

Inese Sviestiņa

ANTIBAKTERIĀLO LĪDZEKĻU PATĒRIŅA
SALĪDZINOŠA ANALĪZE BĒRNIEM
STACIONĀRĀ BIEŽĀKO ĶIRURĢISKO
SLIMĪBU GADĪJUMOS

Promocijas darbs
farmācijas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – klīniskā farmācija

Darba zinātniskais vadītājs:

Dr. med. asociētais profesors **Dzintars Mozgis**



IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ



Promocijas darbs veikts ar ESF projekta No. 2009/0147/1DP/1.1.2.1.2/09/IPIA/VIAA/009
“Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei
Rīgas Stradiņa universitātē” atbalstu

Rīga, 2015

ANOTĀCIJA

Pareiza antibakteriālo līdzekļu lietošana ir būtiska, ņemot vērā arvien pieaugošo mikroorganismu rezistenci, kas ir jau kļuvusi par nozīmīgu veselības aprūpes problēmu. Lai gan antibiotikas (AB) ir vienas no biežāk ordinētām zālēm bērniem, šajā pacientu grupā AB patēriņa pētījumi veikti mazāk nekā pieaugušajiem. AB lietošana ķirurģisko slimību profilaksē un ārstēšanā bērniem ir joma, kas nav pietiekami pētīta ne pasaulē, ne Latvijā. Pētījumos, kas veikti ārpus Latvijas, konstatēts, ka AB izmantošana ķirurģiskai profilaksei nav bijusi saskaņā ar vadlīnijām un rekomendācijām daudzās bērniem veiktās operācijās. Kā problēmas minamas arī AB nekondicionāla lietošana un AB devu kļūdas, jo īpaši bērniem līdz 12 gadu vecumam. Šī darba mērķis bija, izpētīt AB patēriņa kopējās tendences VSIA “Bērnu klīniskā universitātes slimnīca” (BKUS) un raksturot AB lietošanu bērniem stacionārā biežāko ķirurģisko slimību (akūts apendicīts, mezadenīts, kā arī augšējo un apakšējo ekstremitāšu lūzumi) profilaksē un ārstēšanā BKUS Bērnu ķirurģijas klīnikā.

AB patēriņa tendences BKUS tika pētītas, izmantojot definētās diennakts devas metodi par laika posmu no 2006.–2013. gadam un sešus punkta prevalences pētījumus (PPP), kas tika veikti 2011., 2012. un 2013. gada maijā un novembrī. AB lietošana biežāko ķirurģisko slimību profilaksē un ārstēšanā tika analizēta pacientiem, kuri bija stacionēti BKUS laikā no 2011. gada 1. janvāra līdz 2013. gada 31. decembrim un no 2001. gada 1. janvāra līdz 2003. gada 31. decembrim. AB devas un nekondicionāla lietošana tika analizēta Bērnu ķirurģijas klīnikas pacientiem biežāk lietotām AB. Pētījumā tika iekļauti 520 pacienti 2011.–2013. gadā un 773 pacienti 2001.–2003. gadā ar akūta apendicīta diagnozi, 181 pacients 2011.–2013. gadā un 399 pacienti 2001.–2003. gadā ar mezadenīta diagnozi, kā arī 2186 pacienti 2011.–2013. gadā un 2050 pacienti 2001.–2003. gadā ar augšējo un apakšējo ekstremitāšu lūzumiem. Pētījuma rezultāti atklāja, ka BKUS ir mainījies biežāk ordinēto AB spektrs, jo ir samazinājies penicilīna grupas AB patēriņš, bet palielinājies augsta riska AB (3. paaudzes cefalosporīnu un jo īpaši ceftriaksona) patēriņš, kas var veicināt antimikrobās rezistences attīstību. Salīdzinot 2011.–2013. gadu ar 2001.–2003. gadu, tika konstatēts joprojām liels nesavlaicīgi veiktās profilakses gadījumu skaits, kā arī tas, ka AB ķirurģiskai profilaksei tika lietotas ilgāk nekā ieteikts starptautiskās vadlīnijās (pacientiem ar akūta apendicīta diagnozi). Joprojām bija liels to operāciju skaits, kurās pacienti nesaņēma AB profilaksi, lai gan tā būtu bijusi nepieciešama (gan pacientiem ar akūta apendicīta diagnozi, gan augšējo un apakšējo ekstremitāšu lūzumiem). AB devas bija biežāk nepareizas pacientiem līdz 12 gadu vecumam, kā arī bija liels to gadījumu skaits, kad medicīniskajā dokumentācijā nebija norādīts AB ordinēšanas iemesls, kas biežāk tika novērots pacientiem ar akūta

apendicīta un mezadenīta diagnozi. Savukārt AB nekondicionāla lietošana tika konstatēta gan pacientiem ar akūta apendicīta un mezadenīta diagnozēm, gan augšējo un apakšējo ekstremitāšu lūzumiem.

Līdz šim Latvijā nav veikta atsevišķa AB patēriņa analīze hospitalizētiem pediatriskiem pacientiem (PPP dati ir analizēti kopā ar pieaugušo datiem), kā arī nav analizēta AB lietošana ķirurģiskajā profilaksē un ārstēšanā bērniem biežāko ķirurģisko saslimšanu gadījumos. Pētījuma rezultāti liecina, ka ir nepieciešamas izmaiņas AB lietošanas politikā BKUS. Šī pētījuma laikā iegūtās atziņas var palīdzēt uzlabot AB lietošanu gan BKUS, gan arī citās Latvijas slimnīcās, kurās ir pediatriskā profila nodaļas.

SUMMARY

There has been a lot of discussions about the rational use of antibiotics (AB) because if they are used incorrectly it is possible for them to become a risk factor for developing resistant bacteria. Also, in this case they could cause extra costs for both hospitals and patients. Although AB are among the most common medicines given to children there are not enough researches completed, which would focus on this particular patient group. There is an urgent need to change the prescribing practice for children in general and surgical prophylaxis in particular by improving antimicrobial stewardship and identification of the factors, which have the biggest influence on antimicrobial prescribing. Off-label use of AB in children and adolescents is common, as well as dosage errors – especially in children under 12 years of age. The study “Comparative analysis of antibiotic consumption among hospitalized children in mostly common surgical cases” focuses on analyzing paediatric AB prescribing patterns at the University Childrens’ Hospital (UCH) in general and the use of AB in mostly common surgical diseases (acute appendicitis, mesadenitis and injuries of upper and lower extremities) at the Paediatric Surgery Clinic of the UCH in particular.

AB consumption tendencies were analysed by using defined daily dosage method in reference of 2006–2013 and six point prevalence surveys (PPS) which were completed in May and November of 2011, 2012 and 2013. The use of AB in mostly common surgical diseases was analysed in patients hospitalized in 2011–2013 and 2001–2003. AB dosages and off-label use of AB were analyzed for most commonly used AB at the Paediatric Surgery Clinic. This study included analysis of a total of 520 patients in 2011–2013 and 773 patients in 2001–2003 with acute appendicitis, 181 patient 2011–2013 and 399 patients in 2001–2003 with mesadenitis and 2186 patients in 2011–2013 and 2050 patients in 2001–2003 with injuries of upper and lower extremities. The study results showed that the spectrum of most frequently used AB had changed. The use of penicillins had decreased, but the use of high risk AB, such as 3rd generation cephalosporins in general and ceftriaxone in particular, had increased. The frequent use of these high risk AB can result in the increase of resistant bacterial strains. In 2011–2013 there were more cases with incorrect surgical prophylaxis (too early or too late, and AB were also used for the longer period of time than it is recommended by the guidelines and recommendations) in patients with acute appendicitis than it was in 2001–2003. There were also many surgeries where patients did not receive prophylaxis, although it was recommended by the guidelines (both patients with acute appendicitis and patients with injuries of upper and lower extremities). AB doses were indicated as incorrect more often in patients under 12 years of age. There were many cases when the reason on the

AB use was not written in medical records. It was found more often in patients with acute appendicitis and mesadenitis. The off-label use of AB was observed in all surgical patient groups, which were included in this study (with acute appendicitis, mesadenitis and injuries of upper and lower extremities).

Until now in Latvia AB consumption in hospitalized children was never analyzed separately from the data related to the adults. The same situation was with AB use in surgical prophylaxis and treatment of hospitalized children in most common surgical cases. This study emphasizes the need for improvement of the AB use in the UCH. The data presented here can be used to improve AB usage both in the UCH and paediatric wards in other Latvian hospitals.

SATURS

Darbā lietotie saīsinājumi	8
Ievads.....	12
Darba mērķis.....	15
Darba uzdevumi.....	15
Darba hipotēzes	15
Darba aktualitāte.....	15
Darba zinātniskā novitāte	16
1. Literatūras apskats	17
1.1. Antibakteriālo līdzekļu patēriņa pētīšana.....	17
1.1.1. Antibakteriālo līdzekļu patēriņa pētīšanas nepieciešamība, tās pirmsākumi un pieejamības ietekme uz patēriņu	17
1.1.2. Antibiotiku patēriņa raksturojums Latvijā	19
1.1.3. Antibiotiku patēriņa pētīšanas iespējas slimnīcās	21
1.1.4. Situācija bērnu populācijā	28
1.2. Ķirurģiskā profilakse	30
1.2.1. Ķirurģiskā profilakse.....	33
1.2.2. Antibiotiku izvēles vispārīgie principi	33
1.2.3. Racionālas antibiotiku lietošanas veicināšana slimnīcā.....	35
1.3. Apendicīts: izplatība un biežums, etioloģija, vēsturiskā izpratne, ķirurģiskā profilakse un ārstēšanas iespējas.....	38
1.3.1. Akūta apendicīta izplatība un biežums	38
1.3.2. Akūta apendicīta etioloģija	40
1.3.3. Vēsturiskā izpratne par apendicītu	41
1.3.4. Nekomplicēta apendicīta ārstēšanas iespējas	44
1.3.5. Perforējuša apendicīta ārstēšanas iespējas	46
1.3.6. Antibiotiku profilakse	48
1.4. Mezadenīts: etioloģija, izplatība un biežums, un ārstēšanas iespējas.....	49
1.4.1. Mezadenīta etioloģija	49
1.4.2. Situācija Latvijā	51
1.4.3. Mezadenīta ārstēšana	53
1.5. Augšējo un apakšējo ekstremitāšu lūzumi: izplatība, biežums un ķirurģiskā profilakse.....	53
1.5.1. Situācija Latvijā	53
1.5.2. Antibiotiku profilakse augšējo un apakšējo ekstremitāšu lūzumu gadījumos	56
1.6. Zāles bērniem.....	58
1.6.1. Zāļu devu informācijas avoti.....	58
1.6.2. Antibiotiku devu aprēķināšana bērniem.....	53
1.6.3. Zāļu nekondicionāla (<i>off-label</i>) lietošana.....	66
2. Darba metodes	69
2.1. Pētījuma izpildīšanas vieta.....	69
2.2. Antibiotiku patēriņa analīze VSIA “Bērnu klīniskā universitātes slimnīca”	69
2.2.1. Punkta prevalences pētījums	69
2.2.2. Antibiotiku patēriņa analīze pēc definētās diennakts devas metodes	72
2.2.3. Antibiotiku patēriņa procentuālā analīze	73
2.3. Ķirurģiskās profilakses un ārstēšanas analīze biežāko ķirurģisko saslimšanu gadījumos	73
2.3.1. Pacientu atlase	73
2.3.2. Ķirurģiskās profilakses izvērtēšana.....	74
2.3.3. Ķirurģiskiem pacientiem ordinēto antibiotiku devu izvērtēšana	75

2.3.4. Antibiotiku nekondicionālas lietošanas analīze	76
2.4. Datu statistiskā apstrāde.....	76
3. Rezultāti.....	77
3.1. Prevalences pētījumu rezultāti	77
3.1.1. Prevalences pētījumu rezultāti VSIA “Bērnu klīniskā universitātes slimnīca”	77
3.1.2. Antibiotiku patēriņš bērniem Latvijas slimnīcās	84
3.2. Antibiotiku patēriņš pēc definētās diennakts devas metodes.....	87
3.2.1. Antibiotiku patēriņš slimnīcā	87
3.2.2. Antibiotiku patēriņš slimnīcas nodaļās	96
3.2.3. Antibiotiku patēriņš Bērnu ķirurģijas klīnikā	97
3.3. Antibiotiku patēriņa procentuālā analīze	101
3.4. Akūts apendicīts: pacientu raksturojums un antibiotiku lietošanas analīze.....	103
3.4.1. Pacientu, veikto operāciju raksturojums un ķirurģiskās profilakses un ārstēšanas analīze	103
3.4.2. Ķirurģiskai profilaksei biežāk lietoto antibiotiku devu analīze	112
3.4.3. Antibiotiku nekondicionāla lietošana.....	118
3.5. Mezadenīts: pacientu raksturojums un antibiotiku lietošanas analīze	121
3.5.1. Pacientu raksturojums un veiktās ārstēšanas analīze	121
3.5.2. Mezadenīta ārstēšanā biežāk lietoto antibiotiku devu analīze	125
3.5.3. Antibiotiku nekondicionāla lietošana.....	129
3.6. Augšējo un apakšējo ekstremitāšu lūzumi: pacientu raksturojums un antibiotiku lietošanas analīze	130
3.6.1. Pacientu, veikto operāciju raksturojums un ķirurģiskās profilakses analīze.....	130
3.6.2. Ķirurģiskai profilaksei biežāk lietoto antibiotiku devu analīze	137
3.6.3. Antibiotiku nekondicionāla lietošana.....	145
4. Diskusija	148
4.1. Prevalences pētījumu metodes izmantošana antibiotiku patēriņa pētījumos.....	148
4.2. Definētās diennakts devas metodes izmantošana antibiotiku patēriņa pētījumos.....	153
4.3. Ķirurģiskā profilakse.....	159
4.4. Pacientu ārstēšana akūta apendicīta gadījumā	163
4.5. Pacientu ārstēšana akūta mezadenīta gadījumā	164
4.6. Zāļu devu informācijas avoti	166
4.7. Antibiotiku ordinēšanas problēmas Bērnu ķirurģijas klīnikas pacientiem.....	169
4.8. Antibiotiku nekondicionāla lietošana	173
Secinājumi	173
Ieteikumi	177
Izmantotā literatūra.....	178
Publikācijas un ziņojumi par pētījuma tēmu	196
Pielikumi.....	200

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

AB – antibiotikas

ACCP – Amerikas Klīnisko farmaceitu biedrība (abreviatūra no angļu valodas, *American College of Clinical Pharmacy*)

ARIKK – Veselības ministrijas Antimikrobās rezistences ierobežošanas koordinācijas komisija

ARPEC – Antibiotiku rezistences un ordinēšanas Eiropas bērniem projekts (abreviatūra no angļu valodas, *Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children*)

ASA – Amerikas Anesteziologu biedrība (abreviatūra no angļu valodas, *American Society of Anesthesiologists*)

ASHP – Amerikas Farmaceitu biedrība (abreviatūra no angļu valodas, *American Society of Health-System Pharmacists*)

ASV – Amerikas Savienotās Valstis

ATĶ – zāļu anatomiski terapeitiski ķīmiskā klasifikācijas sistēma

AUP – antibiotiku lietošanas uzraudzības programma

BARN – Baltijas AB rezistences ierobežošanas sadarbības tīkls (abreviatūra no angļu valodas, *Baltic Antibiotic Resistance collaborative Network*)

BKUS – VSIA “Bērnu klīniskā universitātes slimnīca”

BNF – Lielbritānijas nacionālā Zāļu grāmata (abreviatūra no angļu valodas, *British National Formulary*)

BNFC – Lielbritānijas nacionālā Zāļu grāmata bērniem (abreviatūra no angļu valodas, *British National Formulary for Children 2013–2014*)

CAPD – nepārtrauktā ambulatorā peritoneālā dialīze (abreviatūra no angļu valodas, *continuous ambulatory peritoneal dialysis*)

CDC – ASV Slimību profilakses un kontroles centri (abreviatūra no angļu valodas, *Centers for Disease Control and Prevention*)

