

# МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПОТРЕБНОСТИ В АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТАХ У ПАЦИЕНТОВ С ПАНКРЕОНЕКРОЗОМ

Д.Х. Шакирова<sup>1</sup>, доктор фармацевтических наук, профессор,  
Д.М. Красильников<sup>1</sup>, доктор медицинских наук, профессор,  
М.Р. Сафиуллин<sup>1\*</sup>, Е.Ю. Логинова<sup>1</sup>, Я.В. Грибова<sup>2</sup>, Г.Х. Гарифуллина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет;

Российская Федерация, 420012, Казань, ул. Бутлерова, д. 49;

<sup>2</sup>Республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан;  
Российская Федерация, 420064, Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 138

**Введение.** Для определения потребности в антибактериальных препаратах у пациентов с панкреонекрозом необходим учет социально-экономических, медико-демографических, санитарно-эпидемиологических факторов, влияющих на потребление ими лекарственных препаратов.

**Цель исследования** – определение прогноза потребности в антибактериальных препаратах для лечения в условиях стационара пациентов с панкреонекрозом.

**Материал и методы.** В работе были использованы метод многофакторного математического моделирования, заочно-очное анкетирование, контент-анализ историй болезни пациентов с панкреонекрозом.

**Результат.** Рассчитаны математические модели, позволившие составить краткосрочный прогноз потребности в антибактериальных препаратах для лечения больных панкреонекрозом в отделении абдоминальной хирургии ГАУЗ Республиканской клинической больницы Минздрава Республики Татарстан – РКБ МЗ РТ.

**Заключение.** Математическое многофакторное моделирование прогноза потребности в гентамицине, сульперазоне, тиенаме и цефотаксиме оказалось невозможным, что объясняется ярко выраженным, неравномерным стохастическим характером их потребления.

**Ключевые слова:** антибактериальные препараты, прогноз потребности, математическое моделирование, панкреонекроз.

\*E-mail: Safiullin2@gmail.com

## ВВЕДЕНИЕ

Панкреонекроз – тяжелейшая форма деструктивного панкреатита, которая характеризуется некрозом ткани поджелудочной железы (ПЖ), возникновением флегмоны забрюшинной клетчатки и формированием абсцессов. Этим обусловлена необходимость выполнения оперативного вмешательства, сочетающегося с интенсивной консервативной терапией, составная часть которой – применение антибактериальных препаратов (АБП). При этом лечение проводится только в условиях стационара [2]. Исхода из нерешенных проблем в комплексной терапии тяжелых форм острого панкреатита, дороговизны АБП и дефицита бюджетных средств, выделяемых на лечение стационарных больных, вопросы о рациональном применении АБП приобретают все большее значение. Тем более что в структуре заболеваемости при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости острый панкреатит занимает ведущую позицию (Werner J. et al, 2005., Bradley E.L. et al., 1999). У боль-

шинства пациентов с панкреонекрозом возникают ранние послеоперационные осложнения, приводящие к летальным исходам в 86% наблюдений.

Основой комплексного лечения пациентов с панкреонекрозом являются антибиотики, которые подавляют рост возбудителя и обеспечивают снижение интоксикации. Эффективность АБТ зависит от ранней диагностики заболевания и его осложнений, своевременного лечения, рациональности выбора лекарственных препаратов (ЛП), подбора оптимальных суточной и курсовой доз [6]. Вместе с тем гемопанкреатический барьер для некоторых антибиотиков является препятствием для проникновения в ткань ПЖ. Антибиотики с высокой липофильностью хорошо проникают и концентрируются в ПЖ. Наиболее активно воздействуют на ткань ПЖ карбапенемы и хинолоны, менее эффективно аминогликозиды. Использование антибиотиков, активных в отношении патогенной кишечной микрофлоры и обладающих высокой способностью проникать в ткань ПЖ, является обоснованным подходом к эмпирической АБТ при панкреонекрозе [7].

Цель современных исследований по оптимизации лекарственного обеспечения стационарных больных – создание рациональных схем по использованию выделяемых финансовых ресурсов [1, 3]. Виды и объемы медицинской помощи, предполагаемые программой государственных гарантий обеспечения граждан бесплатной медицинской помощью, превышают финансовые возможности бюджета и средств обязательного медицинского страхования. Экономия бюджетных средств, выделяемых на лекарственное обеспечение стационарных больных, может быть достигнута с помощью научно обоснованных подходов к прогнозированию потребности в антибактериальных препаратах. Для определения такой потребности у пациентов с панкреонекрозом необходим учет социально-экономических, медико-демографических, санитарно-эпидемиологических факторов, влияющих на потребление ими лекарственных препаратов (ЛП).

