

Сравнительный фармакоэкономический анализ и качественная оценка способов антибиотикопрофилактики при проведении хирургического лечения катаракты

Елисеева Е.В.¹, Федяшев Г.А.^{1,2}, Шелленберг П.В.¹

¹ — Тихоокеанский Государственный Медицинский Университет, кафедра офтальмологии и оториноларингологии, г. Владивосток

² — ООО «Приморский Центр Микрохирургии Глаза», г. Владивосток

Резюме. Целью исследования была оценка клиничко-экономической эффективности проведения периоперационной антибиотикопрофилактики системными фторхинолонами при проведении факоэмульсификации катаракты. *Материалы и методы.* Проведено ретроспективное рандомизированное исследование частоты послеоперационных инфекционных осложнений развившихся после 9 314 операций по поводу катаракты, проведенных по технологии «малых разрезов» за период с 2012 по 2014 гг. Пациенты отделения 1 получали инстилляцию левофлоксацина 0,5% по схеме — 4 раза в день в течение 3 дней до операции, пациенты отделения 2 дополнительно к инстилляциям получали фторхинолоны системно — внутрь в дозе 500 мг/сут. При проведении исследования рассчитывались показатели: относительный риск (ОР), снижение относительного риска (COP), снижение абсолютного риска (CAP) и число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ). *Результаты.* В группе пациентов, получающих антибиотикопрофилактику только в виде инстилляций фторхинолонов, показатель частоты развития инфекционных осложнений составил 0,25%, когда как в отделении, где пациенты получали дополнительно фторхинолоны системно — внутрь — соответственно 0,02%. Значения ОР составили 0,08, показатель COP = 0,92, CAP = 0,23%, NNT — составил 423. Затраты на проведение антибиотикопрофилактики у пациентов, получающих левофлоксацин, системно превышали затраты на местную антибиотикопрофилактику в 1,8 раза. При этом затраты на лечение 12 развившихся эндофтальмитов в отделении, где пациенты получали антибиотик в инстилляциях превышали стоимость системной антибиотикопрофилактики и лечения 1 эндофтальмита в отделении, где пациенты дополнительно получали левофлоксацин системно. *Выводы.* Таким образом, исходя из результатов исследования можно сделать выводы о том, что системное применение фторхинолонов в периоперационном периоде хирургического лечения катаракты является эффективным методом профилактики развития инфекционных послеоперационных осложнений как в клиническом, так и в экономическом аспекте.

Ключевые слова: фармакоэкономика, хирургия катаракты, антибактериальное сопровождение, эндофтальмит, фторхинолоны, левофлоксацин

Comparative pharmacoeconomic analysis and qualitative evaluation methods of antibiotic prophylaxis during cataract surgery

Eliseeva E.V.¹, Fedyashev G.A.^{1,2}, Shellenberg P.V.¹

¹ — Pacific State Medical university, Russian Federation, Vladivostok

² — Primorsky center of eye microsurgery, Russian Federation, Vladivostok

Abstract. *Purpose.* Comparative evaluation of the clinical and cost-effectiveness of perioperative antibiotic prophylaxis systemic fluoroquinolones cataract. *Methods.* A retrospective randomized trial of postoperative infectious complications after 9 314 cataract surgery performed by «small sections» technology from 2012 to 2014. Group 1 patients received 0,5% levofloxacin instillation (4 times a day for three days before surgery), 2nd group patients received additional systemic levofloxacin (oral, 500 mg / day). Relative risk (RR), relative risk reduction (RRR) and absolute risk reduction (ATS) complications, the number of patients needed to treat (NNT) were calculated. *Results.* In group of patients receiving antibiotic prophylaxis just as instillation fluoroquinolones, infection rates were 0,25%, while in the group where the patients received an additional fluoroquinolone systems but — 0,02%. RR 0,08, COP — 0,92 CAP — 0,23%, NNT — amounted to 423. The costs of systemic antimicrobial

prophylaxis exceeded the cost of a local antibiotic prophylaxis 1,8 times. At the same time the costs of treatment which developed endophthalmitis in 12 group 1 exceeded the value of systemic antibiotic prophylaxis and treatment of endophthalmitis after systemic use of levofloxacin. *Conclusions.* System use of fluoroquinolones in the perioperative period of cataract surgery is an effective method of preventing infectious tions of postoperative complications as clinical as the economic aspects.