CRO – C reaktīvais olbaltums

CSP – Centrālā statistikas pārvalde

DDD – definētā diennakts deva

DDD/100 GD – definētā diennakts deva uz 100 gultas dienām

DDD/100 pacientiem – definētā diennakts deva uz 100 ārstētiem pacientiem

DID – definētā diennakts deva uz 1000 iedzīvotājiem dienā

DOT – AB terapijas ilgums dienās (abreviatūra no angļu valodas, *days of therapy*)

90%DU – 90% no definēto diennakts devu veidojošo antibiotiku skaita

EAHP – Eiropas Slimnīcu farmaceitu asociācija (abreviatūra no angļu valodas, *European Association of Hospital Pharmacists*)

EEZ – Eiropas Ekonomiskās zonas valstis

ECDC – Eiropas Slimību profilakses un kontroles centrs (abreviatūra no angļu valodas, *European Centre for Disease Prevention and Control*)

EMA – Eiropas Zāļu aģentūra (abreviatūra no angļu valodas, *European Medicines Agency*)

ES – Eiropas Savienība

ESAC – Eiropas Antibiotiku patēriņa uzraudzības centrs (abreviatūra no angļu valodas, *European Surveillance of Antimicrobial Consumption*)

ESAC-Net – Eiropas Antimikrobo līdzekļu patēriņa uzraudzības centra tīkls (abreviatūra no angļu valodas, *European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network*)

ESBL – paplašināta darbības spektra β laktamāzes (abreviatūra no angļu valodas, *Extended spectrum beta lactamase*)

ESCP – Eiropas Klīniskās farmācijas biedrība (abreviatūra no angļu valodas, *European Society of Clinical Pharmacy*)

ESPID – Eiropas Bērnu infekciju slimību biedrība (abreviatūra no angļu valodas, *European Society for Paediatric Infectious Diseases*)

FDA – ASV Pārtikas un zāļu pārvalde (abreviatūra no angļu valodas, *Food and Drug Administration*)

FIP – Pasaules Farmaceitu federācija (abreviatūra no franču valodas, *Federation Internationale Pharmaceutique*)

GD – gultas dienas

h – stundas

HMA – Eiropas Zāļu aģentūru vadītāju sadarbības tīkls (abreviatūra no angļu valodas, *Heads of Medicines Agencies*)

ICH – Starptautiskā asambleja par humāno zāļu reģistrācijas tehnisko prasību harmonizāciju (abreviatūra no angļu valodas, *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*)

IDSA – Amerikas Infekciju slimību biedrība (abreviatūra no angļu valodas, *Infectious Diseases Society of America*)

IM – intramuskulāri

INESSS – Nacionālais veselības un sociālo pakalpojumu institūts (abreviatūra no franču valodas, *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux*)

ITN – Intensīvās terapijas nodaļa

IV – intravenozi

JITN – Jaundzimušo intensīvās terapijas nodaļa
kg – kilogrami
ĶBI – ķirurģiskās brūces infekcija
KKP – kontrolēts klīniskais pētījums
ĶMI – ķermeņa masas indekss
Lexi – Bērnu un jaundzimušo zāļu devu grāmata (abreviatūra no angļu valodas, *Pediatric and Neonatal Dosage Handbook; Lexi*)
LOT – terapijas ilgums (abreviatūra no angļu valodas, *length of therapy*)
mg – miligrami
MRSA – meticilīnrezistentais *Staphylococcus aureus*
NICE – Nacionālais veselības institūts (abreviatūra no angļu valodas, *National Institute for Health and Clinical Excellence*)
NINSS – Nozokomiālās infekcijas nacionālā uzraudzības programma (abreviatūra no angļu valodas, *Nosocomial Infection National Surveillance Scheme*)
NMP – BKUS neatliekamās medicīniskās palīdzības nodaļa
PO – perorāli
PPAG – Pediātriskās farmācijas asociācija (abreviatūra no angļu valodas, *Paediatric Pharmacy Association*)
PPP – punkta prevalences pētījums
PVO – Pasaules Veselības organizācija
RKP – randomizēts kontrolēts pētījums
RSU – Rīgas Stradiņa universitāte
SAAGAR – Dienvidaustrālijas ekspertu konsultatīvā grupa par AB rezistenci (abreviatūra no angļu valodas, *South Australian expert Advisory Group on Antibiotic Resistance*)
SCHTA – Zviedrijas Medicīnisko tehnoloģiju izvērtējuma padome (abreviatūra no angļu valodas, *Swedish Council on Health Technology Assessment*)
SD – standartnovirze
SFAR – Francijas Anesteziologu un reanimatologu biedrība (abreviatūra no franču valodas, *Société Française d'Anesthésie et de Réanimation*)
SHEA – Amerikas Veselības aprūpes epidemioloģijas biedrība (abreviatūra no angļu valodas, *Society for Healthcare Epidemiology of America*)
SIGN – Skotijas vadlīniju izveides sadarbības tīkls (abreviatūra no angļu valodas, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*)
SIS – Ķirurģiskās infekcijas biedrība (abreviatūra no angļu valodas, *Surgical Infection Society*)

Slimnīcas Rekomendācijas – BKUS “Rekomendācijas antibakteriālo līdzekļu lietošanai
ķirurģiskajā profilaksē”

SPKC – Slimību profilakses un kontroles centrs

SSK-10 – Starptautiskās statistiskās slimību un veselības problēmu klasifikācijas Desmitā
redakcija

STRAMA – Zviedrijas Stratēģiskā programma AB rezistences mazināšanai (abreviatūra no
angļu valodas, *Swedish Strategic Programme against Antibiotic Resistance*)

TI – ticamības intervāls

USG – ultrasonogrāfija

UTI – urīnceļu infekcijas (abreviatūra no angļu valodas, *Urinary tract infections*)

VASI – ar veselības aprūpi saistīta infekcija

VAP – ar mākslīgo plaušu ventilāciju saistīta pneimonija (abreviatūra no angļu valodas;
ventilator-associated pneumonia)

WHO – Pasaules Veselības organizācija (abreviatūra no angļu valodas, *World Health
Organization*)

WHOCC – PVO Medikamentu statistiskās metodoloģijas sadarbības centrs (abreviatūra no
angļu valodas, *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*)

ZVA – Zāļu valsts aģentūra

IEVADS

Mikroorganismu pieaugošā rezistence pret antibakteriālajiem līdzekļiem ir kļuvusi par nozīmīgu sabiedrības veselības problēmu (*McLoughlin et al.*, 2005, *Raveh et al.*, 2007), tāpēc tiek meklēti veidi, kā to ierobežot. Nepievēršot šim jautājumam pienācīgu uzmanību un turpinot neatbilstošu AB izmantošanu kā profilaksē tā ārstniecībā, sabiedrībai draud iespēja atkal nonākt pirms AB ērā (*Tenover et al.*, 1996, *Wise*, 2006). Rezistence pret AB pieaug ar katru gadu, un tās iemesls ir bieži vien nepamatotā to lietošana gan cilvēkiem, gan dzīvniekiem (*WHO*, 2000). Saskaņā ar literatūras datiem līdz pat 50% AB stacionāros tiek lietotas nekorekti, ar to saprotot plaša darbības spektra AB izvēli gadījumos, kad būtu jāizmanto šaura darbības spektra līdzekļi, neatbilstošu ievades veidu, piemēram, intravenozo gadījumos, kad iespējams pāriet uz zāļu perorālu lietošanu, ievades laika neievērošanu u.c. (*Davey et al.*, 2005). Ne mazāk svarīgi ir veicināt racionālu AB lietošanu, raugoties arī no finanšu viedokļa. Lielbritānijā apkopotā statistika liecina, ka katru gadu aptuveni sešos miljonus gadījumu ordinētas AB, kuru lielākā daļa ieteiktas augšējo elpošanas ceļu vīrusu infekciju ārstēšanai (*Spyridis et al.*, 2008). AB veido 20% no visām medikamentu izmaksām, 25-50% no visiem pacientiem saņēmuši AB, atrodoties slimnīcā, turklāt 20-50% gadījumu to lietošana ir bijusi nepamatota (*Binyos et al.*, 2000). Iemesli nepamatotai AB izrakstīšanai ir bijuši visdažādākie: nepietiekama medicīnas personāla izglītība vai pieredze tieši infekciju slimību ārstēšanā un atbilstošu AB izvēlē, grūtības empīriski noteikt piemērotāko AB, nepietiekama mikrobioloģiskās informācijas lietošana, AB lietošana ārsta profesionālās pašpārliecinātības trūkuma vai nedrošības dēļ, bailes no tiesāšanās ar pacientu, kas ir viens no iemesliem, kāpēc nereti tiek nozīmētas tieši plaša spektra AB (*Mannion*, 2000). Pat tādās valstīs kā Norvēģijā, kurās ir diezgan strikti AB ordinēšanas noteikumi un salīdzinoši zems rezistences līmenis, tiek atzīts, ka ir vēl ļoti daudz darāmā, lai samazinātu nevajadzīgu plaša darbības spektra AB lietošanu un ārstēšanā vairāk izmantotu šaura darbības spektra zāles (*Berild et al.*, 2008). Eiropā 30 valstīs 139 slimnīcās veiktajā pētījumā secināts, ka pastāv statistiski nozīmīgas likumsakarības starp slimnīcās pieejamo dažādu AB skaitu un to kopējo patērēto daudzumu (*MacKenzie et al.*, 2006). Tajā pat laikā jāatzīmē, ka mazāk nekā 2% no zālēm, kas 2004. gadā bija izpētes stadijā 15 lielākajās farmaceitiskajās kompānijās, bija AB – to vidū neviena no jaunākajām AB tostarp tādām, kas darbotos pret multirezistentām Gram negatīvām infekcijām (*Mossialos et al.*, 2010).

Neskatoties uz to, ka Eiropas Padome ir izdevusi rekomendācijas AB lietošanai jau 2001. gadā (*Council of the European Union*, 2002), joprojām tiek runāts par nepieciešamību izveidot nacionālas un reģionālas stratēģijas baktēriju rezistences ierobežošanai, ieviest AB

lietošanas kontroles un analīzes mehānismus, kā arī veicināt veselības aprūpes speciālistu izglītošanu un apmācību pareizā AB lietošanā (*Allerberger et al.*, 2009). 2009. gadā Eiropas Padomes izdotajās “Padomes rekomendācijās par pacientu drošību, ieskaitot veselības aprūpē iegūtu infekciju profilaksi un kontroli” cita starpā ieteikts veikt regulārus prevalences pētījumus (*Council of the European Union*, 2009), jo prevalences pētījumi ir efektīva metode, kā iegūt informāciju par AB izlietojumu un VASI (*Willemsen et al.*, 2007). Tie ļauj identificēt būtiskākās VASI, veikt mērķtiecīgus pasākumus to skaita samazināšanai, identificēt paaugstināta riska nodaļas, raksturot šo infekciju slogu slimnīcās un identificēt nevajadzīgu un nepareizu AB lietošanu. Viens no jaunākajiem ziņojumiem par situāciju antimikrobās rezistences laukā, ir PVO ziņojums par rezistences izplatību pasaulē, kurā secināts, ka joprojām nepietiekama ir antimikrobās rezistences uzraudzība. Minēts arī, ka, piemēram, augstā *Escherichia coli* un *Klebsiella pneumoniae* rezistence pret 3. paaudzes cefalosporīniem nozīmē to, ka noteiktu infekciju ārstēšanā šie cefalosporīni ir jāaizstāj ar karbapenēmiem, kas ir daudz dārgākas AB un var nebūt pieejamas visās valstīs (*WHO*, 2014). Latvijas Republikas Veselības ministrija izveidoja “Antimikrobās rezistences ierobežošanas koordinācijas komisiju” (*Veselības ministrijas rīkojums Nr. 100*, 2013). Šīs komisijas uzdevums bija “izstrādāt Nacionālo plānu par antimikrobās rezistences ierobežošanu un piesardzīgu antimikrobu līdzekļu lietošanu valstī, lai nodrošinātu mērķtiecīgu un efektīvu antimikrobu rezistences apkarošanu valstī” (*ARIKK*, 2015). Komisijā iekļauti dažādu veselības aprūpes jomu speciālisti (tajā skaitā šī darba autore). Viens no Nacionālā plāna uzdevumiem ir veicināt saprātīgu AB lietošanu, ko nav iespējams realizēt, vispirms nenoskaidrojot, kāda ir situācija ar AB patēriņu dažādās jomās, tajā skaitā bērniem.

Bērnu populācijā AB patēriņa pētījumu ir mazāk nekā pieaugušajiem, lai gan tieši AB ir vienas no biežāk ordinētām zālēm bērniem (*Bonati et al.*, 1994, *de Jong et al.*, 2009, *Schindler et al.*, 2003). ASV Infektologu biedrības un Veselības aprūpes epidemiologu izdotajās “Vadlīnijās slimnīcām programmu attīstībai nolūkā samazināt mikrobu rezistenci” minēts, ka lielākā daļa ieteikumu ņemti no pētījumiem, kas veikti pieaugušo grupā, un ka tikai dažos pētījumos analizēta AB lietošana bērniem (*Dellit et al.*, 2007). ASV ir veikts retrospektīvs kohortas pētījums 2008. gadā, iekļaujot datus par AB patēriņu 40 bērnu slimnīcās, kurā konstatēts, ka vidēji 60% no visiem hospitalizētajiem bērniem saņem vismaz vienu AB (tajā skaitā vairāk nekā 90% pacientu, kam bijušas ķirurģiskas operācijas). Pētījuma autori secināja, ka AB nereti nozīmētas gadījumos, kad to ordinēšana nebija nepieciešama (*Gerber et al.*, 2010). Ķīnā laikā no 2002.–2006. gadam veiktajā pētījumā konstatēts, ka slimnīcās visvairāk lietoti 3. paaudzes cefalosporīni, kuru pārmērīga izmantošana rada labvēlīgus apstākļus mikroorganismu rezistences attīstībai (*Zhang et al.*, 2008a). Lai iegūtu

pēc iespējas vispusīgāku informāciju par AB patēriņu bērniem Eiropā, 2012. gada rudenī notika pirmais Eiropas mēroga pētījums “Rezistence pret AB, un AB izrakstīšanas tendences bērniem Eiropā”, kurā no Latvijas piedalījās deviņas slimnīcas, bet šī darba autore apkopoja Latvijas datus par AB patēriņu bērniem (*Versporten et al.*, 2013). Pirms šī pētījuma 2011. gada septembrī notika pilopētījums, kurā no Latvijas piedalījās BKUS. Latvijā AB prevalences pētījumi notiek kopš 2002. gada, kad tos veica divas slimnīcas (*Dimiņa*, 2013). Sistemātiski AB patēriņa, tajā skaitā prevalences pētījumi BKUS nav veikti (ir bijuši daži atsevišķi pētījumi), tāpēc arī pašlaik trūkst vispusīgas informācijas par to, kādas ir AB lietošanas tendences slimnīcā ilgākā laika posmā un kādas ir ar to izmantošanu saistītās problēmas.

