
Эпидемиология использования антимикробных средств в многопрофильном белорусском стационаре

Пивовар М. Л.,
Голубев С. А.,
Милый М. Н.

ВГМУ,
ОКБ,
ГК БСМП,
Витебск

Аннотация

Исследование утилизации антибактериальных средств является важным компонентом комплексных программ по контролю за инфекциями и профилактике развития антибиотикорезистентности. До настоящего момента в Республике Беларусь не проводилось методологически корректных и репрезентативных исследований утилизации антибактериальных средств в стационарных условиях.

В результате проведенного исследования было установлено, что интенсивность использования системных антибиотиков в белорусских стационарах неприемлемо высокая. Кроме того, ограниченность бюджетного финансирования в определенной мере влияет на характер использования антибактериальных средств и продуцирует предпочтения к комбинированной экстенсивной терапии ценово-доступными препаратами.

Наиболее актуальными проблемными точками для рационализации использования антибактериальных средств является адекватная микробиологическая диагностика и широкое внедрение периоперационной антибиотикопрофилактики.

Эпидемиология использования антимикробных средств традиционно является объектом пристального внимания. Антимикробные средства являются одним из наиболее часто назначаемых классов лекарственных средств, ответственным за большую часть финансовых расходов и нерациональных лекарственных назначений. Также на популяционном уровне интенсивность использования лекарственных средств тесно связана с развитием антибиотикорезистентности. В этой связи изучение утилизации антибактериальных средств, как в стационарных, так и в амбулаторных условиях является важным компонентом комплексных программ по контролю за инфекциями и профилактики развития антибиотикорезистентности.

До настоящего момента в Республике

Беларусь не проводилось методологически корректных и репрезентативных исследований утилизации антибактериальных средств в условиях стационара. В то же время это носит особую актуальность, так как факторы, определяющие использование конкретных антибактериальных средств, могут быть весьма отличными от таковых в экономически благополучных странах. В частности, высокая стоимость ряда брендовых препаратов может выступать в роли фактора в значительной мере сдерживающего их использование. Антимикробная терапия в белорусских

стационарах осуществляется в достаточно специфических условиях. Только получают свое развитие эффективные национальные и региональные системы мониторингования антибиотикорезистентности основных патогенов. Соответственно, репрезентативные и актуальные данные о существующем паттерне антибиотикорезистентности основных патогенов отсутствуют. Надежность рутинных микробиологических исследований для лечебно-профилактических учреждений, не имеющих собственной бактериологической лаборатории, так же вызывает сомнения.

Таблица 1

Сравнительные агрегированные данные об интенсивности утилизации основных антибиотических классов (DDD на 100 койко-дней)

	ВГКБСМП 2003	ВГКБСМП 2004	ВГКБСМП 2005	ВГКБСМП 2006	Госпиталь г. Лион	NETHMAP 2006	DANMAP 2005
J01	91,2	92,9	82,5	89,5	51,72	53,8	62,4
J01AA тетрациклины	12,9	6,2	2,6	0,8	0,41	1,5	0,3
J01CA пенициллины расширенного спектра	35,2	29,2	19,5	12,2	7,39	6,0	13,0
J01CE пенициллины чувствительные к лактамазе	2,0	0,4	0,4	0	0,43	1,4	12,3
J01CF пенициллины резистентные к лактамазе	0,4	0	0	0	1,17	5,7	6,8
J01CR комбинация с ингибиторами лактамазы	0	0,3	0,6	1,8	0	12,8	1,2
J01DA цефалоспорины	9,5	21,6	26,8	36,2	3,62	7,0	8,8
J01DH карбапенемы	0,3	0,3	0,5	0,3	0,31	0,5	1,1
J01E сульфониламиды и комбинации	0,0	0	0	0	0,39	2,7	3,5
J01FA макролиды	3,1	5,0	7,3	7,6	0,7	2,3	2,9
J01FF линкозамиды	1,8	0,5	0,5	0,4	0,02	1,8	0,2
J01GB аминогликозиды	18,0	17,7	12,6	13,5	1,45	2,2	2,0
J01MA фторхинолоны	2,0	5,8	6,7	11,3	8,22	6,5	6,2
J01XA гликопептиды	0	0	0,1	0,3	1,54	0,6	0,5
J01XD производные имидазола	1,8	2,6	3,6	4,0	1,19	1,7	2,6

■ ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цели настоящего исследования были следующие:

1. Количественно описать характер использования системных антимикробных средств в Витебской городской клинической больнице скорой медицинской помощи, являющейся по сути типовым многопрофильным белорусским стационаром. При этом планировалось оценить как суммарное использование антибактериальных средств на уровне стационара в 200-2006 годах, так и интенсивность утилизации антибиотиков в отдельных лечебных отделениях.

2. Сравнить суммарную интенсивность и паттерн использования антибактериальных средств в исследуемом стационаре со стационарами стран Евросоюза.

3. Количественно охарактеризовать и сравнить использование системных антимикробных средств в реанимационных отделениях, являющихся местом наиболее интенсивного использования антибиотиков,

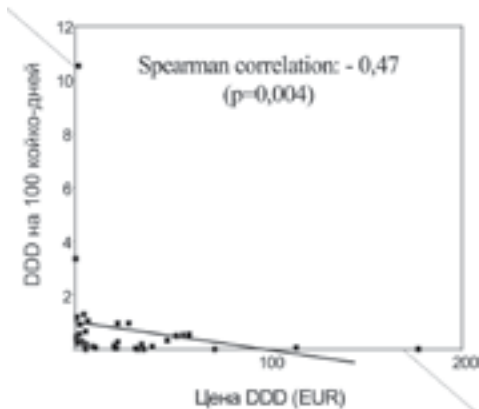
Таблица 2

Интенсивность использования антибиотиков по отделениям ВГКБСМП

Отделение	DDD на 100 койко-дней за 2003 год	DDD на 100 койко-дней за 2005 год
Травматология	31,54	37,22
Неврология	47,71	-
Гинекология	91,63	-
1-я хирургия	101,08	101,16
2-я хирургия	120,19	97,55
Гнойная хирургия	101,76	121,75
Урология	156,82	-
Терапия	170,39	83,96
РАО	217,36	229,6

Диаграмма 1

Соотношение стоимости и интенсивности использования для инъекционных форм антибиотиков в муниципальном госпитале г. Лион



Витебской городской клинической больницы скорой медицинской помощи (ВГКБСМП) и Витебской областной клинической больницы (ВОКБ) в 2005 году, сопоставить характер использования антибиотиков с реанимационными отделениями стран Евросоюза.

4. Оценить потенциальное влияние стоимости препарата на интенсивность использования определенных антибактериальных средств в условиях белорусского стационара.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исходным материалом для изучения использования антибактериальных средств служили ежемесячные отчеты лечебных отделений об использовании лекарственных средств. Данные по каждому уникальному непатентованному международному наименованию агрегировались по календарным годам от 2003 до 2006, а также на уровне стационара в целом. Для количественного описания использования лекарственных средств использовалась рекомендуемая Всемирной организацией здравоохранения анатомо-терапевтическо-химическая классификация и система «условных суточных доз» (Defined Daily Doses (DDD))[1].

Количество DDD использованных антибиотиков во всех случаях отнесено на 100 койко-

дней, проведенных пациентами за соответствующий период в стационаре в целом или в конкретных отделениях.

Для калькуляции количества DDD/100 койко-дней использовалось программное обеспечение ABC Calculator 2.5, использующее ATX/DDD систему редакции 2004 года (разработчик – д-р Доминик Монне, Датский национальный центр по контролю за антибиотиками и инфекциями).

