / I. Sahin [et al.] // Ann Burns Fire Disasters. – 2011. – Vol. 24(1). – P. 9–13.
12. Ibrahim, E.H. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia / E.H. Ibrahim [et al.] // Crit Care Med. – 2001. – Vol. 29. – P. 1109–1115.
13. Singh, N. Short course empiric antibiotic therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia / N. Singh [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2000. – Vol. 162. – P. 505–511.
14. Heggers, J.P. Infection control in burn patients / J.P. Heggers, M.C. Robson // Clin Plast Surg. – 1986. – Vol. 13(1). – P. 39–47.
15. Bone, R.C. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine / R.C. Bone [et al.] // Chest. – 1992. – Vol. 101. – P. 1644–1655.
16. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации / Под ред. А.Г. Чучалина, Б.Р. Гельфанда. – М., 2009.
17. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia // Am J Respir Crit Care Med. – 2005. – Vol. 171. – P. 388–416.
18. StatPages.org – URL: www.statpages.org (дата обращения 30.10.2012).
19. НордФармИнфо – URL: <http://www.sf.ru> (дата обращения 02.10.2012).

Д.С. Медведев
e-mail: dr.vedmedic@gmail.com