AB lietošana ķirurģisko slimību profilaksē un ārstēšanā bērniem ir joma, kas nav pienācīgi analizēta ne pasaulē, ne Latvijā. Neskatoties uz to, ka jau 1982. gadā ASV veiktajā pētījumā atklāts, ka AB netiek atbilstoši izvēlētas ķirurģisko slimību profilaksei bērniem (piemēram, tiek ievadītas pat 8 stundas pirms operācijas) (*Kesler et al.*, 1982), šo vairāk nekā 30 gadu laikā nav notikušas būtiskas pārmaiņas. Joprojām pētījumos konstatē, ka AB lietošana ķirurģiskai profilaksei nav bijusi saskaņā ar vadlīnijām gandrīz pusei no visām procedūrām. Visbiežāk tā ir bijusi nevajadzīgi paildzināta profilakse (*Voit et al.*, 2005). Singapūrā notikušā prospektīvajā pētījumā par AB lietošanu bērniem ķirurģisko slimību profilaksē no 2001. gada septembra līdz decembrim konstatēts, ka salīdzinoši daudz pētījumu par šo tēmu ir pieaugušo populācijā, taču par bērniem datu (rekomendācijas, analīzes par AB lietošanas tendencēm ķirurģisko slimību profilaksē un ārstēšanā u.c.) joprojām trūkst (*Hing et al.*, 2005). Arī Turcijā 12 bērnu slimnīcās veiktajā PPP secināts, ka visbiežāk AB lietotas neatbilstoši tieši ķirurģijas klīnikās (*Ceyhan et al.*, 2010). Šī tēma zinātniskā vidē tiek interpretēta ļoti pretrunīgi, par ko liecina, retrospektīvs pētījums (no 2005. gada janvāra – 2009. gada martam) 22 bērnu slimnīcās ASV (*Rangel et al.*, 2011). Pētījumā analizētas 246316 ķirurģiskās manipulācijas un atklāts, ka daudzi bērni nav saņēmuši AB, kad tas bijis nepieciešams, bet vēl lielāks skaits tās saņēmuši, kad tas nav bijis nepieciešams (vidēji 40%, diapazonā no 10–83%). Interesanti, ka viedokļi starp speciālistiem, kādos gadījumos AB būtu jālieto, atšķiras. Situāciju apgrūtina arī tas, ka daudzas no šobrīd spēkā esošajām vadlīnijām un rekomendācijām atsaucas uz pieaugušo klīniskiem datiem (*Rangel et al.*, 2011), taču nav pietiekamu pierādījumu, lai rekomendācijas, kas ir domātas pieaugušo populācijai, bez atbilstošiem pētījumiem piemērotu arī bērniem. (*Tönz et al.*, 2000). Līdzīgi secinājumi izriet arī no Eiropā 2008. gadā veiktā PPP, kurā piedalījās 32 slimnīcas no 21 valsts. Arī šī pētījuma autori (*Amadeo et al.*, 2010b) secinājuši, ka ķirurģisko slimību profilaksē izmantotas

neatbilstošas AB kombinācijas, kā arī novērota paildzināta ķirurģiskā profilakse (ilgāk par 24 stundām), kas lielākajā skaitā gadījumu nav bijusi nepieciešama.

DARBA MĒRĶIS

Izpētīt antibakteriālo līdzekļu patēriņa kopējās tendences BKUS un raksturot AB lietošanu bērniem stacionārā biežāko ķirurģisko slimību profilaksē un ārstēšanā.

DARBA UZDEVUMI

1. Noskaidrot AB patēriņu BKUS un noteikt būtiskākās AB patēriņa tendences BKUS.
2. Analizēt ķirurģisko profilaksi BKUS Bērnu ķirurģijas klīnikas pacientiem biežāko ķirurģisko slimību gadījumos (akūts apendicīts, mezadenīts, augšējo un apakšējo ekstremitāšu lūzumi).
3. Izvērtēt ordinētās AB un to devas Bērnu ķirurģijas klīnikas pacientiem biežāko ķirurģisko slimību gadījumos.
4. Izvērtēt AB nekondicionālu (*off-label*) lietošanu Bērnu ķirurģijas klīnikas pacientiem biežāko ķirurģisko slimību gadījumos.

DARBA HIPOTĒZES

1. BKUS ir liels augsta riska AB patēriņš, kas var veicināt antimikrobās rezistences attīstību.
2. AB lietošanas taktika ķirurģiskai profilaksei BKUS Bērnu ķirurģijas klīnikā un starptautiskajās vadlīnijās atšķiras.
3. AB devas biežāk ordinētas nepareizi bērniem līdz 12 gadu vecumam.

DARBA AKTUALITĀTE

Iecerētā pētnieciskā darba tēma uzskatāma par aktuālu, ņemot vērā nelielo pētījumu skaitu par AB patēriņu bērniem kopumā un jo īpaši ķirurģisko slimību profilaksē un ārstēšanā. Pētījumos konstatēts, ka AB ir to zāļu vidū, kas tiek lietotas bērniem zāļu ražotāju zāļu aprakstos neminētu diagnožu ārstēšanai, izmantojot citas devas vai ievades veidus nekā

norādījis ražotājs u.tml. (*Porta et al.*, 2010). Šī tēma ir pētniecības aktualitāte starptautiskā zinātniskā kontekstā arī tāpēc, ka pēdējos gados pieaug interese par atbilstošu zāļu lietošanu bērnu populācijā, turklāt nepamatota AB izvēle (vai šīs problēmas nepilnīga novērtēšana) var būt par iemeslu ilgākai ārstēšanai stacionāros, lielākām izmaksām gan slimnīcām, gan pacientiem, kā arī mikroorganismu rezistences attīstībai (*Paterson*, 2006).

DARBA ZINĀTNISKĀ NOVITĀTE

Racionālai AB lietošanai un tajā skaitā atbilstošai un korektai ķirurģiskai profilaksei ir būtiska loma mikroorganismu rezistences mazināšanā, jo tā apdraud sabiedrības veselību. Līdz šim Latvijā nav veikta atsevišķa AB patēriņa analīze hospitalizētiem pediatriskiem pacientiem (PPP dati ir analizēti kopā ar pieaugušo datiem), kā arī nav analizēta AB lietošana ķirurģiskā profilaksē un ārstēšanā bērniem biežāko ķirurģisko saslimšanu gadījumos.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Antibakteriālo līdzekļu patēriņa pētīšana

1.1.1. Antibakteriālo līdzekļu patēriņa pētīšanas nepieciešamība, tās pirmsākumi un pieejamības ietekme uz patēriņu

Antibakteriālo līdzekļu patēriņa analīze ir viens no kopējās uzraudzības sistēmas aspektiem, kur ne mazāk būtiska ir arī antimikrobās rezistences, kā arī infekcijas pasākumu un VASI uzraudzība. Pēdējiem diviem uzraudzības veidiem šajā darbā netiks pievērsta uzmanība. Bez šo uzraudzības sistēmu ieviešanas nevar runāt par AB lietošanas izmaiņām. CDC definē AB uzraudzības sistēmu kā nepārtrauktu sistemātisku datu vākšanu un analīzi (CDC, 2010). Lai cīnītos ar pieaugošo antimikrobo rezistenci un neracionālu AB lietošanu, ir nepieciešamas uzraudzības sistēmas (gan vietējas – slimnīcu, atsevišķu valstu līmenī, gan globālas – Eiropas, pasaules mērogā) (WHO, 2013). PVO definēja zāļu izlietojuma (*drug utilization*) pētījumus 1977. gadā kā “reklamēšanu, izplatīšanu, izrakstīšanu un zāļu lietošanu sabiedrībā, īpašu uzsvaru liekot uz to, kādas medicīniskās, sociālās un ekonomiskās sekas rodas šī procesa rezultātā” (WHO, 2003). Zāļu, tajā skaitā AB, izlietojuma (šaurākā skatījumā – patēriņa) pētījumi kopā ar farmakoepidemioloģiskiem pētījumiem var sniegt ieskatu dažādos ar zāļu lietošanu saistītos aspektos (Crooks, 1979) (1.1. tabula). Ieteicams ir informēt arī ārstus par zāļu lietošanas tendencēm, jo īpaši, ja to var salīdzināt ar tā saucamo “zelta standartu” vai labāko praksi un vidējo zāļu ordinēšanas daudzumu attiecīgā vietā (slimnīcā, valstī).

1.1. tabula

Zāļu, tajā skaitā AB, patēriņa analīzes veidi

Veids	Ko analizē	Skaidrojums
Lietošanas veids	lietošanas apjomu un veidus	cik daudz un ko lieto
	zāļu lietošanas tendences un izmaksas kādā laika posmā	kādas ir izmaiņas un ar ko tās saistītas
Lietošanas kvalitāte	izvēli	atbilstība rekomendācijās ieteiktajām zālēm
	izmaksas	saistībā ar ekonomiskajiem ieteikumiem
	devas	izpratne par individuāli piemērojamu devu nepieciešamību un vecuma lomu devu izvēlē
	mijiedarbību un blakusparādības	vai ir izpratne par zāļu mijiedarbību un blakusparādībām
	izpratni par ārstēšanas izmaksām un ieguvumiem	cik daudz pacienti izprot vai neizprot ārstēšanas ieguvumus un izmaksas

Veids	Ko analizē	Skaidrojums
Lietošanas noteicošie faktori	zāļu lietotāja raksturojumu	sociodemogrāfiskie parametri un attieksme pret zālēm
	ordinētāja raksturojumu	specialitāte, izglītība un faktori, kas ietekmē terapeitisko lēmumu pieņemšanu
	zāļu raksturojums	terapeitiskās īpašības un pieejamība
Lietošanas rezultāts	ieguvumus no zāļu lietošanas (piemēram, veselības uzlabošanas)	ieguvumi un negatīvā ietekme, kā arī ekonomiskie rezultāti

Zāļu patēriņa pētījumu pirmsākumi

Zāļu patēriņa pētījumu pirmsākumi Eiropā meklējami Ziemeļeiropā un Lielbritānijā 20. gadsimta 60. gados. Viens no pirmajiem būtiskajiem pētījumiem šajā jomā ir *Engel et al.* zāļu patēriņa analīze, kurā norādīts uz būtiskām atšķirībām AB pārdošanā sešās Eiropas valstīs 1966.–1967. gadā (*Engel et al.*, 1968). Pirmie zāļu patēriņa pētījumi neļāva veikt salīdzinošas analīzes, jo dažādās valstīs izmantotās metodes un informācijas avoti bija pārāk atšķirīgi. Lai novērstu šo nepilnību, tika radīta DDD (sākotnēji saukta “saskaņotā dienas deva” (*agreed daily dose*) (*WHO*, 2003). Lai uzraudzītu AB patēriņu Eiropā, tiek izmantota ECDC ESAC-Net izstrādātā metodoloģija. Eiropas Komisija finansēja ESAC projektu no 2001.–2007. gadam, ko koordinēja Antverpenes universitāte. Kopš 2007. gada maija finansēšanu nodrošina ECDC. Projekta mērķis kopš tā pirmsākumiem ir vākt un apkopot datus par AB patēriņu Eiropā, kas būtu ticami un salīdzināmi, un novērtēt tendences, izmantojot publiski pieejamus avotus. 2011. gada jūlijā projekta koordinēšanu pārņēma ECDC. Patēriņa dati tiek apkopoti par AB lietošanu primārajā aprūpē un slimnīcās, kā arī tiek apkopots kopējais AB izlietojums. AB patēriņu raksturo ar diviem kvantitatīviem indikatoriem: DID un iepakojumu skaitu uz 1000 iedzīvotājiem dienā. Šobrīd pieejami dati par AB patēriņu Eiropā 2012. gadā, taču šos datus nevar salīdzināt valstu līmenī, jo dažas valstis ir ziņojušas par kopējo AB patēriņu (gan slimnīcās, gan ambulatorajā aprūpē), savukārt citas – tikai par AB patēriņu primārajā aprūpē, turklāt ziņošanas prakse var mainīties pat valsts līmenī dažādos gados. Pastāv arī atšķirības patēriņa datu pieejamībā (kādas datu bāzes, reģistri izmantoti katrā valstī, vai ziņots par pārdoto AB daudzumu vai kompensēto u.tml.) (*ECDC*, 2014).

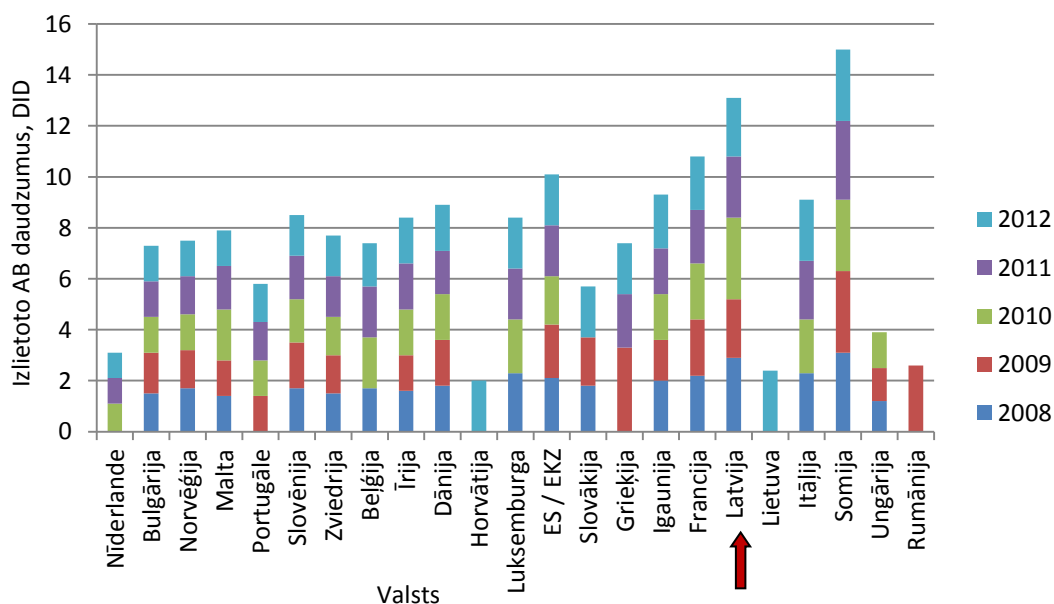
Antibiotiku pieejamības ietekme uz to patēriņu

Zinātniskajā literatūrā ir atrodami pētījumi, kuros analizēts, kā medikamentu pieejamība slimnīcās un ambulatorajā aprūpē ietekmē AB patēriņu. Tajos secināts, ka AB izlietojums Eiropas valstīs vismaz daļēji saistīts ar to, cik daudz dažādas AB zāļu formas pieejamas konkrētajās valstīs, un ka īslaicīgi pieaudzis zāļu reģistrā tikko kā iekļauto AB patēriņš (*MacKenzie et al.*, 2006). 2001. gadā “Antibiotiku rezistences, profilakses un kontroles” novērojuma, šķērsriezuma pētījums tika veikts ar mērķi, noskaidrot, vai ir kādas likumsakarības starp slimnīcās lietotām dažādām AB un AB patēriņu. Šajā pētījumā piedalījās 139 slimnīcas no 30 valstīm. Autori secināja, ka pastāv statistiski nozīmīgas likumsakarības starp slimnīcās pieejamo AB skaitu un to patērēto daudzumu – jo lielāka dažādu AB pieejamība, jo lielāks patēriņš (*MacKenzie et al.*, 2006). Ir arī pētījumi, kuros analizēts, kā slimnīcas aptiekas darbība var iespaidot AB patēriņu. Pētījumā tika secināts, ka aptiekas darbība (piemēram, zāļu krājumi sistēma nodaļās vai zāļu sagatavošana individuālam pacientam) neiespaidoja AB ordinēšanas samazinājumu (*MacKenzie et al.*, 2007). Pētījumā par AB patēriņu Nīderlandes slimnīcās konstatēts, ka, samazinoties slimnieku uzturēšanās laikam slimnīcā, palielinās AB izlietojums. Tas, pēc autoru (*Janknegt et al.*, 2000) domām, varētu norādīt arī uz īsāku ārstēšanas laiku smagāk slimiem pacientiem.

1.1.2. Antibiotiku patēriņa raksturojums Latvijā

Eiropas Slimību profilakses un kontroles dati

Saskaņā ar ECDC datiem (*ECDC*, 2014) Latvijā AB patēriņš slimnīcās ir viens no lielākajiem Eiropā. 2012. gadā Latvija bija ceturrtā vietā. Pirmā vietā bija Somija, taču jāņem vērā, ka tās datos iekļauta informācija arī no aprūpes namiem un primārās veselības aprūpes slimnīcām. Otrā un trešā vietā bija Itālija un Lietuva. Visplašāk lietotā AB grupa Latvijā, rēķinot uz DID, bijusi citas β -laktāma AB (J01D), kam sekoja β laktāma AB, penicilīni (J01C). Latvijā ir pieaudzis tetraciklīnu (J01A) un makrolīdu, linkozamīdu un streptogramīnu (J01F) patēriņš 2012. gadā. Laika posmā no 2008.–2012. gadam ir vērojams neliels kopējā AB patēriņa samazinājums $-0,12$ DID (1.1. attēls).