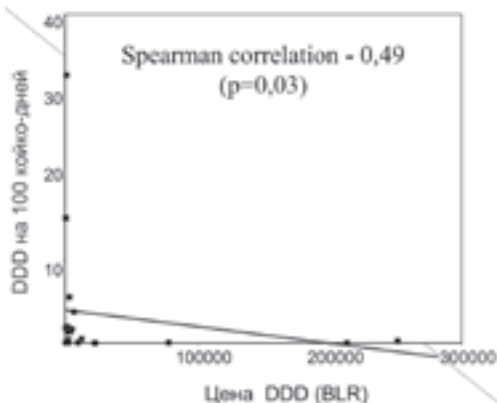
В качестве референсных данных об утилизации антимикробных средств в стационарных условиях в странах Евросоюза использованы данные исследовательского проекта DANMAP за 2005 год [2], и NETHMAP за 2006 год [5]. Доклад охватывает данные об использовании антибактериальных лекарственных средств на протяжении 2005 года в стационарах Дании и 2004 года – в стационарах Нидерландов. Как референсные данные об утилизации антимикробных средств в реанимационных отделениях Евросоюза использованы данные двух наиболее масштабных многоцентровых исследовательских проектов Mabuso – Interregio – 2 [3] и SARI [4].

Влияние цены на интенсивность использования антимикробного средства оценено посредством калькуляции непараметрического коэффициента корреляции между ценой

Таблица 3
Сравнительные агрегированные данные об интенсивности утилизации антибиотиков (DDD на 100 койко-дней)

	РАО ВГКБСП	РАО ВОКБ	Mabuso - interregio – 2	SARI
J01(всего)	229,6	249,9		133,2
J01AA тетрациклины	0	0,2	-	0,6
J01CA пенициллины расширенного спек- тра (ампициллин)	3,6	0,1		7,0
J01CR комбина- ция с ингибитора- ми лактамазы	10,5	4,9	74,1	3,1
J01DA цефалоспорины	87,4	112,5	-	28,1
1-е поколение	19,2	2,7	-	4,7
2-е поколение	-	-	-	12,5
3-е поколение	64,3	93,2	-	11,0
4-е поколение	3,9	16,2	-	-
J01DH карбапенемы	22,1	10,8	-	1,3
J01FA макролиды	0,4	4,4	7,7	8,1
J01FF линкозамины	0,2	0,3	-	-
J01GB аминогликозиды	27,4	57,4	2,9	5,6
J01MA фторхинолоны	34	23,2	12,7	15,6
J01XA гликопептиды	1,6	7,4	0,8	4,2
J01XD производ- ные имидазола (метронидазол)	41,9	28,6	10,1	5,2

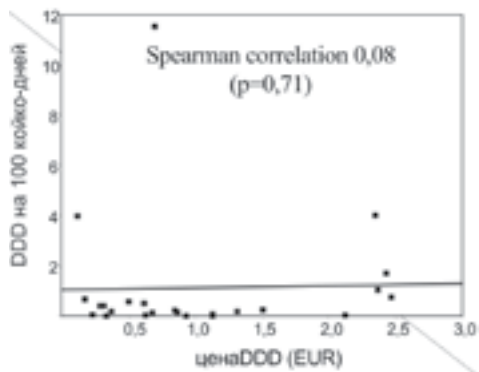
Диаграмма 2
Соотношение стоимости и интенсивности использования для инъекционных форм антибиотиков в ВГКБСМП



DDD и объемом утилизации в DDD в 2003 году. Корреляция проведена отдельно для парентеральных и пероральных лекарственных форм в виду а priori различной стоимости и клинических ситуаций, требующих определенной лекарственной формы. Степень взаимосвязи между объемом потребления и ценой для ВГКБСМП сопоставлена с аналогичными коэффициентами корреляции, построенными для данных об утилизации антимикробных

Диаграмма 3

Соотношение стоимости и интенсивности
использования для пероральных форм антибио-
тиков в муниципальном госпитале г. Лион