Keywords: pharmacoconomics, cataract surgery, an antibacterial support, endophthalmitis, fluoroquinolones, levofloxacin

Автор, ответственный за переписку:

Федяшев Глеб Арнольдович — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе ООО «Приморский центр микрохирургии глаза», ассистент кафедры офтальмологии и оториноларингологии Тихоокеанского Государственного медицинского университета. Адрес: 690088, г. Владивосток, ул. Борисенко, 100–Е. Тел. раб. +7 (423) 246-60-90, 246-59-95, моб. +7 (924) 327-72-52. E-mail: fediashev@mail.ru

Введение

В настоящий момент уже проведено достаточное количество исследований, посвящённых частоте развития инфекционных осложнений и сравнению клинической эффективности применения различных схем антибиотикопрофилактики при проведении хирургического лечения катаракты [1–3]. Однако очень немногие зарубежные исследователи включили экономическую составляющую в оценку применения тех или иных схем антибиотикопрофилактики. В небольшом числе представленных к публикации работ сочетаются доказательства эффективности применения различных схем профилактического применения антибактериальных препаратов с анализом затрат на лечение эндофтальмита [1, 2, 4].

При проведении подобного типа исследований в хирургии, для выражения степени снижения риска возникновения неблагоприятных инфекционных исходов операции и эффективности проведения антибиотикопрофилактики, рассчитываются показатели: относительный риск (ОР), снижение относительного риска (СОР), снижение абсолютного риска (САР) и число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ) [1, 5].

Целью исследования явилось оценить клинико-экономическую эффективность проведения периоперационной антибиотикопрофилактики системными фторхинолонами при проведении факоэмульсификации катаракты.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное рандомизированное исследование частоты послеоперационных инфекционных осложнений развившихся после операций по поводу катаракты, проведённых по технологии «малых разрезов» на базе ООО «Приморский центр микрохирургии глаза» за период с 2012 по 2014 гг.

Все операции — 9 314 — проведены по единой технологии — ультразвуковой факоэмульсификации катаракты (ФЭК) через «чисто роговичный» тоннель, шириной 2,2 мм с использованием коаксиальной техники, двумя офтальмохирургами разных

отделений. Во всех случаях операция заканчивалась имплантацией гидрофобной интраокулярной линзы Acrysof® Single-Piece Natural, AcrySof® IQ, Acrysof® IQ Toric (Alcon, США). Перед проведением основных этапов операции кожа век и периорбитальной области обрабатывалась 10% раствором повидон-йода, полость конъюнктивы промывалась 5% повидон-йодом, контакт которого со слизистой составлял 2 мин.

Все прооперированные пациенты получали периоперационную антибиотикопрофилактику по двум схемам. Пациенты отделения 1 получали инстилляцию антибиотиков группы фторхинолонов (левофлоксацин 0,5%) по схеме — 4 раза в день в течение 3 дней до операции. Пациенты отделения 2 дополнительно к инстилляциям получали фторхинолоны системно — внутрь в дозе 500 мг/сутки.

Статистически достоверной разницы между двумя группами пациентов по полу, возрасту, степени зрелости катаракты не выявлено ($p > 0,05$).

Расчёт фармакоэкономической эффективности применения различных схем антибиотикопрофилактики проводился только с учётом прямых медицинских затрат на предотвращение и лечение осложнений, без учёта тяжести последствий развития осложнения для пациента. Информация о стоимости лекарственных препаратов, для проведения фармакоэкономического анализа получена в Интернет — системе «Фарминдекс» в один день. Стоимость лечения инфекционных осложнений, развившихся после проведения оперативного лечения катаракты, включающая стоимость оперативного лечения, расходных материалов и курса антибактериального лечения, взята из прейскуранта цен, принятого в ООО «Приморский центр микрохирургии глаза» в 2012 г.

Результаты исследования

Всего за период 2012—2014 гг. в обоих отделениях было выполнено 9 314 операций по поводу катаракты. За анализируемый промежуток времени службой контроля качества медицинской помощи ООО «Приморский центр микрохирургии глаза» выявлено 13 инфекционных осложнений послеоперационного периода. Таким образом, частота развития инфек-

ционных осложнений, потребовавших проведения дополнительных лечебных манипуляций (эндовитреальное хирургическое вмешательство, проведение местной и системной антибиотико- и противовоспалительной терапии, и других мероприятий, предписанных стандартами офтальмохирургии) в общей совокупности пациентов составила 0,14%, что не превышает средние мировые показатели [2, 6, 7].

В общей совокупности проведённых операций частота возникновения инфекционных осложнений в 2012 г. составила 1,6 случаев на 1 000 операций, в 2013 г. и 2014 г. она составила 1,3 и 1,2 случая на 1 000 операций соответственно.