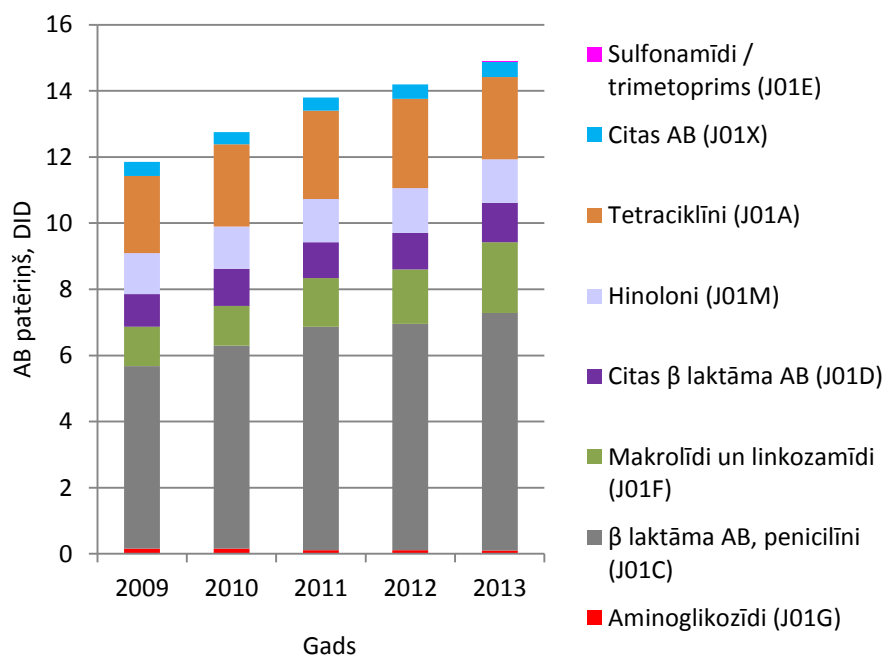
^a Portugāle norādījusi tikai valsts slimnīcu datus, bet Somijas datus iekļauta informācija arī no aprūpes namiem un primārās aprūpes centriem (slimnīcām). Grafiks zīmēts, izmantojot “Surveillance of antimicrobial consumption in Europe, 2012. Stockholm: ECDC; 2014” datus.

1.1. att. Sistēmisko AB (ATĶ J01) patēriņa tendences slimnīcās ES/EKZ 2008.-2012. gadā^a

Dati par AB patēriņu Latvijas slimnīcās ECDC pārskatā pieejami, sākot no 2002. gada, kad tās ir bijušas 6,3 DID. Par 2005. gadu nav informācijas. Skatoties laika posmā no 2004.–2012. gadam, patēriņš ir samazinājies no 4,8 DID 2004. gadā līdz 2,3 DID 2012. gadā.

Zāļu valsts aģentūras dati

Saskaņā ar ZVA publicētiem datiem kopējais AB patēriņš pieauga laika posmā no 2009.–2013. gadam. Tas ir pieaudzis β laktāma AB, penicilīniem (J01C): no 5,5 DID 2009. gadā līdz 7,2 DID 2013. gadā, makrolīdiem un linkozamīdiem (J01F): no 1,2 DID 2009. gadā līdz 2,1 DID 2013. gadā, bet aminoglikozīdiem (J01G) – samazinājies. Aminoglikozīdu patēriņš gan ir bijis ļoti neliels: no 0,16 DID 2009. gadā līdz 0,10 DID 2009. gadā. AB kopējais patēriņš DID 2009.–2013. gadā skatāms 1.2. attēlā.



^aAttēls veidots, par pamatu ņemot ZVA mājaslapā pieejamos datus

1.2. att. **AB kopējais patēriņš valstī DID 2009.–2013. gadā^a**

ZVA iegūst patēriņa datus no licencēto zāļu lieltirgotavu sniegtās informācijas par pārdošanas apjomiem, kas ne vienmēr nozīmē, ka pacients zāles ir lietojis, jo tās var vēl atrasties slimnīcas aptiekā vai nodaļā. Turklāt ZVA ne vienmēr rēķina DDD visām tirgū esošajām zālēm (piemēram, 2013. gadā – tikai 59% no visiem pārdotiem medikamentiem) (ZVA, 2013). Gan ESAC-Net, gan ZVA sniegto datu nepilnība ir tāda, ka nav iespējams pateikt, cik daudz AB saņēmuši bērni, gan skatot kopā primāro aprūpi un stacionārus, gan atsevišķi – slimnīcas.

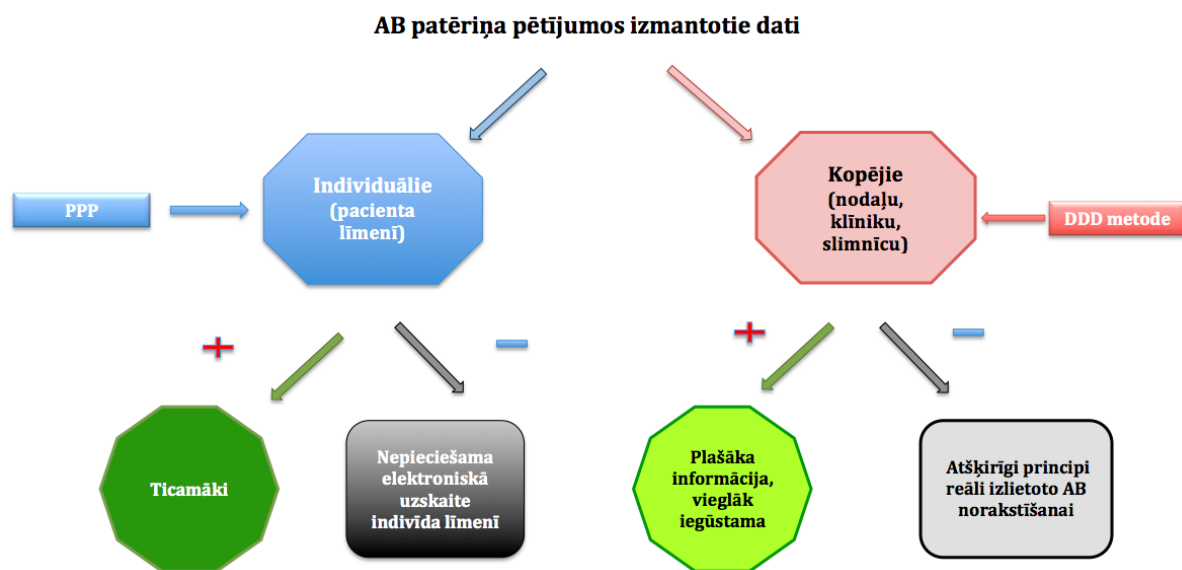
1.1.3. Antibiotiku patēriņa pētīšanas iespējas slimnīcās

Galvenās metodes, kas tiek izmantotas AB patēriņa pētniecībā, ir kvantitatīvās un kvalitatīvās metodes, kā arī atsevišķos gadījumos papildus var izmantot arī citas, piemēram, socioloģijā izmantotās metodes.

Kvantitatīvie pētījumi

Pieaugušo populācijā pēdējos gados veikti diezgan daudzi AB patēriņa un VASI pētījumi, lai noskaidrotu, kādas ir tendences AB lietošanā un VASI prevalencē. ASV slimnīcās veiktā pētījumā konstatēts, ka Eiropā metodoloģija šādu pētījumu veikšanai ir vairāk standartizēta, salīdzinot ar ASV (*Jacob et al., 2010*). Tā kā slimnīcās izmantotās

metodes atšķiras, tas sarežģī rezultātu salīdzināšanu. Uzsvērts, ka ASV trūkst infrastruktūras, lai lokāli sekotu AB patēriņam un baktēriju rezistencei (*Jacob et al.*, 2010). Kā problēma dažādu AB patēriņa uzraudzības un kontroles programmu ieviešanā cita starpā tiek minēta arī ārstu nevēlēšanās kaut ko mainīt savos ieradumos. ASV vienu gadu pēc ASV Infektologu biedrības un Veselības aprūpes epidemiologu "Rekomendāciju slimnīcām programmu attīstībai nolūkā samazināt mikrobu rezistenci" izdošanas secināts, ka vairāk nekā 50% slimnīcu joprojām nav ieviestas AB lietošanas uzraudzības programmas (*Pope et al.*, 2009). Eiropā šai problēmai pievērsta diezgan liela uzmanība, tajā skaitā ir veikti AB patēriņa pētījumi, aptverot dažādas Eiropas valstis (*Ansari et al.*, 2010, *Vander Stichele et al.*, 2006). Kvantitatīvie pētījumi sniedz iespēju noskaidrot, kāda ir situācija ar AB patēriņu un lietošanas tendencēm konkrētā brīdī vai noteiktā laika posmā. Bez šādas informācijas nav iespējams izvērtēt un izlemt par nepieciešamajiem un piemērotākajiem intervences veidiem AB racionālas lietošanas uzlabošanā. AB patēriņa pētījumos var izmantot divu līmeņu datus: individuālos un kopējos (1.3. attēls).



1.3. att. AB patēriņa pētījumos izmantoto datu raksturojums

Individuālos datus var izmantot, lai sniegtu ārstiem informāciju par auditu rezultātiem, piemēram, saistībā ar slimnīcas rekomendāciju ievērošanu (*Baysari et al.*, 2013). Tomēr ne visās slimnīcās Eiropā, nemaz nerunājot par Latviju, ir pieejama elektroniskā zāļu uzkaite pacienta līmenī, kas ir būtiska, lai būtu iespējams iegūt informāciju par AB patēriņu. Medicīniskās dokumentācijas analīze papīra formātā ir ļoti laikietilpīga. Tāpēc biežāk izmanto apkopotos datus, kas sniedz informāciju par to, kādu AB daudzumu slimnīcas aptieka ir

izsniegusi nodaļai vai nodaļa ir uzrādījusi kā izlietoto noteiktā laika posmā (piemēram, mēnesī) (*Dimiņa, 2013, Dumartin et al., 2011*). Divas no biežāk izmantotajām kvantitatīvo pētījumu metodēm slimnīcās ir PPP un DDD. Izmantojot DDD metodi, par pamatu ņem tos datus, ko iespējams iegūt no slimnīcas aptiekas ārstniecības līdzekļu datu bāzes.

Prevalences pētījumi

PPP izmantoti dažādu datu analīzei slimnīcās (1.2. tabula).

1.2. tabula

Prevalences pētījumu piemēri

Kur veikts pētījums	Kas pētīts	Autori, gads
Grieķijā	VASI	<i>Gikas et al., 2002</i>
Latvijā, Lietuvā un Zviedrijā	PPP metodes izvērtējums VASI analīzē	<i>Struwe et al., 2006</i>
Ķīnā	AB patēriņa saistība ar rezistences attīstību	<i>Zou et al., 2015</i>
Vācijā	multirezistento mikroorganismu izplatība – situācijas salīdzinājums 2012. gadā ar 2010. gadu	<i>Wegner et al., 2013</i>
Nīderlandē	AB ordināciju prevalences un antimikrobās terapijas atbilstība	<i>Willemsen et al., 2007, Willemsen et al., 2010</i>
Vjetnamā		<i>Thu et al., 2012</i>
Ziemeļīrijā	AB patēriņa un atbilstības slimnīcas vadlīnijām analīze	<i>Aldeyab et al., 2011</i>
Īrijā	AB patēriņa tendenču analīze	<i>Naughton et al., 2011</i>
Ķīnā		<i>Xie et al., 2014</i>
Latvijā		<i>Dimiņa et al. 2009</i>
Igaunijā, Horvātijā, Latvijā, Lietuvā un Zviedrijā		<i>Vlahović-Palcevski et al., 2007</i>
Latvijā, Lietuvā un Zviedrijā		PPP metodes izvērtējums

AB lietošanas pētījumiem ir augstāka ticamības pakāpe, salīdzinot, piemēram, ar terapijas izvērtējuma pētījumiem, jo pēdējos ir skaidri jādefinē, ko uzskatīt par “atbilstošu terapiju”. Šādā gadījumā varētu izmantot, piemēram, *Gyssens* AB terapijas izvērtējuma metodi (1.3. tabula) (*Gyssens et al., 1992*).

1.3. tabula

Antibiotiku terapijas atbilstības izvērtējuma kritēriji

Darbība un vērtējums	Apraksts
Korekts lēmums:	
1	nav ordinēta AB terapija; nav infekcija; AB terapija nav vajadzīga
2	nav ordinēta AB terapija; infekcija; AB terapija nav vajadzīga
3	AB terapija ordinēta; ir infekcija; pareiza izvēle; pareiza lietošana

Darbība un vērtējums	Apraksts
Nekorekts lēmums:	
1	nav ordinēta AB terapija; ir infekcija; AB terapija vajadzīga
2	AB terapija ordinēta; nav infekcija; nav profilakse; AB terapija nav vajadzīga
3	AB terapija; nav infekcija; profilakse; AB terapija nav vajadzīga
Nekorekta izvēle:	
1	atšķirīga no vadlīnijām
Nekorekta lietošana:	
1	nepareiza deva
2	nepareizs laiks
3	nepareiza ievade
4	nepareizs terapijas ilgums
Trūkstošie dati:	
1	nav ordinēta AB terapija; nepietiekama diagnostiskā informācija par infekciju
2	infekcija; nepietiekama diagnostiskā informācija, ja AB terapija ir vajadzīga
3	AB terapija ordinēta; nepietiekama diagnostiskā informācija par infekciju
4	infekcija; nepietiekama informācija par AB terapiju

Gyssens AB terapijas izvērtējuma metode tika izmantota holandiešu pētījumā *Amphia* slimnīcā (1350 gultas). Pētījuma mērķis bija noskaidrot, vai PPP ir izmantojami AB patēriņa noteikšanai un AB terapijas atbilstības izvērtēšanai. PPP notika divas reizes gadā no 2001.–2004. gadam. Autori secināja, ka ar PPP palīdzību var gan analizēt AB terapijas atbilstību, piemēram, slimnīcas rekomendācijām, gan arī apzināt tos faktorus, kas ietekmē nepareizu AB lietošanu (*Willemsen et al.*, 2007). AB prevalences pētījumus Eiropā veic jau vismaz divdesmit gadus, taču lielākoties līdz šim netika izmantota vienota metodoloģija, kas apgrūtināja iegūto datu salīdzināšanu (*Ansari et al.*, 2009). 2011. gadā PPP pētījumu koordinēšanu no ESAC pārņēma ECDC, kas rekomendēja visām Eiropas valstīm veikt šos prevalences pētījumus pēc centra piedāvātas metodoloģijas un izmantot arī vienotas VASI definīcijas. Kā ECDC pētījuma metodoloģijas priekšrocības tika minēts tas, ka pētījuma rezultātā iegūst salīdzināmus datus un var analizēt iegūtos rezultātus dažādās slimnīcās vai valstīs. Šajā metodoloģijā ir apvienota daudzu valstu pieredze prevalences pētījumu veikšanā, turklāt visi pētījuma veicēji analizē vienu un to pašu, jo tiek izmantotas vienotas definīcijas. Ir arī trūkumi, jo pētījums ir laikietilpīgs ļoti detalizēto mainīgo dēļ, kā arī ir sarežģītas definīcijas.

Latvijā PPP veikti kopš 2002. gada. Pirmajā pētījumā piedalījās 2 slimnīcas. No 2003.–2011. gadam, slimnīcām brīvprātīgi piedaloties, notika vairāki pētījumi, dažos no tiem piedalījās arī BKUS. Latvijas rezultāti ir salīdzināti arī ar citu valstu datiem (*Dumpis et al.*, 2007, *Struwe et al.*, 2006). E. Dimiņa aizstāvēja disertāciju “Antibakteriālās rezistences attīstības tendenču prognozēšana izmantojot dažādas antibiotiku patēriņa mērīšanas metodes” LU 2013. gadā (*Dimiņa*, 2013). Latvijā, iepriekš veiktajos PPP, galvenā uzmanība tika

pievērsta tiem pacientiem, kas saņēma AB, neanalizējot tos pacientus, kas AB nesaņēma, lai gan tas varbūt būtu nepieciešams atsevišķos gadījumos (*STRAMA, 2005, Struwe et al., 2006, Vlahović-Palcevski et al., 2007*).