Цель исследования – определение прогноза потребности в АБП для лечения в условиях стационара пациентов с панкреонекрозом.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для построения моделей потребности АБП применялся метод многофакторного математического моделирования с использованием корреляционно-регрессионного анализа. Данный метод позволяет учесть степень влияния каждого фактора на процесс потребления конкретного препарата.

В форме заочно-очного анкетирования на начальном этапе исследований был проведен метод экспертных оценок, в ходе которого определены факторы, влияющие на потребности в АБП у пациентов с панкреонекрозом в условиях стационара.

На основании контент-анализа историй болезни пациентов с панкреонекрозом, находившихся на лечении в отделении абдоминальной хирургии РКБ МЗ РТ были отобраны 14 международных непатентованных наименований АБП, применяемые для лечения в условиях стационара. Необходимо отметить, что хирургическое лечение большинства пациентов с панкреонекрозом в Республике Татарстан до недавнего времени проводилось в ГАУЗ «РКБ МЗ РТ». Потребности в анализируемых препаратах были зашифрованы и обозначены как «Y» [4, 5]. Факторы, влияющие на потребность в анализируемых препаратах, отобранные методом экспертной оценки, были обозначены как «X».

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам экспертной оценки потребность в АБП в отделении абдоминальной хирургии РКБ (9,89) находится в прямой пропорциональной зависимости от числа пациентов с диагнозом панкреонекроз.

Рассчитанные коэффициенты корреляции ( $r$ ) между факторами и потребностью в АБП изменялись в пределах 0,077–0,910 (по модулю), что свидетельствует о наличии как сильной, так и слабой степени взаимосвязи между факторами (X) и потребностью в конкретном АБП (Y). Для дальнейшего исследования были отобраны коэффициенты корреляции, отражающие сильную взаимосвязь между уровнями потребления ЛП и факторами, влияющими на них ( $|r| > 0,8$ ). Все факторы с высокими значениями коэффициентов корреляции с потребностью в АБП оказались достоверными и использовались в дальнейших расчетах (табл.1).

По результатам корреляционно-регрессионного анализа установлена прямая корреляция между потребностью в гентамицине (Y4) и числом госпитализированных больных с диагнозом панкреонекроз в отделение абдоминальной хирургии РКБ (X1) ( $r = 0,816$ ), что обусловлено наибольшей доступностью данного антибиотика, так как стоимость гентамицина ниже всех остальных АБП, назначаемых больным деструктивным панкреатитом.

Отрицательный коэффициент в корреляции количества операций, проведенных пациентам с диагнозом панкреонекроз в отделении абдоминальной хирургии РКБ (X4) и потребностью в амикацине (Y1) ( $r = -0,871$ ), вероятно, связан с тем, что активное назначение данного АБП способствует положительной динамике в лечении. Соответственно снижается необходимость в повторных операциях, так как при назначении амикацина значительно реже выявляются устойчивые штаммы возбудителей, и препарат обладает относительно малой токсичностью по сравнению с другими АБП.

Количество появившихся на рынке новых антибиотиков (X5) имеет прямую корреляцию с ципрофлоксацином (Y14). Объем финансирования по статье «Медикаменты» РКБ (X6) оказался значительным для потребности в сульперазоне (Y7), тиенаме (Y8) и ципрофлоксацине (Y14); коэффициенты корреляции 0,875; 0,833; и 0,848 соответственно. Это явилось следствием предпочтительного закупа более дорогих антибактериальных препаратов при росте финансирования.

Объем закупок АБП в отделении абдоминальной хирургии РКБ (X7) имеет значительную взаимосвязь с потребностью в ЛС широкого спектра действия: сульперазоне (Y7) (0,892), тиенаме (Y8) (0,864), цефтазидиме (Y12) (0,839), ципрофлоксацине (Y14) (0,836).

Показатель числа госпитализированных больных с острым панкреатитом в РТ (X8) оказывает разнонаправленное влияние на потребность в АБП. В случае применения метронидазола (Y6) коэффициент корреляции равен 0,869, так как метронидазол назначают при любой схеме лечения. Для цефо-

таксима (Y11) корреляция оказалась отрицательной ( $r=-0,829$ ). Отрицательный коэффициент корреляции показателя летальных исходов при остром деструктивном панкреатите в Республике Татарстан (X9) с потребностью в ципрофлоксацине (Y14) ( $r=-0,816$ ), вероятно, связан с тем, что активное назначение данного АБП ведет к выздоровлению пациентов и, соответственно, снижению уровня летальности. Потребность в амикацине (Y1) коррелирует с инфляцией ( $r=0,910$ ) и в связи с тем, что, несмотря на рост цен, препарат для лечения больных ДП на стационарном уровне остается востребованным. Кроме того, важные факторы – доступная цена и сравнительно высокая чувствительность больных к препарату по сравнению с другими «недорогими» АБП.