При этом за три года, в группе пациентов, получающих антибиотикопрофилактику только в виде инстилляций фторхинолонов, показатель частоты развития инфекционных осложнений составил 0,25%, тогда как в отделении, где пациенты получали дополнительно фторхинолоны системно (внутри) соответственно 0,02% (табл. 3).

В 7 случаях инфекционное послеоперационное осложнение развилось в первые сутки после проведённого вмешательства, в остальных 6 — в течение первых трех—пяти дней после операции. Показатели остроты зрения при выявлении осложнения и на этапе клинического выздоровления представлена в табл. 1.

Таблица 1

Острота зрения с коррекцией у пациентов с эндофтальмитами

n=13	0,5	0,2	0,02	Неправильная светопроекция
При выявлении	—	1	8	4
При выписке	5	5	2	1

$$OR = \frac{\text{Исходы в основной группе (отделение 2)}}{\text{Исходы в контрольной группе (отделение 1)}} = \frac{0,02}{0,25} = 0,08$$

95% ДИ рассчитывался по Альтману (1991 г.) и составил от 0,0108 до 0,6393, $p = 0,0169$.

На следующем этапе исследования определялась степень снижения относительного риска (COP), которая демонстрирует эффективность проводимой антибиотикопрофилактики и показывает уменьшение риска развития осложнений в группе пациентов, принимающих фторхинолоны системно.

$$COP = \frac{\text{Исходы в контрольной группе (отделение 1)} - \text{Исходы в основной группе (отделение 2)}}{\text{Исходы в контрольной группе (отделение 1)}} = \frac{0,25 - 0,02}{0,25} = 0,92 \text{ или } 92\%$$

Снижение абсолютного риска (CAP) — показатель изменения частоты неблагоприятного исхода и терапевтической эффективности:

$$CAP = \text{Исходы в контрольной группе (отделение 1)} - \text{Исходы в основной группе (отделение 2)} = 0,25 - 0,02 = 0,23\%$$

ЧБНЛ (NNT — number needed to treat) — это число больных, которых надо лечить, чтобы предотвратить 1 неблагоприятный исход — величина, обратная CAP составила 422,827 (95% ДИ от 1 177,329 до 257,686).

При проведении микробиологического исследования аспирата из витреальной полости, взятого при проведении эндовитреального вмешательства возбудитель установлен в 11 случаях (табл. 2), идентификация возбудителя проводилась при помощи ПЦР-диагностики.

Таблица 2

Острота зрения с коррекцией при выявлении осложнений в зависимости от установленного возбудителя

n=13	0,5	0,2	0,02	Неправильная светопроекция
Coagulase (-) <i>Staphylococcus</i>	—	—	4	2
<i>S.aureus</i>	—	—	3	1
Gram (-)	—	1	—	—
Не определен			1	1

Для выражения степени снижения риска возникновения неблагоприятных инфекционных исходов операции и эффективности проведения антибиотикопрофилактики рассчитывались показатели: относительный риск (OR), снижение относительного риска (COP), снижение абсолютного риска (CAP) и число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ).

OR, который определялся путём сопоставления частоты возникших воспалительных реакций в отделении, где пациенты получали фторхинолоны системно (отделение 2) с частотой реакций у пациентов, получающих традиционную антибиотикопрофилактику в инстилляциях (отделение 1). OR показывает во сколько раз изменяется вероятность исхода операции и рассчитывается по формуле:

Таблица 3

Затраты на проведение антибактериальной профилактики и лечение осложнений у пациентов различных групп

Отделение	Число пациентов в группе	Количество инфекционных осложнений		Стоимость лечения осложнений, руб.	Стоимость антибиотико-профилактики, руб.		Итого, руб.*
		n	%		капли	системные	
Отделение 1	4 662	12	0,25	1 140 000	946 386	—	2 086 386
Отделение 2	4 652	1	0,02	95 000	944 356	790 840	1 830 196

В отделении, где пациенты получали фторхинолоны системно (отделение 2) затраты на проведение антибактериальной профилактики суммарно составили более 790 тыс. руб., что практически в два раза превышало затраты на антибиотикопрофилактику в отделении 1, однако затраты на лечение развившихся в послеоперационном периоде инфекционных осложнений, включающие проведение диагностического обследования, эндовитреальную операцию, введение антибиотиков в полость глаза и послеоперационную антибиотикотерапию, были в 12 раз ниже аналогичных затрат в отделении, где пациенты получали антибиотик только в инстилляциях (табл. 3).

Обсуждение

По данным отечественных и зарубежных авторов частота развития послеоперационных инфекционных осложнений после факоэмульсификации катаракты варьирует от 0,01 до 13%, при этом, частота возникновения послеоперационного эндофтальмита колеблется в пределах от 0,05 до 1,77% [2, 8–12], а частота увеитов достигает 13% [10]. В связи с этим, назначение антибактериальных препаратов в периоперационном периоде хирургического лечения катаракты является обязательным.