Apkopoto datu izmantošana antibiotiku patēriņa analīzē

Slimnīcās informāciju par AB apgrozījumu visbiežāk iegūst no slimnīcu aptieku datu bāzēm. Šo datu bāžu galvenais uzdevums ir, apkopot informāciju par slimnīcā iegādāto un izlietoto ārstniecības līdzekļu daudzumu un to izmaksām slimnīcas kopumā, kā arī atsevišķu klīniku un nodaļu vai citu struktūrvienību līmenī. AB patēriņa izmaksu analīze varētu būt kā papildus, bet ne galvenais analīzes veids, jo AB gadījumā galvenais ir to lietošanas pamatotība un rezistences izplatības nepieļaušana. Raugoties no izmaksu viedokļa, tāda AB kā ceftriaksons Latvijas slimnīcām ir salīdzinoši lēta, tomēr, tās neatbilstoša lietošana, ievērojami veicina rezistences attīstību (*Meyer et al., 2010*). Šos, apkopotos AB patēriņa datus jeb indikatorus, var izmantot, lai iegūtu informāciju par AB lietošanas tendencēm, un tad jau secīgi mēģinātu analizēt individuālu pacientu līmeni (piemēram, ja pēkšņi ir pieaugusi kādu noteiktu AB vai AB grupu lietošana).

Vienā no visbiežāk izmantotajām metodēm AB patēriņa analīzē lieto ATĶ un PVO izveidoto DDD (*WHO, 2014*). PVO iesaka DDD vienību slimnīcu datu analīzei kā kopīgu, visiem saprotamu sistēmu, kas raksturo medikamenta lietošanas terapeitisko intensitāti populācijā vai slimnīcā, izteiktu skaitļos DDD (*WHO, 2014*). Ar DDD metodi AB patēriņu iespējams gan pārvērtēt, gan līdz galam nenovērtēt īpaši tajos gadījumos, kad ievadītā diennakts deva būtiski atšķiras no DDD (*Kuster et al., 2008*). PVO arī laiku pa laikam pārskata DDD, kas var sarežģīt izvērtējumu noteiktā laika periodā. Lai varētu veikt AB patēriņa analīzi, ir svarīgi definēt laika vienību (piemēram, mēnesi, ceturksni vai gadu), kurā tā tiks veikta, kā arī tā saucamos blīvuma rādītājus, lai tādejādi samazinātu AB patēriņa izmaiņas, ko iespaido pacientu izmaiņas noteiktā laika posmā. Ja primārajā aprūpē visbiežāk tiek izmantotas DID, tad stacionāros piemērotākie rādītāji ir gultas dienu skaits noteiktā slimnīcas struktūrvienībā vai visā slimnīcā, uzņemto vai izrakstīto pacientu skaits, pabeigtās ārstēšanas epizodes. Viena no biežāk izmantotām analīzes metodēm slimnīcā ir AB patēriņa aprēķini DDD/100 GD (*Dimiņa, 2013, Hutchinson et al., 2004*). Tā kā DDD sistēma ne vienmēr pilnīgi atspoguļo visus ar AB lietošanu saistītos aspektus, tiek ieteikts izmantot ne tikai DDD, bet arī DDD/100 GD, DDD uz simts uzņemtajiem pacientiem (*DDD per 100 admissions*) vai ordinēto dienas devu (*prescribed daily doses*) (*Amadeo et al., 2010a, Filius et al., 2005, Muller et al., 2006, With de et al., 2006*). Ja rēķina DDD/100 GD, tad ir svarīgi arī

definēt, vai pacienta iestāšanās un izrakstīšanās dienu ieskaita gultu dienu kopskaitā. Te ir arī iespējama situācija, kad, izmantojot šos dažādos „saucējus” (gultas dienas, nozīmētās dienas devas u.c.), AB patēriņa rezultāti, kas izteikti, izmantojot gultas dienas, nozīmētās dienas devas, var ievērojami atšķirties. Kā alternatīva metode DDD metodei patēriņa pētīšanai tiek ieteikta DOT katrai ievadītai AB (3 dažādas AB, kas katra lietota 3 dienas, katra veido 9 DOT) un arī LOT, kas zināms arī kā AB ekspozīcijas laiks – dienu skaits, kad pacients saņem AB neatkarīgi no to daudzuma (3 dažādas AB, lietotas 3 dienas, katra veido 3 LOT). LOT sniedz precīzāku ieskatu terapijas ilgumā, bet ne LOT, ne DOT arī nav saistītas ar nozīmēto devu (*Schechner et al.*, 2013). Lai pēc iespējas korektāk raksturotu AB patēriņu slimnīcā, papildus jāanalizē arī tādi rādītāji kā hospitalizācijas ilgums, gultu noslodze un uzņemtais pacientu skaits, jo tie visi ietekmē gultu dienas kā rādītāju (*Ansari et al.*, 2010, *Dimiņa*, 2013). Tas jāņem vērā arī tāpēc, ka ārstēšanās slimnīcās kļūst intensīvāka un ārstēšanās laiks tajās samazinās. Iespējama situācija, kad samazinās hospitalizācijas ilgums, bet palielinās uzņemto pacientu skaits, kā arī DDD/100 GD pieaug, bet uz DDD/100 uzņemtajiem pacientiem nemainās.

Antibiotiku patēriņa īpatsvara analīze pa zāļu grupām

Zāļu patēriņa analīzei var izmantot arī tā saucamo procentuālo analīzi, kur par pamatu ņem DDD, taču sīkāk analizē tikai tās AB, kas veido, piemēram, 90% vai 75% no kopējā AB patēriņa. Pirmo reizi šī metode tika izmantota 1998. gadā, pārbaudot hipotēzi, ka AB, kas veido 90% no kopējā AB patēriņa, var kalpot kā zāļu ordinēšanas kvalitātes indikators (*Bergman et al.*, 1998). Par pamatu ņēma DDD un noteica, cik AB veidoja 90% no kopējā AB patēriņa. Iegūtos datus salīdzināja arī ar nacionālajās vadlīnijās minētajiem ieteikumiem par AB lietošanu. Autori secināja, ka tā ir lēta un vienkārša metode zāļu ordinēšanas kvalitātes izvērtēšanai, kas ļauj salīdzināt datus gan starp slimnīcām, gan reģioniem (*Bergman et al.*, 1998, *Dimiņa*, 2013). Šo metodi var izmantot ne tikai AB, bet arī citu zāļu grupu analīzei, piemēram, antidepresantu, benzodiazepīnu atvasinājumu, elpceļu obstruktīvu saslimšanu ārstēšanā izmantoto zāļu patēriņa analīzē (*Teichert et al.*, 2007), kā arī noteiktu pacientu grupu (piemēram, pacienti ar apdegumiem) ārstēšanā izmantoto zāļu analīzē. (*Khairnar et al.*, 2011) Zviedrijas Medicīniskās kvalitātes padome ir ieteikusi 90%DU metodi zāļu ordinēšanas kvalitātes izvērtēšanai (*Strom et al.*, 2011). Šāda metode izmantota, gan analizējot AB patēriņu pieaugušiem (*Bergman et al.*, 1998), gan bērniem (*Arcavi et al.*, 2010, *Zhang et al.*, 2008b), kā arī ar tās palīdzību var analizēt AB patēriņa tendences atsevišķās slimnīcas nodaļās (*Gendel et al.*, 2004), slimnīcās dažādās valstīs (*Plet et al.*, 2013,

Zarb *et al.*, 2011) vai arī situāciju primārajā aprūpē (Wettermark *et al.*, 2003). 90%DU metodi var kombinēt ar citām AB patēriņa analīzes metodēm: četrās terciārā līmeņa bērnu slimnīcās (divas Lielbritānijā, pa vienai Itālijā un Grieķijā) laikā no februāra līdz maijam 2009. gadā vispirms veica 14 dienu prevalences pētījumu. Tālāk analizēja tikai tās AB, kas veidoja 90%DU, un papildus izmantoja arī ordinētās dienas devas metodi (Porta *et al.*, 2012).

Kvalitatīvie pētījumi

Kvalitatīvās un arī socioloģijā izmantotās metodes var būt noderīgs veids kā izvērtēt, piemēram, ārstu attieksmi pret AB ordinēšanu, ietekmi uz apkārtējo vidi, izmantojot diskusiju formu (Sahoo *et al.*, 2010) vai arī ar fokusgrupu diskusiju palīdzību, analizējot farmaceita lomu nepamatotu AB izsniegšanā atvērta tipa aptiekās (Roque *et al.*, 2013). Citos pētījumos tiek izmantoti semināri ar pseidopacientu piedalīšanos un viņu konsultēšanu, uzlabojot ģimenes ārstu komunikācijas prasmes (Cals *et al.*, 2013). Ir pieejami vairāki pētījumi, kuros analizēts, vai un kā nacionālās atšķirības ietekmē AB lietošanas paradumus, secinot, ka ir vērojama arī šāda ietekme (Deschepper *et al.*, 2008). Kā piemērs minēta Nīderlande (ar zemu varas distances indeksu), kur ir salīdzinoši zems AB patēriņš, kā arī laba sadarbība starp ārstiem un farmaceitiem, jo šie speciālisti regulāri tiekas, lai apspriestu zāļu terapijas jautājumus. Savukārt valstīs ar augstu varas distances indeksu, piemēram, pacienti sagaida, lai ārsti pieņemtu visus lēmumus par pacientu ārstēšanu, pašus pacientus šajā procesā neiesaistot (Deschepper *et al.*, 2008). Hofstede centra pētījumā izmantoja datus, kas iegūti no trīs Eiropas mēroga pētījumiem, kas veikti 2002. gadā, 2003. gadā un laikā no 1997.–2002. gadam. Kopā tika iegūti dati no 27 Eiropas valstīm, kuru analizē izmantoja Hofstedes kultūrālo dimensiju teoriju (*Hofstede's cultural dimensions theory/model*), piemēram, varas distances vai individuālisma modeli. Šis modelis apraksta sabiedrības locekļu vērtību sistēmas un to, kā šīs sistēmas ietekmē vai ir saistītas ar cilvēku uzvedību, analizējot ar paņēmieniem, kas aizgūti no faktoru analīzes (*The Hofstede Centre*, 2015). Ir pētījumi, kuros analizēti cilvēku uzvedības modeļi, kas ietekmē AB lietošanu (Lundborg *et al.*, 2014). Citā pētījumā salīdzināja AB ordinēšanas paradumus Eiropā un Ziemeļamerikā, analizējot desmit nacionālās vadlīnijas faringīta ārstēšanai (4 Ziemeļamerikas, 6 Eiropas vadlīnijas), un secināja, ka pastāv atšķirības starp dažādām valstīm (gan kādas AB ordinēt, gan arī iemesli, kāpēc AB nepieciešamas): Ziemeļamerikas, Francijas un Somijas vadlīnijās AB tika rekomendētas, savukārt Beļģijas, Skotijas, Anglijas un Holandes vadlīnijas nē. Atšķīrās arī pirmās izvēles AB, kas lielākoties bija penicilīns, bet Francijas vadlīnijās – aminopenicilīni un cefalosporīni (Matthys *et al.*, 2007). Lai iegūtu pēc iespējas vispusīgāku informāciju par AB patēriņu, ir izmantotas speciāli

veidotas aptaujas par AB lietošanas iemesliem, specifiskiem ar AB lietošanu saistītiem jautājumiem (piemēram, vai AB lietošanas nepieciešamība tiek pārskatīta ik pēc 72 stundām, vai AB ordinēšana ir datorizēta). Iespējami gadījumi, kad kvalitatīvās metodes tiek kombinētas ar kvantitatīvām. Francijā, kur ir augsts AB patēriņš un multirezistento baktēriju skaits, tika veikts multicentru pētījums, lai pārbaudītu, vai specifiski kontroles mehānismi spēj ierobežot AB lietošanu (*Miliani et al.*, 2008). Pētījumā tika izmantota standartizēta aptauja, un AB patēriņš tika izteikts DID. Autori secināja, ka AB sagatavošana aptiekā individuālam pacientam, automātiska šo līdzekļu lietošanas pārtraukšana pēc noteiktu dienu skaita, ierobežota pieeja AB izrakstīšanā ir bijuši daži no faktoriem, kas ļāvuši samazināt nepamatotu AB patēriņu slimnīcās (*Miliani et al.*, 2008). Aptaujas izmantotas arī, lai izvērtētu AB racionālas lietošanas komiteju vai komisiju darbības efektivitāti slimnīcās (*van Gastel et al.*, 2010) vai to, kas ir bijis par iemeslu, kāpēc ārsti nav vēlējušies izmantot izveidotas datorizētās ieteikumu programmas AB empīriskai izvēlei (*Chow et al.*, 2015). Kvalitatīvās metodes tiek izmantotas daudz mazāk, salīdzinot ar kvantitatīvajām metodēm, lai gan tām varētu būt būtiska loma, lai, piemēram, izskaidrotu ārstu nevēlēšanos mainīt savus AB izrakstīšanas ieradumus slimnīcā un sekot rekomendācijām.

1.1.4. Situācija bērnu populācijā

Bērnu populācijā AB patēriņa pētījumi, tajā skaitā PPP (1.4. tabula), ir veikti mazāk, turklāt tikai pēdējos gados palielinās interese par iespējam veikt pētījumus šajā sabiedrības daļā.

1.4. tabula

PPP par AB patēriņu hospitalizētiem bērniem

Kur veikts pētījums	Kādas pediatriko pacientu grupas iekļautas	Autori, gads ^a
Austrālijā	jaundzimušie (multicentru, 6 nodaļas)	<i>Osowicki et al.</i> , 2015
Latvijā (Rīgā) un Lietuvā (Viļņā)	bērni un jaundzimušie (pa 1 bērnu slimnīcai no katras valsts)	<i>Usonis et al.</i> , 2015
Francijā (Parīzē), Latvijā (Rīgā) un Lielbritānijā (Birmingemā)	bērni un jaundzimušie (pa 1 bērnu slimnīcai no katras valsts)	<i>Sviestina et al.</i> , 2015
Austrālijā	bērni un jaundzimušie (8 slimnīcas)	<i>Osowicki et al.</i> , 2014
Bahreīnā	bērni un jaundzimušie (1 slimnīca)	<i>Al Salman et al.</i> , 2014

Kur veikts pētījums	Kādas pediatriko pacientu grupas iekļautas	Autori, gads ^a
Latvijā	bērni un jaundzimušie (9 slimnīcas)	<i>Sviestina et al., 2014</i>
Eiropā un atsevišķās valstīs ārpus Eiropas	bērni un jaundzimušie	<i>Versporten et al., 2013</i>
Kanādā (Toronto)	ITN kardioloģiskie pacienti	<i>Blinova et al., 2013</i>
Latvijā (Rīgā) un Lielbritānijā (Birmingemā)	bērni un jaundzimušie (pa 1 bērnu slimnīcai no katras valsts)	<i>Sviestina et al., 2013</i>
Lietuvā (Viļņa)	bērni un jaundzimušie (1 slimnīca)	<i>Usonis et al., 2012</i>
Velsā	bērni un jaundzimušie	<i>Public Health Wales, 2012</i>

^aLīdz 2012. gadam veiktie PPP bērniem apkopoti *Versporten et al. (2013)* rakstā

Analīzi apgrūtinā tas, ka bērni ir nereti iekļauti pētījumos kopā ar pieaugušajiem un netiek atsevišķi analizēti, kādas AB saņēmumi tieši bērni. Eiropā 2008. gadā tika veikts prevalences pētījums, kurā piedalījās 32 slimnīcas no 21 valsts, tajā skaitā no Latvijas P. Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca un Liepājas Reģionālā slimnīca. Lai arī pētījumā nepiedalījās BKUS, kas ir lielākā bērnu ārstniecības iestāde Latvijā, tomēr pētījuma rezultāti uzskatāmi par nozīmīgiem, jo tika secināts, ka slimnīcās ir pārāk liels parenterālo AB īpatsvars (ko savukārt potenciāli var saistīt ar katetru infekciju rašanās risku, palielinātām izmaksām, paildzinātu uzturēšanās laiku slimnīcās), novērotas neatbilstošas AB kombinācijas ķirurģiskā profilaksē, kā arī paildzināta ķirurģiskā profilakse (ilgāk nekā 24 stundas), kas lielākajā skaitā gadījumu nav nepieciešama. (*Amadeo et al., 2010b*). Atsevišķās slimnīcās veikti prevalences pētījumi, kuros arī norādīts, ka ir liels pacientu skaits, kas saņem AB ķirurģiskai profilaksei (*Ciofi Degli et al., 2008*). Literatūrā galvenokārt pieejami pētījumu rezultāti par AB patēriņa analīzi pieaugušajiem, izmantotot DDD metodi, bet ir salīdzinoši maz pētījumu par AB izlietojuma uzskaiti bērniem (1.5. tabula). Literatūrā ir arī atrodami pētnieku centieni, izveidot speciālas, bērniem atbilstošas DDD, kas jo īpaši svarīgi būtu neonatoloģijā (*Liem et al., 2010a*).