Между показателями уровня инфляции фактической (X11) и индекса потребительских цен (X12) установлена прямая корреляция с потребностью в

цефотаксима (Y11) ( $r=0,822$ ,  $r=0,862$ ), что также обусловлено относительно низкой для антибиотиков стоимостью и достаточно высокой чувствительностью. Необходимо отметить, что данные критерии – определяющие при выборе АБП для закупок за счет государства.

Таким образом, установлена значительная корреляция между потребностью в различных АБП и числом госпитализированных больных с диагнозом панкреонекроз в отделении абдоминальной хирургии РКБ и количеством проведенных операций, появлением на рынке новых антибиотиков, объемом финансирования по статье «Медикаменты» РКБ, объемом закупок антибиотиков, числом пролеченных больных с острым панкреатитом в Республике и летальностью, фактическим уровнем инфляции, индексом потребительских цен.

На основе полученных коэффициентов были построены модели потребности в АБП (табл.1).

Таблица 1

**МНОГОФАКТОРНЫЕ МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ПОТРЕБНОСТИ В АБП И ОЦЕНКА ИХ ДОСТОВЕРНОСТИ**

АБП	Модель	Фишер (F)	
		табл.	эмпир.
Амикацин, фл. 1,0	$Y1=-1,45788072330492 \cdot X4+8864,24149365384 \cdot X10+-214,755386399634$	5,05	1,21
Гентамицин, фл. 0,24	$Y4=1,11831244267808 \cdot X1+-94,8101498012841$	5,05	1,5
Метронидазол, 0,005/мл 100 мл	$Y6=0,511122525706055 \cdot X8+-1045,30296930751$	5,05	1,32
Сульперазон, фл. 2,0	$Y7=-5,10848593085584E-06 \cdot X6+0,134169026444077 \cdot X7+-1357,98909266037$	5,05	1,25
Тиенам, фл. 1,0 (500 мг + 500 мг)	$Y8=-6,48594521560651E-06 \cdot X6+0,0796237638676554 \cdot X7+-808,645790379306$	5,05	1,31
Цефотаксим, фл 1,0	$Y11=-0,402138921163964 \cdot X8+27807,3553532888 \cdot X11+-20830,9589319047 \cdot X12+1744,59838716424$	5,05	1,18
Цефтазидим, фл. 2,0	$Y12=0,0182298189263109 \cdot X7+-126,906090231628$	5,05	1,42
Ципрофлоксацин, фл. 0,2	$Y14=-15,9919343961024 \cdot X5+-7,5436067919267E-06 \cdot X6+0,240741475813084 \cdot X7+-10,5775717509196 \cdot X9+6953,48212852313$	5,05	1,32

Таблица 2

**ПРОГНОЗ ПОТРЕБНОСТИ В АБП, РАССЧИТАННЫЙ С ПОМОЩЬЮ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ**

Наименование ЛП	Фактическое потребление за 2014 г.	Прогноз потребности в ЛП, рассчитанный с помощью математических моделей за 2014 г.	Расхождение, %	Прогноз потребности в ЛП, рассчитанный с помощью математических моделей за 2015 г.	Прогноз потребности в ЛП, рассчитанный с помощью математических моделей за 2016 г.
Амикацин, фл. 1,0	60	58	3,33	56	50
Гентамицин, фл. 0,24	0	41	4100	—	—
Метронидазол, 0,005/мл100 мл	1300	1334	0,30	1530	1470
Сульперазон, фл. 2,0	308	228	25,97	—	—
Тиенам, фл. 1,0 (500 мг+500 мг)	98	56	42,85	—	—
Цефотаксим, фл. 1,0	1190	915	23,10	—	—
Цефтазидим, фл. 2,0	103	104	0,97	74	56
Ципрофлоксацин, фл. 0,2	992	1118	12,70	1407	860

По результатам проведенного корреляционно-регрессионного анализа рассчитаны математические модели, на основе которых составлен краткосрочный прогноз потребности в АБП для больных панкреонекрозом отделения абдоминальной хирургии РКБ МЗ РТ (табл. 2).