Очевидно, что от назначаемой антибиотикопрофилактики в данном случае ожидают снижения риска развития самых тяжёлых инфекционных осложнений, приводящих к полной потере зрения и глаза как органа (эндофтальмитов) и, как следствие, инвалидности.

Результаты мультицентрового многолетнего исследования, проведённого среди членов Европейской ассоциации катарактальных и рефракционных хирургов (ESCRS), опубликованные в 2010 г, показывают высокую клинико-экономическую эффективность, после применения внутрикамерной инъекции цефуроксима по окончании операции — в качестве антибиотикопрофилактики [2]. Кроме того, данная методика позволяет значительно снизить затраты на лечение развившихся эндофтальмитов [4].

В нашей стране данная технология практически не применяется — для внутрикамерного введения требуется приготовление раствора низкой концентрации, экс-темпо — из препаратов для парентерального введения средним медперсоналом. Несоблюдение технологии и концентрации эк-

стемпорального приготовления приводит к частым осложнениям со стороны роговицы (кератопатии, дистрофические изменения), а также TASS — синдрому (Toxic Anterior Segment Syndrome) [8]. Кроме этого, эффекты цефуроксима в отношении устранения бактерий зависят от времени, в течение которого уровни препарата превосходят минимальную ингибирующую концентрацию (minimum inhibitory concentration — MIC) [13].

Последние годы публикуются результаты исследований, в которых говорится об успешном системном применении фторхинолонов с целью проведения периоперационного сопровождения хирургии катаракты. *J.M.George и соавт.* [3], *M.Ishida M. с соавт.* [10], *H.Sakamoto* [13] показывают, что концентрация левофлоксацина в передней камере превышает концентрацию, необходимую для ингибирования жизнедеятельности грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (MIC) на 90% (MIC 90), до 12 ч после принятия препарата внутрь.

Результаты исследований рассматриваются авторами как основание применять данную схему введения препарата в качестве профилактики развития инфекционных осложнений периоперационного сопровождения хирургии катаракты [3, 10, 13, 14]. Однако исследований, отражающих клиническую и клинико-экономическую эффективность системного применения фторхинолонов в качестве антибиотикопрофилактики хирургического лечения катаракты не нашли.

Результаты проведённого исследования показали достаточно высокую эффективность системного применения левофлоксацина внутрь по 500 мг/сутки в течение короткого срока в качестве антибактериального периоперационного сопровождения хирургического лечения катаракты — частота развития инфекционных осложнений снизилась в 12,5 раз, об этом же говорит снижение относительного и абсолютного рисков.

Наиболее информативным параметром в плане определения показаний для использования того или другого метода антибиотикопрофилактики является индекс ЧБНЛ. Ответить на вопрос — какое значение данного индекса является показанием к назначению антибиотикопрофилактики — невозможно. ЧБНЛ изменяется в зависимости от снижения абсолютного риска развития осложнения (в нашем случае — эндофтальмита) на фоне проведения антибиотикопро-

филактики и её эффективности. В случае сравнения двух препаратов, при одинаковом уровне рисков развития осложнений, меньшее значение ЧБНЛ свидетельствует об большей эффективности препарата [5].

Для более редких осложнений (как в нашем случае) индекс ЧБНЛ будет всегда больше, чем для более частых. Значения ЧБНЛ, при которых целесообразно начать антибиотикопрофилактику, зависят от опасности возможных осложнений, которые могут развиться в отсутствии антибактериальной профилактики, величины затрат на купирование данных осложнений, осложнений самой профилактики, последствий осложнений для самих пациентов [5]. Однозначно, чем опаснее возможное после вмешательства осложнение, тем выше должно быть значение ЧБНЛ, при котором следует назначать ту или иную схему антибиотикопрофилактики.

При проведении нашего исследования ЧБНЛ равнялось 422,8, то есть для предотвращения одного случая эндофтальмита необходимо провести антибиотикопрофилактику у 422,8 пациентов. Такие высокие значения ЧБНЛ в данном случае связаны не только с низкой частотой развития эндофтальмита (0,02—0,25%), однако учитывая тяжесть исходов эндофтальмитов с печальными последствиями для пациентов после перенесённых осложнений (полная потеря зрения и/или потеря глаза) являются показанием для назначения антибактериальной профилактики в периоперационном периоде хирургического лечения катаракты.