AB patēriņa pētījumi hospitalizētiem bērniem, kuros izmantota DDD metode

Kur veikts pētījums	Kādas pediatriko pacientu grupas iekļautas	Metode	Autori, gads ^a
Polija (Varšava)	vispārējās pediatrijas nodaļa slimnīcā	DDD/100 pacientu dienas, DDD/100 uzņemtiem pacientiem (arī 90%DU un 100%DU)	<i>Nitsch-Osuch et al., 2015a</i>
Polija (Varšava)	specializētā jaundzimušo nodaļa slimnīcā	DDD/100 pacientu dienas, DDD/100 uzņemtiem pacientiem (arī 90%DU un 100%DU)	<i>Nitsch-Osuch et al., 2015b</i>

Kur veikts pētījums	Kādas pediatrisko pacientu grupas iekļautas	Metode	Autori, gads ^a
Irāna	bērni un jaundzimušie (1 slimnīca)	DID	<i>Salehifar et al.</i> , 2014
Polija	jaundzimušie ar ļoti mazu dzimšanas svaru	DDD un DOT	<i>Wójkowska-Mach et al.</i> , 2014
Polija	jaundzimušo nodaļas	DDD/1000 personas dienām	<i>Rózańska et al.</i> , 2012
Latvija	bērni un jaundzimušie (1 slimnīca)	DDD/100 GD	<i>Sviestina</i> , 2011 ^b
Izraēla	bērni un jaundzimušie (2 slimnīcas)	DDD un 90%DU	<i>Arcavi et al.</i> , 2010 ^b
Ķīna	bērni un jaundzimušie (pulmonoloģijas nodaļas)	DDD/100 GD	<i>Zhang et al.</i> , 2009 ^b
Urugvaja	bērni un jaundzimušie (1 slimnīca)	DDD/100 GD	<i>Telechea et al.</i> , 2009 ^b
Irāna	bērni un jaundzimušie (1 slimnīca)	DDD/100 GD	<i>Ebrahimzadeh et al.</i> , 2008 ^b

^a Līdz 2012. gadam veiktie pētījumi bērniem, kuros izmantota DDD, apkopoti *Versporten et al.* (2013) rakstā

^b Pētījumi nav minēti *Versporten et al.* (2013) rakstā

Pētījumos, kuros analizētas perorālo AB lietošanas priekšrocības pieaugušajiem, secināts, ka pāriešana no parenterālām zāļu formām uz perorālajām zāļu formām noteiktu saslimšanu gadījumā ļauj samazināt pacientu ārstēšanās laiku slimnīcā un ārstēšanās izmaksas, atvieglo medmāsu darbu un uzlabo pacientu pašsajūtu (*Ramirez et al.*, 1999). Raksta autori uzsver nepieciešamību pēc vadlīniju izstrādāšanas, ņemot vērā pediatriskās populācijas īpatnības, šo vadlīniju un rekomendāciju ievērošanas, kā arī plašākiem pētījumiem tieši šajā pacientu grupā.

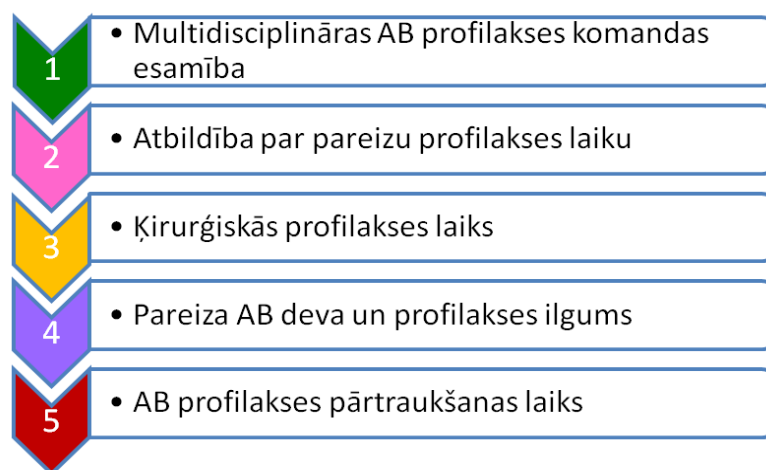
1.2. Ķirurģiskā profilakse

Viljams Stjuarts, ASV galvenais ķirurgs, 1969. gadā ASV Kongresā teicis: “Mēs varam aizvērt infekciju slimību grāmatas” (*Stewart*, 1967), ar to paužot pārliecību, ka AB ir līdzeklis, ar kuru uzveikt jebkuru infekciju, tāpēc par infekciju slimībām vairs nav jāuztraucas. Tomēr realitāte ir savādāka, jo pieaug rezistentu baktēriju, tajā skaitā multirezistentu (piemēram, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) skaits (*ECDC*, 2013a). Savukārt ĶBI ir starp biežākajām VASI, kaut gan tajā pat laikā tās ir vienas no novēršamākajām infekcijām, par ko liecina arī *ECDC* 2010.–2011. gadā veiktais pētījums (Latvija tajā nepiedalījās). Pētījuma analizē iekļāva datus par 231459 pacientiem no 947 slimnīcām. ĶBI infekcijas konstatēja 19,6% no 15000 VASI ziņojumiem. ĶBI, kas tika

konstatētas pacientiem, iestājoties slimnīcā, veidoja vienu trešo daļu no visām VASI (ECDC, 2013c). Aptuveni 14-16% no 2 miljoniem ar VASI, kas konstatētas hospitalizētajiem pacientiem ASV, bijušas ĶBI (Emori et al., 1993). ASV CDC ir aprēķinājis, ka, sākot no 2001. gada, ASV katru gadu ir ap 290000 ĶBI, kas izmaksā no 1–10 miljardiem ASV dolāru (tiešās un netiešās izmaksas), un ka aptuveni 8000 nāves katru gadu ir saistāmas ar šīm infekcijām (Evans, 2009). ĶBI ir otras biežākās (aptuveni 20%) VASI un trešās pēc izmaksām (Burke, 2003). ĶBI var attīstīties no 2–5% pacientu, kuriem veiktas tīras, neabdominālas operācijas, un līdz pat 20% pacientu, kuriem veiktas intraabdominālas operācijas (Bratzler et al., 2004). Starptautiskā mērogā ĶBI ir grūti uzraudzīt, jo šo infekciju diagnožu standarti atšķiras. PVO sponsorēta pētījuma rezultāti demonstrēja, ka VASI prevalence variē no 3–21%, kur brūču infekcijas ir 5–34% no kopējo infekciju skaita (Mayon-White et al., 1988). 2002. gadā veiktajā *Nosocomial Infection National Surveillance Service* pētījumā Anglijā, kas aptvēra laika posmu no 1997. gada oktobra līdz 2001. gada septembrim, teikts, ka VASI skaits, kas attiecināmas uz ķirurģiskām brūcēm, ir aptuveni 10%. Šīs infekcijas paildzina pacientu ārstēšanos, izraisa komplikācijas, un var izraisīt arī nāvi. Ir veikti aprēķini, ka katram pacientam ar ĶBI, ir jāārstējas slimnīcā par 6,5 dienām ilgāk, kas nozīmē slimnīcām gandrīz divkārtšas izmaksas saistībā ar attiecīgo pacientu (NINSS, 2002). Pēc nesenākiem pētījumiem, kas veikti ASV, papildu ārstēšanās ilgums ir no 7–11 dienām, pacientiem ar ĶBI ir 2–11 reizes lielāks nāves risks un veselības aprūpes sistēmai šīs infekcijas izmaksā no 3,5–10 miljardiem ASV dolāru ik gadus (Anderson et al., 2014). Joprojām arī rit diskusijas par to, kāds būtu labākais veids (metodes, reģistri) ĶBI uzraudzībai (Lawson et al., 2015, Leblebicioglu et al., 2015).

Bērnu populācijā pētījumi par AB profilakses lomu ĶBI samazināšanā ir veikti mazāk nekā pieaugušajiem, tomēr arī šajos pētījumos konstatēts, ka atbilstoša AB lietošana var samazināt ĶBI risku. ASV 2010. gadā veiktā retrospektīvā pētījumā 32 neatkarīgās bērnu slimnīcās, konstatēja, ka ķirurģiskie pacienti saņēma 43% no visām AB. Pētījumā analizēja 524364 pacientu datus – šie pacienti bija saņēmuši 2082929 AB terapijas dienas. Pneimonija, apendicīts, cistiskā fibroze un mīksto audu infekcijas bija četri biežākie AB ordinēšanas iemesli (Gerber et al., 2013). Prospektīvā kohortas pētījumā, ko veica no 2009. gada 1. aprīļa līdz 31. decembrim un kurā bija iesaistīti pacienti līdz 21 gada vecumam, secināja, ka pareiza ķirurģiskā profilakse (AB ievadīšana 1 stundas laikā pirms incīzijas) samazināja ĶBI risku par 30%. (Khoshbin et al., 2014.). Citā, retrospektīvā pētījumā bērniem, kas jaunāki par 18 gadiem, par AB profilakses lomu ĶBI mazināšanā – dati analizēti par laika posmu no 2000. gada janvāra līdz 2010. gada aprīlim, konstatēja, ka bērniem, kas nebija saņēmuši korektu profilaksi, bija 1,7 reizes lielāks ĶBI risks nekā tiem bērniem, kas saņēma pareizu profilaksi

(Shah et al., 2014). Arī tajos gadījumos, kad slimnīcā ir rekomendācijas AB lietošanai bērniem ķirurģiskā profilaksē, tās bieži vien neievēro (AB ievades laiku pirms operācijas, devu, lietošanas ilgumu) (Klinger et al., 2014). Kā viens no biežākiem kļūdu veidiem ķirurģiskā profilaksē bērniem tiek minēta AB devu un ievades laika neievērošana (Hawkins et al., 2013). Ir divi ĶBI uzraudzības veidi: tiešā un netiešā uzraudzība. Tiešo uzraudzību veic ārsts, infekciju kontroles speciālists vai apmācīta māsa, to sākot 24–48 stundu laikā pēc operācijas. Šī ir uzskatāma par visprecīzāko uzraudzības metodi, bet tā tiek reti izmantota ikdienas praksē, jo prasa laiku un cilvēku resursus. Netiešā uzraudzības metode sastāv no mikrobioloģisko izmeklējumu un stacionāra slimnieku medicīnisko karšu (pacientu slimības vēsturu) analīzes, ķirurga un/vai pacienta aptaujas, atkārtotas hospitalizācijas (operācijas) gadījumu uzskaites un analīzes, u.c. informācijas (piemēram, nozīmēto AB) analīzes. Netiešās uzraudzības metodes ir vienkāršākas un vieglāk īstenojamas ikdienas praksē, bet tās nav pielietojamas virspusēju infekciju uzraudzībai un jo īpaši tajos gadījumos, kad infekcija sākas pēc pacienta izrakstīšanas no slimnīcas (Anderson et al., 2014, Chalfine et al., 2006). Neatkarīgi no izvēlētajā uzraudzības veida ir jābūt apmācītam personālam, kā arī ir jāizglīto pacienti un viņu tuvinieki par ĶBI, lai spētu to atpazīt un zināt, kā rīkoties, ja ĶBI ir sākusies pēc izrakstīšanas no slimnīcas. Saistībā ar AB lietošanu ķirurģiskā profilaksē, agrāk dominēja divi galvenie viedokļi: profilakse ir universāls princips, kas izmantojams jebkurai operācijai, un – profilakse ir nepieciešama tikai tajos gadījumos, kur tai ir pierādīts efekts (Nyström, 2012). Mūsdienās dominējošais uzskats tomēr ir tāds, ka AB jālieto tikai tādos gadījumos, kad tas patiešām ir nepieciešams, jo īpaši, ņemot vērā arvien pieaugošo rezistenci pret AB. Saskaņā ar ECDC veikto sistemātisko pārskatu un ieteikumiem sekmīgu profilaksi var nodrošināt, īstenojot sekojošus piecus soļus – kvalitātes indikatorus (1.4. attēls) (ECDC, 2013b).

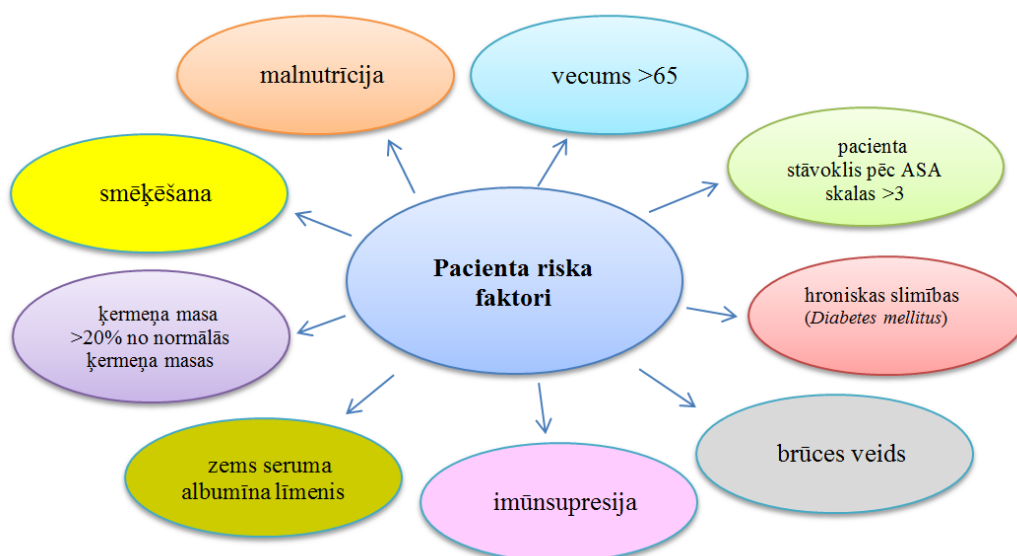


1.4. att. ECDC ķirurģiskās profilakses kvalitātes indikatoru

Tiek uzsvērts, ka, piemēram, multidisciplināras komandas sastāvā jābūt arī farmaceitiem, māsām, infekciju kontroles speciālistiem un klīniskie mikrobiologiem. Detalizēts ECDC kvalitātes indikatoru analīzes veida atspoguļojums piejams 1. pielikumā.

1.2.1 Ķirurģisko brūču infekciju riski, nelietojot antibiotikas

ĶBI risku var palielināt brūces veids un pacienta riska faktori (1.5. attēls). Ja ir tīra brūce, tad risks, iegūt infekciju, ir ap 2%, ja tīra-kontaminēta, tad 4–10%. Kontaminētas brūces gadījumā risks būs virs 10%, netīrai (inficētai) brūcei > 25% (40%), bet neatliekamās operācijās kontaminācijas risks ir 2–4 reizes lielāks kā plānveida operācijās (*Singhal et al.*, 2009).