средств в 2003 году в муниципальном госпитале г. Лион (Франция). Данная клиника является сходным по структуре многопрофильным стационаром, но, естественно, отличается от белорусских стационаров условиями финансирования. Соответствующие первичные материалы о структуре использования антибиотиков и ценах в данном госпитале были предоставлены одному из авторов проекта (Милый М. Н.) в порядке исследовательского сотрудничества. Во всех случаях за цену DDD бралась среднегодовая цена по данным больничных аптек. Анализ выполнен с использованием прикладного пакета статистических программ SPSS 10.0. За статистически достоверные принимались коэффициенты корреляции с вероятностью ошибки первого типа менее 0,05.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительные данные об интенсивности использования основных классов антимикробных средств представлены в таблице 1. В целом в настоящее время общий объем утилизации системных антибиотиков в ВГКБСМП почти вдвое превышает таковой в стационарах Дании и муниципальном госпитале Лиона. Происходит это главным образом за счет значительно более высокой интенсивности

использования пенициллинов расширенного спектра, аминогликозидов и тетрациклинов. При этом абсолютными лидерами по объемам утилизации внутри данных в данных классов являются ампициллин, гентамицин и доксициклин. В 2003 году их объемы утилизации составили 32,9, 15,3 и 12,9 DDD/100 койко-дней соответственно. Подобная высокая частота использования данных препаратов наиболее вероятно отражает существующие сложности с микробиологической расшифровкой возбудителя и его чувствительности и преобладание эмпирической комбинированной терапии. При этом комбинация ампициллина с гентамицином, как известно, является одним из наиболее дешевых и популярных вариантов антибактериальной терапии.

На протяжении 2004 года отмечен более чем двукратный рост использования цефалоспоринов и фторхинолонов. При этом итоговая интенсивность утилизации обоих классов на текущий момент в разы превышает таковую в стационарах стран Евросоюза. Рост использования этих относительно недорогих препаратов вероятнее всего обусловлен заметно улучшившимся в 2004 году финансированием. Так суммарный лекарственный бюджет в ВГКБСМП в 2004 году был примерно в три раза больше чем в 2003 году. Неплохую ситуацию с финансированием лекарственных средств в этот период подтверждает и сходная со стационарами Евросоюза интенсивность утилизации наиболее дорогостоящих из использующихся у нас антибиотиков – карбапенемов и гликопептидов.

Анализ зависимости интенсивности использования конкретных антибиотиков от цены суточной дозы дал несколько неожиданные результаты.

В отношении парентеральных форм установлена сходная по силе достоверная корреляция между ценой DDD и объемом утилизации как для ВГКБСМП, так и для Лионского госпиталя (диаграммы 1, 2). В то же время, для пероральных форм подобная взаимосвязь отсутствует в госпитале Лиона (диаграмма 3), но имеет место в случае ВГКБСМП (диаграмма 4).

Противоречивость результатов, вероятно, может быть объяснена тем, что парентеральные антибиотики используются в более

серьезных клинических ситуациях, чем таблетизированные, и отличаются отсутствием феномена «эластичности цены».

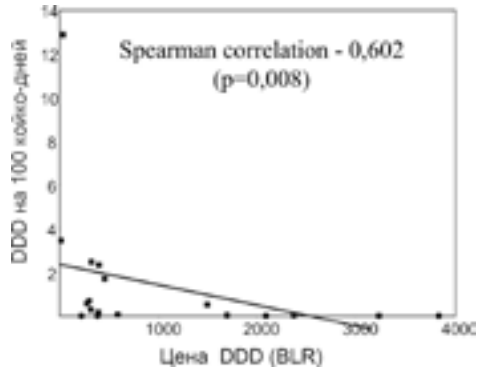
При анализе утилизации антибиотиков на уровне лечебных отделений установлена закономерно высокая интенсивность использования в отделении терапии и РАО (таблица 2), что является хорошо известным явлением. В то же время интенсивность использования антибиотиков в отделениях хирургического профиля (1-я и 2-я хирургия, урология, гинекология) следует расценивать как крайне высокую в сопоставлении с аналогичными цифрами в Европейских клиниках. За подобной высокой интенсивностью использования антибиотиков в хирургических отделениях вероятнее всего стоит невостребованность периоперационной антибиотикопрофилактики и, как следствие, повсеместное использование терапевтических антимикробных режимов в послеоперационном периоде.