Таким образом, затраты на проведение системной антибиотикопрофилактики левофлоксацином по 500 мг/сут у 422 пациентов для предотвращения 1 случая эндофтальмита составили 71 876 руб. Это меньше затрат на лечение 1 случая развившегося эндофтальмита (95 000 руб.), учитывая данный факт, проведение системной антибиотикопрофилактики экономически полностью оправдано, даже без учета дополнительных немедицинских затрат (увеличение длительности пребывания на больничном листе, доля непрямых затрат общества, недопоставленный валовый национальный продукт и т.д.).

Затраты на проведение антибиотикопрофилактики в отделении 2, где пациенты получали системно левофлоксацин превышали затраты на антибиотикопрофилактику в отделение 1 в 1,8 раза. Но при этом затраты на лечение 12 развившихся эндофтальмитов в отделении, где пациенты получали антибиотик в инстилляциях, превышали стоимость системной антибиотикопрофилактики и лечения 1 эндофтальмита в отделении, где пациенты дополнительно получали левофлоксацин системно (табл. 2).

Таким образом, исходя из результатов исследования можно сделать выводы о том, что системное применение фторхинолонов в периоперационном периоде хирургического лечения катаракты является эффективным методом профилактики развития инфекционных послеоперационных осложнений как в клиническом так и в экономическом аспекте.

Литература

1. Бандурова Е.А., Шуматов В.Б., Елисеева Е.В. Локальный микробиологический мониторинг и антибиотикорезистентность основных патогенов у пациентов с хирургической патологией в отделении интенсивной терапии // Тихоокеанский медицинский журнал. 2012; 3: 25—29.
2. ESCRS Guidelines for Prevention and Treatment of Endophthalmitis Following Cataract Surgery: Data, Dilemmas and Conclusions 2013/ Editors: Barry P., Cordovés L., Gardner S. ESCRS. 2013. 45.
3. George J.M., Fiscella R., Blair M., Rodvold K., Ulanski L., Stokes J. et al. Aqueous and vitreous penetration of linezolid and levofloxacin after oral administration // J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2010; 26: 6: 579—586.
4. Sharifi E., Porco T.C., Naseri A. Cost-effectiveness analysis of intracameral cefuroxime use for prophylaxis of endophthalmitis after cataract surgery // Ophthalmology. 2009; 116: 10: 1887—1896.
5. Власов В.В. Эпидемиология: Учеб. пособие для вузов. М.: ГЭОТАР-Мед, 2004; 464.
6. Braga-Mele R., Chang D.F., Henderson B.A., Mamalis N., Talley-Rostov A., Vasavada A. Intracameral antibiotics: Safety, efficacy, and preparation // J Cataract Refract Surg. 2014; 40: 12: 2134—2142.
7. Vaziri K., Schwartz S.G., Kishor K., Flynn H. W. Endophthalmitis: state of the art // Clin. Ophthalmol. 2015; 9: 95—108.
8. Barry P. Adoption of intracameral antibiotic prophylaxis of endophthalmitis following cataract surgery: update on the ESCRS endophthalmitis Study // J. Cataract Refract Surg. 2014; 40: 1: 138—142.
9. Gower E.W., Keay L.J., Stare D.E., Arora P., Cassard S.D., Behrens A. et al. Characteristics of Endophthalmitis after Cataract Surgery in the United States Medicare Population // Ophthalmology. 2015; 122: 8: 1625—1632.
10. Ishida M., Kataoka T., Niwa K., Iwaki M., Zako M. J. Efficient penetration into aqueous humor by administration of oral and topical levofloxacin // Ocul. Pharmacol. Ther. 2011; 27: 3: 247—250.
11. Kessel L., Flesner P., Andresen J., Erngaard D., Tendal B., Hjortdal J. Antibiotic prevention of postcataract endophthalmitis: a systematic review and meta-analysis // Acta Ophthalmol. 2015; 93: 4: 303—317.
12. Matsuura K., Mori T., Miyamoto T., Suto C., Saeki Y., Tanaka S. et al. Survey of Japanese ophthalmic surgeons regarding perioperative disinfection and antibiotic prophylaxis in cataract surgery // Clin. Ophthalmol. 2014; 29: 8: 2013—2018.
13. Sakamoto H., Sakamoto M., Hata Y., Kubota T., Ishibashi T. Aqueous and vitreous penetration of levofloxacin after topical and/or oral administration // Eur. J. Ophthalmol. 2007; 17: 3: 372—376.
14. Rudnisky C.J., Wan D., Weis E. Antibiotic choice for the prophylaxis of post-cataract extraction endophthalmitis // Ophthalmology. 2014; 121: 4: 835—841.