Краткосрочный прогноз потребности, который близок к фактическому потреблению, составлен только для 4 препаратов: амикацина, метронидазола, цефтазидима и ципрофлоксацина. Установленное расхождение между фактическим потреблением препаратов и рассчитанным прогнозом потребности для некоторых из них в АБП оказалось неприемлемым.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, математическое многофакторное моделирование прогноза потребности в гентамицине, сульперазоне, тиенаме и цефотаксиме оказалось невозможным, что объясняется ярко выраженным, неравномерным стохастическим характером их потребления.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Багирова В.Л., Сатаева Л.Г. Влияние реформирования системы здравоохранения Республики Казахстан на заболеваемость социально значимыми заболеваниями и качество их лекарственного обеспечения. Проблемы социальной медицины и управления здравоохранением, 2007; 9: 18–23.
2. Гостищев В.К., Глушко В.А. Панкреонекроз и его осложнения, основные принципы хирургической тактики. Хирургия, 2003; 3: 50–4.
3. Захарова Е.В. Система управления обеспечения качества медицинской помощи на региональном уровне. Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития, 2006; 1: 41–3.
4. Зубов Н.Н., Умаров С.З., Бунин С.А. Математические методы и модели в фармацевтической науке и практике: руководство для провизоров и руководителей фармацевтических предприятий (организаций). СПб.: Издательство Политехнического университета, 2008; 249.
5. Сафронова Т.А., Кобзарь Л.В. Многофакторное моделирование потребления антидиабетических препаратов. Фармация, 1984; 3: 6–8.
6. Чернов В.Н., Велик Б.М., Толстов И.Е., Мареев Д.В. Абдоминальный сепсис панкреатогенной этиологии: особенности развития и принципы лечения. Сборник материалов Российской научно-практической конференции: «Актуальные вопросы неотложной хирургии (острый панкреатит, гнойно-септические осложнения острого панкреатита)». Ставрополь, 2006; 119–21.
7. Шалимов А.А., Лифшиц Ю.З., Кричевский В.В., Кожара С.П. Модифицированная тактика лечения больных с некротическим панкреатитом. Клиническая хирургия, 1994; 11: 3–6.

Поступила 28 декабря 2016 г.

## MATHEMATICAL MODELING THE NEEDS FOR ANTIBIOTICS IN PATIENTS WITH PANCREATIC NECROSIS Professor D.Kh. Shakirova<sup>1</sup>, PhD; Professor D.M. Krasilnikov<sup>1</sup>, MD; M.R. Safiullin<sup>1</sup>; E.Yu. Loginova<sup>1</sup>; Ya.V. Gribova<sup>2</sup>; G.Kh. Garifullina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan 420012, Russian Federation;

<sup>2</sup>Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 138, Orenburgsky Road, Kazan 420064, Russian Federation

### SUMMARY

**Introduction.** To determine the need for antibiotics in patients with pancreatic necrosis, it is necessary to take into consideration the socio-economic, medical, demographic, and sanitary-and-epidemiological factors that influence the use of drugs in this patient group.

**Objective:** to determine the prediction of needs for antibiotics to treat inpatients with pancreatic necrosis.

**Material and methods.** The investigation used a multivariate mathematical modeling technique, online and face-to-face interview surveys, content analysis of case histories from patients with pancreatic necrosis.

**Results.** Mathematical models were calculated, which allowed a short-term prediction of the need for antibacterial drugs to treat patients with necrotizing pancreatitis at the Department of Abdominal Surgery, Republic Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan.

**Conclusion.** Multivariate mathematical modeling to predict the need for gentamicin, sulperason, tienam, and cefotaxime proved impossible, as explained by the pronounced, irregular stochastic nature of their use.

**Key words:** antibiotics; prediction of needs; mathematical modeling; pancreatic necrosis.

### REFERENCES

1. Bagirova V.L., Sataeva L.G. The Impact of reforming the health care system of the Republic of Kazakhstan on the incidence of socially significant diseases and the quality of drug supply. Problemy social'noj mediciny i upravleniya zdavoohraneniem, 2007; 9: 18–23 (in Russian).
2. Gostishchev V.K., Glushko V.A. Necrotizing pancreatitis and its complications, basic principles of surgical tactics. Hirurgiya, 2003; 3: 50–4 (in Russian).
3. Zakharova E.V. Control System ensure the quality of care at the regional level. Menedzhment kachestva v sfere zdavoohraneniya i social'nogo razvitiya, 2006; 1: 41–3 (in Russian).
4. Zubov N.N., Umarov S.Z., Bunin S.A. Mathematical models and methods in pharmaceutical science and practice: a guide for pharmacists and managers of pharmaceutical enterprises (organizations). SPb.: Publishing house of Polytechnic. University press, 2008; 249 (in Russian).
5. Safronova T.A., Kobzar V.L. Multifactorial modeling of the consumption of antidiabetic drugs. Farmatsiya, 1984; 3: 6–8 (in Russian).
6. Chernov V.N., Velik B.M., Tolstov I.E., Mareev D.V. Abdominal pancreatogenic sepsis etiology: peculiarities and principles of treatment. Actual problems of emergency surgery (acute pancreatitis, purulent-septic complications of acute pancreatitis) Materials of Russian scientific-practical conference. Stavropol, 2006; 119–21 (in Russian).
7. Shalimov A.A., Lifschitz Y.Z., Krichevsky V.V., Kozhara S.P. Modified tactics of treatment of patients with necrotizing pancreatitis. Klinicheskaya hirurgiya, 1994; 11: 3–6 (in Russian).