1.5. att. Pacienta riska faktori (*NICE, 2008, SIGN, 2008*)

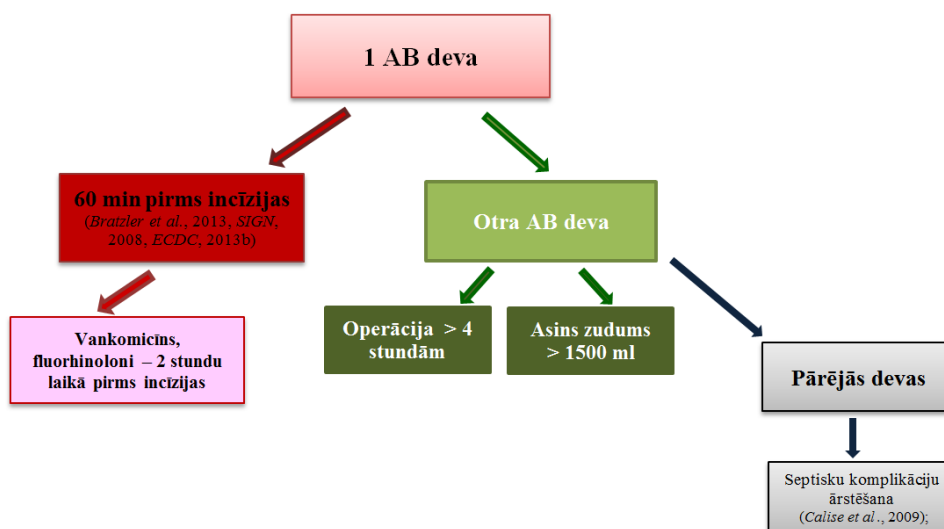
1.2.2. Antibiotiku izvēles vispārīgie principi

AB profilakses lietošanas mērķis, ir pasargāt pacientu no operācijas vietas jeb lauka infekcijām (*surgical site infection*), kas ietver locītavas, ķermeņa dobumus, audus u.c. ķermeņa daļas. Jāņem vērā arī tas, ka infekcija var sākties 30 dienu laikā pēc operācijas (lielākajā daļā gadījumu), bet visbiežāk 5.–10. pēcoperācijas dienā. Ja ir ievietots implants, tad ĶBI, kas skārusi dziļākos audus, var sākties vairākus mēnešus līdz 1 gadam pēc operācijas (*Owens et al.*, 2008). Profilaksei jāpasargā arī no ar ĶBI saistītas saslimšanas un mirstības rašanās un tai nevajadzētu negatīvi ietekmēt pacienta un slimnīcas mikrobiālo floru, kā arī ir jāsamazina uzturēšanās laiku slimnīcā un izmaksas. Lai šos uzdevumus sasniegtu, AB jābūt

aktīvai pret tiem patogēniem, kas visbiežāk varētu kontaminēt operācijas vietu, jābūt atbilstošā devā, jāievada pareizā laikā, lai sasniegtu incīzijas brīdī vajadzīgo koncentrāciju serumā un audos, drošai, kā arī jālieto iespējami īsāko laika periodu, lai samazinātu blakņu rašanās iespējamību, rezistences attīstību, kā arī secīgi samazinātu izmaksas (*Bratzler et al.*, 2013). Vairumā gadījumu trūkst zinātnisko pierādījumu tam, kura AB vai AB grupa būtu labākā (*SCHTA*, 2010). Vienas no vadlīnijās biežāk minētām AB ir 1. un 2. paaudzes cefalosporīni (cefazolīns un cefuroksīms), kas iedarbojas uz biežākajiem ĶBI izraisītājiem (stafilokokiem, streptokokiem, *Escherichia coli*). Ja operācijas laikā plāno atvērt zarnu lūmenu vai vēdera dobumā konstatēta ķirurģiska infekcija, tad, piemēram, ja ir izvēlēts ampicilīns ar gentamicīnu, būtu jāapsver arī metronidazola pievienošana. Izvēloties AB, jāņem vērā arī tas, kāda ir situācija ar rezistenci gan konkrētā valstī un slimnīcā, gan arī tas, vai pacientam nav iepriekš zināma alerģija uz penicilīniem vai kādām citām AB.

Visbiežāk izmantotais AB ievades veids pirms operācijas ir intravenozais, kas ir gan drošs un ātrs, gan arī ir labi paredzama zāļu koncentrācijas sasniegšana audos un serumā (*Bratzler et al.*, 2013). Taču AB var ievadīt arī perorāli vai rektāli: piemēram, metronidazola rektālais ievades veids nereti minēts zarnu trakta operācijās (*Munckhof*, 2005). Karolīniskās institūtā izmanto ne tikai intraveno AB ievadi, bet arī perorālo – plānveida zarnu operācijām pieaugušajiem 1–2 stundas pirms operācijas var lietot metronidazolu 1,2 gramus un sulfametoksazolu 0,8 gramus, ko var aizvietot ar 400 mg doksiciklīna alerģijas gadījumā (*Nyström*, 2012).

Jau 1961. gadā eksperimentālajā pētījumā tika konstatēts, ka infekciju vislabāk var samazināt tad, ja AB atrodas audos, pirms tur ir iekļuvušas baktērijas – tobrīd piedāvātais laiks bija vismaz 3 stundas pirms operācijas sākuma (*Burke*, 1961). Mūsdienās ir rasti pierādījumi, ka atbilstošākais laiks ir 1 stunda pirms operācijas – ASV izvērtēja AB profilaksi plānveida tīrām un/vai tīrām–kontaminētām operācijām (iekļauto pacientu skaits 2847) secinot, ka visoptimālākais periods profilaksei ir stundas laikā pirms incīzijas (*Classen et al.*, 1992). AB profilakses pamatprincipi attēloti 1.6. attēlā.



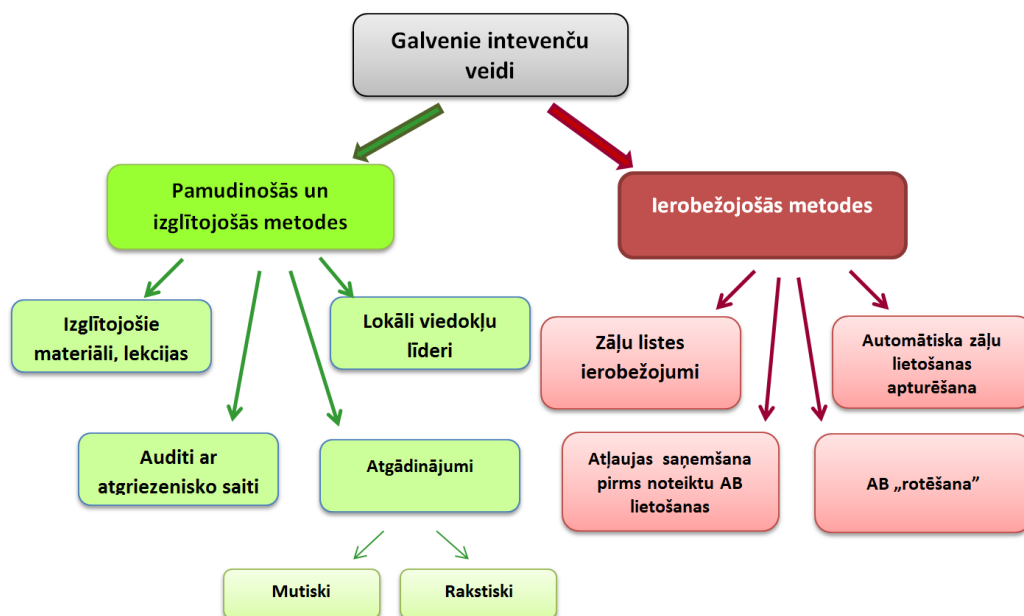
1.6. att. Antibiotiku profilakses pamatprincipi

Slimniekiem, kas ir MRSA nēsātāji vai inficēti, jānozīmē: vankomicīns (SIGN; A pierādījumu līmenis) vai intranazāli mupirocīns (B pierādījumu līmenis). Vankomicīns (lielas devas), kā arī aminoglikozīdi, izvēloties lietošanu 1 reizi dienā, jāievada ne ātrāk kā 1 stundas laikā, lai novērstu blakusparādību risku (SIGN, 2008).

1.2.3. Racionālas antibiotiku lietošanas veicināšana slimnīcā

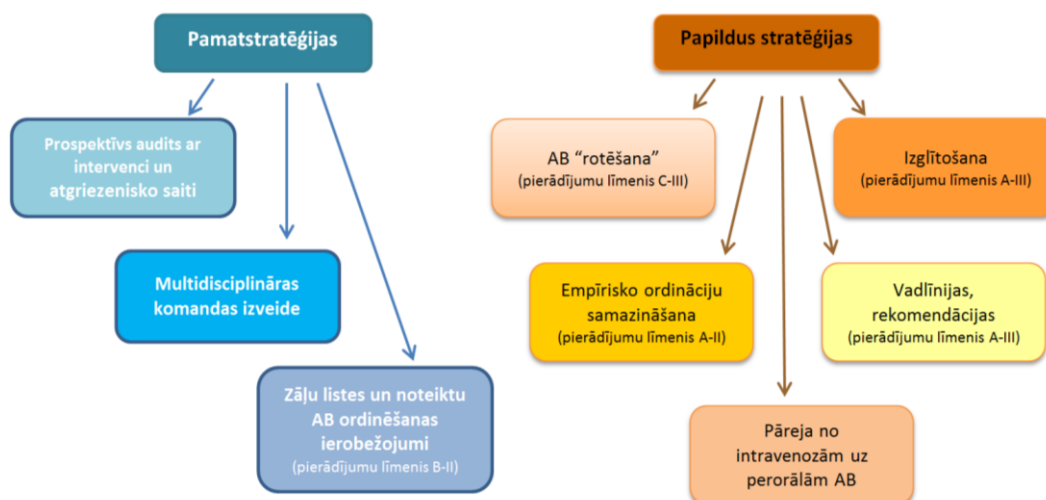
Lai veicinātu racionālu AB lietošanu slimnīcās gan bērniem, gan pieaugušajiem, tiek veiktas dažādas aktivitātes, kas kopā tiek apvienotas AUP. AUP var raksturot kā koordinētu dažādu intervenču (rīcību) programmu ar mērķi, uzlabot atbilstošu AB lietošanu un mazināt rezistenci (IDSA et al., 2012, MacDougall et al., 2005, Sandora et al., 2012). Šīs programmas mērķis ir, uzlabot pacienta ārstēšanas galaiznākumu un pacientu drošību, veicinot racionālu AB lietošanu, kā arī mazināt rezistenci, tāpēc ir jāizvēlas tādas AB, kas nodarīs vismazāko kaitējumu. Saskaņā ar pirmo globālo pētījumu par AUP galvenie iemesli, kas traucē to ieviešanu Eiropā, ir speciālistu un finansējuma trūkumus (34% gadījumu). Šajā pētījumā arī minēts, ka AUP ir bijušas 32% valstu (pētījumā saņemtas atbildes no 66 valstīm), bet, piemēram, elektroniskā zāļu ordinēšana visiem pacientiem bijusi tikai 19% valstu (Howard et al., 2015). Pētījumi rāda, ka AUP ir efektīvas, lai mazinātu gan nevajadzīgu AB lietošanu, gan arī mikroorganismu rezistenci (Cook et al., 2015, Fürst et al., 2015). Lai arī daudzās valstīs ir AUP, tomēr reizēm kritiski jāvērtē arī tajās sniegtie ieteikumi AB izrakstīšanai. Anglijā tika veikts pētījums, lai izvērtētu, kā Anglijas neatliekamās palīdzības slimnīcās AB izrakstīšanas politika saskan ar Anglijas Veselības departamenta “Sāc gudri, tad izvērtē” (Start Smart-Then Focus) rekomendācijām un ietekmē *Clostridium difficile* rādītājus. Dati tika iegūti no 105

(72%) neatliekamās palīdzības slimnīcām, un tika konstatēts, ka empīriskai ārstēšanai tiek plaši rekomendētas β -laktamāzes penicilīnu un inhibitoru kombinācijas, kas savukārt var veicināt *Clostridium difficile* pieaugumu (Llewelyn et al., 2015). Lai arī ir daudz pētījumu par AUP ieviešanu, tomēr viena konkrēta vislabākā stratēģija nav definēta, jo ir nepietiekams skaits randomizētu klīnisko pētījumu šajā jomā, turklāt bieži vien dažādas intervences tiek pielietotas vienlaikus, tāpēc grūti pateikt, tieši kura stratēģija devusi labāko rezultātu (Ramsay et al., 2003), vai arī ir norādīts, ka bija jāizmanto dažādas metodes, lai sasniegtu rezultātu (So et al., 2014). ASV veica aptauju 42 (atbildes saņemtas no 38) neatkarīgās bērnu slimnīcās, vai slimnīcās ieviestas oficiālās AUP, bet, ja nebija, tad kādas AUP visbiežāk izmantotas. No biežāk izmantotām metodēm minēti prospektīvie auditi ar atgriezenisko saiti, Zāļu listes ierobežojumi (katrs 9; 41%) un klīnisko vadlīniju lietošana (17, 77%) (Newland et al., 2014). Literatūrā minēts, ka AB ordinēšanas kvalitāti iespējams uzlabot ar AUP programmu palīdzību, piemēram, rekomendāciju ieviešanu (Hersh et al., 2015, Newland et al., 2014), Zāļu listes ierobežojumiem vai multidisciplināru komandu izveidošanu (Dellit et al., 2007). Rakstot par Multidisciplinārās komandas – AB aprites uzraudzības komitejas izveidi, autori (Dellit et al., 2007) min, ka tās sastāvā noteikti jābūt infektologam un klīniskam farmaceitam (pierādījumu līmenis A II) ar papildus apmācību infekciju slimībās. Turklāt vismaz infektologam un klīniskam farmaceitam ir jābūt atbilstoši apmaksātiem par ieguldīto darbu (pierādījumu līmenis A III) un svarīgs ir arī slimnīcas vadības atbalsts komitejas mērķu sasniegšanai (A III). Tiek arī minēts, ka pētījumos par to, kādas varētu būt labākās metodes, lai uzlabotu AB profilaksi, ne vienmēr izvēlēta atbilstoša metodoloģija un ziņojumu kvalitāte par intervences veidiem ne vienmēr ir atbilstošā līmenī, tāpēc ir kritiski jāpieiet šo rezultātu un izvēlēto metožu izmantošanai ikdienas praksē (Levy et al., 2013). Galvenie intervenču veidi ir pamudinošās un ierobežojošās metodes (1.7. attēls).



1.7. att. Galvenās metodes pareizas ķirurģiskās profilakses īstenošanai slimnīcā

Dažkārt vēl atsvevišķi tiek izdalītas strukturālās intervences: pāreja no AB ordinēšanas papīra formātā uz elektronisko ordinēšanas sistēmu, AB izrakstīšanas kvalitātes monitorēšanas mehānismu ieviešana, piemēram, aminoglikozīdu devu monitorēšanas sistēma (Davey et al., 2013). Savukārt citi autori piedāvā dalījumu pamatstratēģijās un papildus stratēģijās (Dellit et al., 2007) (1.8. attēls).



1.8. att. Racionālas AB lietošanas veicināšanas veidi slimnīcā

Zāļu listes ierobežojumus var izmantot, ja nepieciešams nekavējoties un būtiski samazināt AB patēriņu un izmaksas. Pozitīvie ieguvumi no īpašu nosacījumu ieviešanas atsevišķu AB ordinēšanā ir mazāk skaidri, jo ilgtermiņa ieguvumi nav novēroti, turklāt atsevišķos gadījumos tas var novest kādas citas AB nesamērīgas lietošanas. Ja šo metodi

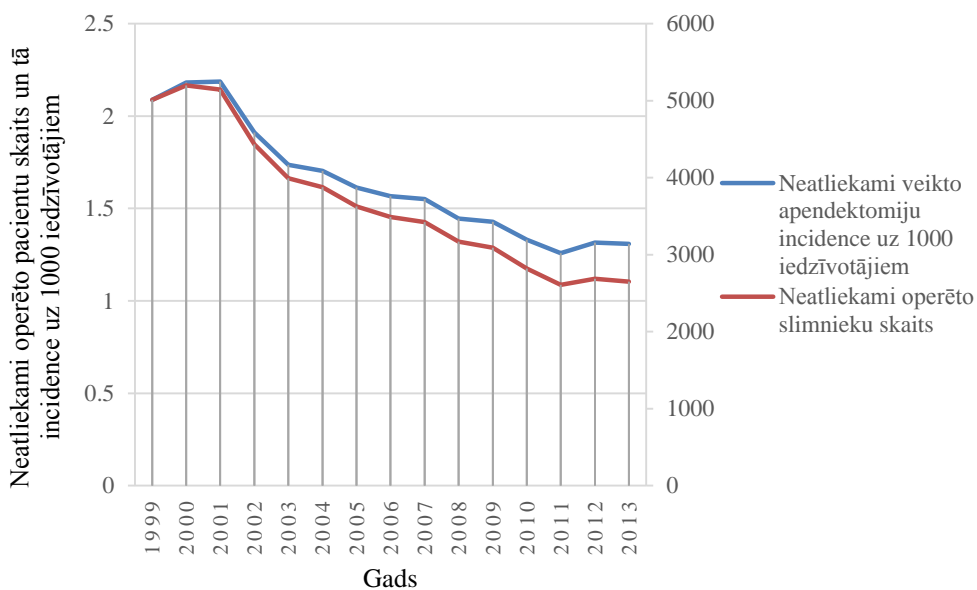
izmanto atsevišķu AB lietošanas uzraudzībai, tad ir jāseko līdzi vispārējām AB lietošanas tendencēm slimnīcā (pierādījumu līmenis B III). Savukārt izglītošana, kas ir viena no biežāk izmantotajām un būtiskākajām stratēģijām, tikai ar pasīvo daļu (lekcijām, prezentācijām, personāla apmācību, “brīdinājuma” elektroniskām vēstulēm) un bez aktīvās daļas ir ar nelielu efektivitāti (pierādījumu līmenis B II). Tomēr pēc vadlīniju vai rekomendāciju ieviešanas būtu jāseko izglītojošai programmai un analīzei par šo vadlīniju ieviešanas rezultātiem. ASV izvērtēja 31 neatkarīgo bērnu slimnīcu laika posmā no 2004.–2012. gadam, salīdzinot, kāds bijis vidējais ordinētais AB daudzums pirms un pēc ASV Infekcijas slimību biedrības 2007. gadā ieviestajām vadlīnijām par nepieciešamību slimnīcās izveidot AUP. Autori secināja, ka šādas programmas ir efektīvas, lai panāktu AB ordinēšanas samazināšanu (*Hersh et al.*, 2015). Sistemātiskā pārskatā, kas veikts 2014. gadā, analizēta AUP efektivitāte pediatrijā. Pavisam izvērtēti 17 pētījumi, kuros izmantotas dažādas metodes: AB “rotācija”, AB ordinēšanas ierobežojumi u.c. Vienpadsmit pētījumos konstatēts AB patēriņa samazinājums, 3 pētījumos – ordinēšanas kļūdu samazinājums un 3 pētījumos – izmaksu samazinājums. Autori (*Smith et al.*, 2015) secina, ka pagaidām ir maz pētījumu par AUP programmām pediatrijā, un ka publicētajos pētījumos izmantotās AUP nav atstājušas negatīvu iespaidu uz pacientu drošību.