Данные об интенсивности использования антимикробных средств в реанимационных отделениях приведены в таблице 3.

Интенсивность использования антимикробных средств в РАО больницы скорой помощи и областной больницы в 2-3 раза превышает таковую в стационарах стран Евросоюза. Это, вероятно, отражает сложности с микробиологической расшифровкой возбудителя и его чувствительности и преобладание эмпирической комбинированной терапии. При этом в белорусских стационарах на порядок выше интенсивность использования аминогликозидов. Вероятнее всего, это можно объяснить сравнительно низкой стоимостью гентамицина и амикацина, а также широким использованием в послеоперационном периоде при отсутствии периоперационной профилактики при условно чистых вмешательствах.

Несмотря на явную разницу в финансировании, интенсивность использования наиболее дорогостоящих классов (карбапенемы, гликопептиды) в отечественных РАО примерно такая же, как в Евросоюзе. Из антибиотиков наиболее широкого спектра действия в ВГКБСМП заметно более широко используются карбапенемы, в то время как в ВОКБ – цефепим. Фторхинолоны и метронидазол значительно более интенсивно используются в ВГКБСМП, а аминогликозиды и цефалоспо-

Диаграмма 4
Соотношение стоимости и интенсивности использования для пероральных форм антибиотиков в ВГКБСМП



рины – в ВОКБ. Данная находка может служить свидетельством недостаточной стандартизации эмпирической антибактериальной терапии основных патологических состояний. В плане возможного распространения микробной резистентности особенно настораживает высокая интенсивность использования фторхинолонов в обоих реанимационных отделениях.

■ ВЫВОДЫ

Интенсивность использования антибиотиков в белорусских стационарах примерно в 1,3-1,5 раза выше, чем в многопрофильных стационарах стран Евросоюза.

Ограниченность бюджетного финансирования в определенной мере влияет на характер использования антибактериальных средств и продуцирует предпочтения к комбинированной экстенсивной терапии ценоводоступными препаратами.

Наиболее актуальными проблемными точками для рационализации использования антибактериальных средств, вероятно, являются адекватная микробиологическая диагностика и своевременная деэскалация антимикробной терапии, широкое внедрение периоперационной антибиотикопрофилактики.

Существенная вариация в структуре использования антимикробных средств между обследованными РАО труднообъяснимы различиями в структуре пациентов или других обстоятельствах оказания помощи и, вероятно, обусловлены существующими

устойчивыми терапевтическими привычками врачей-ординаторов отделений. Подобная ситуация подчеркивает актуальность детальной стандартизации антимикробной терапии национальными либо местными протоколами лечения.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. About ATC/DDD system. Oslo: World Health Organization Collaborating Center for Drug Statistics Methodology. <http://www.whocc.no/atcddd>
2. DANMAP 2005. Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. ISSN 16002032. <http://www.dfvf.dk>
3. Kern W.V., de With K., Stelb-Bauert M., et al. Antibiotic Use in Non-University Regional Acute Care General Hospitals in Southwestern Germany. 2001-2002 // *Infection* 2005; 33: 333 – 339
4. Meyer E., Schwab F., Jonas D., et al. Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in intensive care units (SARI): Antimicrobial use in German intensive care Units // *Intensive Care Med* 2004;30: 1089 – 1096
5. NETHMAP 2006. Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands. <http://www.swab.nl>