1.3. Akūts apendicīts: izplatība un biežums, etioloģija, vēsturiskā izpratne, ķirurģiskā profilakse un ārstēšanas iespējas

1.3.1. Akūta apendicīta izplatība un biežums

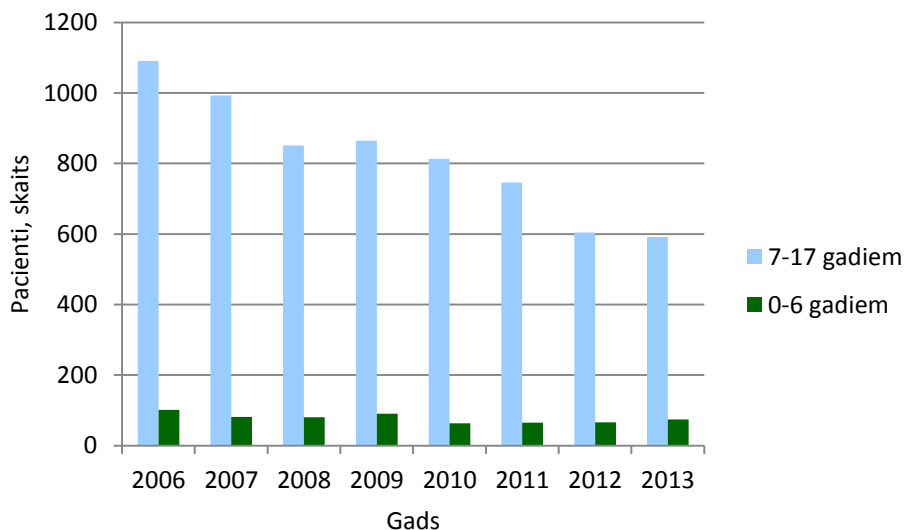
Akūts apendicīts ir aklās zarnas tārpveida piedēkļa iekaisums. Tā ir viena no biežākajām akūtajām ķirurģiskajām slimībām gan pieaugušajiem, gan bērniem. Akūta apendicīta incidence saskaņā ar epidemioloģiskiem pētījumiem Eiropā un Ziemeļamerikā vidēji ir ap 100 uz 100000 iedzīvotāju, bet perforējuša apendicīta gadījumā – 20 uz 100000 iedzīvotāju, turklāt to visbiežāk novēro 10–19 gadu vecumā (*Ohmann et al.*, 2002). Vecumā līdz vienam gadam akūto apendicītu novēro ārkārtīgi reti, tādēļ pārsvarā jau komplikējušos ar peritonītu. Pētījumos to norāda robežās no 0,06% līdz 0,2% (*Бауров*, 1973, *Исаков et al.*, 1986). Saskaņā ar dažādos literatūras avotos publicēto saslimstība ar akūto apendicītu laikā no aptuveni 1945.–1975. gadam īpaši Skandināvijas valstīs saruka gandrīz uz pusi, bet laika posmā no 1970. gada līdz 20. gadsimta 90 gadu beigām šo pašu īpatnību novērojuši vairāki pētnieki dažāda ilguma retrospektīvos pētījumos no 15% līdz 48% (*Ohmann et al.*, 2002). Līdzīgi starptautiskos pētījumos atzīmētajai tendencei arī

Latvijā slimības biežums pieaugušiem pēdējos gados mazinās, kas tā neesot bijis iepriekš (Martinsons, 2004) (1.9. attēls).



1.9. att. Neatliekami operēto pacientu skaits un neatliekami veikto operāciju incidence akūta apendicīta gadījumā uz 1000 iedzīvotājiem (SPKC un CSP dati)

Kopējais ārstēto pacientu skaits Latvijā vecuma grupās no 0–6 gadiem un 7–17 gadiem saskaņā ar SPKC datiem atspoguļots 1.10. attēlā.



^aAttēls veidots, par pamatu ņemot SPKC sniegtos datus

1.10. att. Kopējais ar akūto apendicītu ārstēto pacientu skaits līdz 18 gadiem Latvijā pa vecuma grupām^a

1.3.2. Akūta apendicīta etioloģija

Par akūta apendicīta etioloģiju jau 20. gadsimta sākumā dominējis uzskats, ka tā iemesls ir tārpeida piedēkļa aklajam maisam līdzīgā anatomiskā uzbūve, kas ir ideāli piemērota vieta infekcijas attīstībai, turklāt zemgļotādas limfoīdie audi ātri reaģē, noslēdzot lūmenu pavisam (*Aschoff, 1907, Kramer, 1902*). Uz limfoīdo audu iekaisumu, kas īpaši raksturīgs augošam bērnam, norādījis arī Rīgas pilsētas Džeimsa Armisteeda bērnu slimnīcas vadošais ķirurgs *P. Klemm* jau 1905. gadā (*Klemm, 1906*). Limfoīdās hiperplāzijas teoriju 1937. gadā plaši un, atsaucoties uz daudziem citiem autoriem, tostarp arī jau minēto *P. Klemm*, metaanalīzē aprakstījis *Gray et al.* (1937). Mehāniskos faktoros izcēlis Latvijas Universitātes ķirurģiskās hospitālās klīnikas direktors profesors *J. Dzirne*, (*Dzirne, 1928*). Pašlaik vairums autoru norādu uz multifaktoriālu etioloģiju, tomēr joprojām kā galveno iekaisuma procesa izraisītāju ap 70% gadījumos uzskata zarnu satura sasprūdumu tārpeida piedēkļa lūmenā – nereti tas ir koprolīts, svešķermenis vai zarnu parazīti (*Zachariou, 2009, 2013*). Koprolītu kā akūtā apendicīta iemeslu 36,1% gadījumos min *Engin et al.* (2012), bet citos pētījumos tas minēts kā iemesls pat 50% gadījumu (*Raahave et al., 2007*). Ir pētījumi, kuros norāda uz zināmu ģenētisku dispozīciju, proti, uz akūtā apendicīta fenotipisku heterogenitāti un nepilnīgu gēna penetranci (*Fitze et al., 2007*).

Senāk bieži novēroti gadījumi, kad akūtā apendicīta vai pat zarnu nosprostošana iemesls ir bijušas askarīdas, taču mūsdienās šādi novērojumi kļuvuši reti (*Sforza et al., 2011*). Citi autori savukārt norāda, ka zema parazītu prevalence (88 jeb 5,5% no 1600) rezecētajos tārpeida piedēkļu paraugos liecina, ka parazīti nebūt nav galvenais akūta apendicīta iemesls bērniem (*Zakaria et al., 2013*). Turklāt enterobioze tārpeida piedēklī var izraisīt akūtam apendicītam līdzīgu klīnisko ainu (*Gialamas et al., 2012, Martínez-Criado et al., 2012, Vleeschouwers et al., 2013*). Bakterioloģiskos pētījumos 98% (117) preparātu, kas nosūtīti izmeklēšanai, konstatēta jaukta aeroba un anaeroba flora – 85% gadījumu *Escherichia coli*, 26% *Klebsiella pneumoniae*, 25% *Streptococcus spp.*, 18% *Enterococcus spp.*, bet 15% gadījumu *Pseudomonas aeruginosa* (*Chen et al., 2012*). Līdzīgi pētījumā bērniem biežāk atrasta *Escherichia coli*, tai seko *Streptococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus fragilis*, turklāt jo mazāks bijis bērna vecums, jo biežāk novērota *Pseudomonas aeruginosa*. 12,3% gadījumos novērotā *Escherichia coli* bijusi multirezistenta. Streptokokiem rezistence pret klindamicīnu novērota pat 32%, bet *Bacillus fragilis* 28,6% gadījumos (*Fernández Ibieta et al., 2014*). Citi autori uzskata akūto apendicītu par polimikrobiālu infekcijas slimību, no kurām lielākā nozīme ir *Fusobacterium nucleatum* un citām *Fusobacterium* grupas baktērijām. Tās konstatētas 70–71% pēc *Carnoy* vai 30–36% gadījumu ar formalīnu fiksētā

materiālā – Vācijā, Krievijā un Ķīnā rezecētos aklās zarnas tārpveida piedēkļos (*Swidsinski et al.*, 2012). Par akūta apendicīta izraisītājiem tiek minēti arī vīrusi, sēnītes un parazīti, tostarp adenovīrusi, citomegalovīruss, *Yersinia* un *Histoplasma* celmi, kā arī *Schistosomiasis* vai *Strongyloides stercoralis* invāzija, kā arī tenioze (*Grynspan et al.*, 2008, *Lamps*, 2010). Tikai 1,2% apendicītu gadījumus izraisījušas *Candida* un *Aspergillus* sēnītes (*Larbcharoensub et al.*, 2013). Vēl retāk novērots amebiāzes izraisītais akūtais apendicīts – meklējot *PubMed* and *MEDLINE* datubāzēs laika periodā no 1935.–2012. gadam, atrasti tikai 174 gadījumi, kuros aprakstīts amebiāzes izraisītais akūtais apendicīts, turklāt pārsvarā bijuši tajās valstīs, kurās ir augsts vai vidējs amebiāzes risks (*Otan et al.*, 2013). Visai reti akūts apendicīts novērojams bērniem ar vējbakām (*Pogorelić et al.*, 2012) vai Šēnlaina-Henoha purpuru (*Bilici et al.*, 2012, *Jasić et al.*, 2011). Vēl retāk tas novērots masalu gadījumā – literatūrā angļu valodā līdz 2011. gadam tas aprakstīts tikai 25 gadījumos (*Stadlmann et al.*, 2011). Kādā publikācijā norādīta iespējamā *herpes simplex* vīrusa saistība ar akūto apendicītu bērnu vecumā (*Katzoli et al.*, 2009). Atsevišķi autori norāda, ka floras noskaidrošana akūta apendicīta gadījumā, viņuprāt, nav būtiska, jo pat tad, ja kaut kas intraoperatīvajos uzņēmumos tiek izsēts, tas bieži atšķiras no tiem patogēniem, kuri izraisa postoperatīvās komplikācijas (*Foo et al.*, 2008). Retos gadījumos novērota tārpveida piedēkļa endometrioze (*Ben Maamer et al.*, 2013), torsija (*Kilincaslān et al.*, 2013), epitēlijšūnu audzējs (*Matkowskyj et al.*, 2013), T šūnu limfoma (*Matsushita et al.*, 2013), karcinoids (*Dr. med. Dz. Mozga* novērojums) vai akūts leukēmisks apendicīts pacientam ar promielocītu leukēmiju (*Karachiwala et al.*, 2012). Plašā pētījumā, mikroskopā caurlūkojot preparātus atkārtoti, no 5262 tārpveida piedēkļiem 54 jeb 1% gadījumā tika konstatēta histopatoloģiski netipiska atradne – 37 gadījumos enetrobioze, 5 gadījumos karcinoids, 4 gadījumos gļotādas cistadenomas, 2 – eozinofilā infiltrācija, 2 – mukocēle, 2 – tuberkuloze, 1 – kausveida šūnu karcinoids un 1 – neirogēna hipeplāzija (*Akbulut et al.*, 2011). Aprakstīts arī primāra tuberkuloza apendicīta gadījums ar aklās zarnas perforāciju (*Elamurugan et al.*, 2012). Vēl mazāka ir iespējamība, ka akūto apendicītu izraisa augļu sēklas vai augu atliekas – tās rezecēto tārpveida piedēkļu lūmenā konstatētas tikai attiecīgi 0,05% un 0,35% gadījumos.

1.3.3. Vēsturiskā izpratne par apendicītu

Vēsturiski tiek uzskatīts, ka akūto apendicītu pirmais aprakstījis amerikāņu ārsts *R. Fitz* (1843.-1913.) 1886. gadā, korekti norādot uz agrīnas diagnostikas un ārstēšanas nepieciešamību, savus apsvērumus balstot plašā 157 perforējušā apendicīta un 209 tiftīta (aklās zarnas iekaisums) vai peritiftīta gadījumus aptverošā pētījumā (*Fitz*, 1886). *R. Fitz*

1886. gadā Vašingtonā uzstājies Amerikāņu ārstu asociācijas sanāksmē ar vēsturisko priekšlasījumu, kurā vērsis klātesošo uzmanību uz nepieciešamību laikus atpazīt akūto apendicītu un tā ķirurģisko ārstēšanu. Būtībā tieši viņš deva vārdu – apendicīts, pamatojot, peritiflītiskais abscess parasti nav nekas cits kā apendikulāras izcelsmes lokāls un norobežots peritonīts (*Sonnenburg, 1908*). Tiek uzskatīts, ka *T. Morton* no Filadelfijas 1887. gada 27. aprīlī apzināti veicis apendektomiju 26 gadus vecam pacientam, kurš izveseļojies (*McCarty, 1927*). To gan apšaubījis *F. Treve* un norādījis, ka *T. Morton* pacientu operējis gadu vēlāk (*Ramachandran et al., 2011*). Viens no operatīvās terapijas piekritējiem bijis pazīstamais ķirurgs *C. McBurney*, kurš aprakstījis gan indikācijas agrīnai operācijai, gan klasisko slīpo griezienu (*McBurney, 1894*). Tajā pašā 1894. gadā Rīgas pilsētas slimnīcas ķirurģijas nodaļas ārsts *A. von Bergmann* žurnālā *Ķirurģijas vēstnesis (Хирургический вестник)* publicējis rakstu “9 случаев резекции червеобразного отростка”. 1980. gadā grāmatā “Zelta skalpelis” *A. Vīksna* un *E. Platkājis* norāda, ka laikā no 1886. līdz 1896. gadam aklās zarnas piedēklis Rīgas pilsētas slimnīcā izgriezts piecpadsmit reizes, kas nozīmētu, ka strauji pieaudzis veikto apendektomiju skaits 1895. gadā. Tiesa, autori nenorāda datu avotu (*Vīksna et al., 1980*).

Tomēr vēl visai ilgi tika diskutēts par operatīvas un konservatīvas ārstēšanas priekšrocībām, kā, piemēram, var izsekot no korespondences Britu Medicīnas žurnālā 1902. gadā (*Pye-Smith et al., 1902*). Apjomīgu literatūras metaanalīzi mūsdienu izpratnē publicējis profesors *E. Payr* (1903), norādot, ka pasaules literatūrā par epitiflītu (apendicītu) ir ļoti daudz publikāciju, īpaši amerikāņu, franču un angļu literatūrā. Šajā publikācijā viņš atsaucas arī uz Rīgas pilsētas slimnīcas ķirurģijas nodaļu un *A. fon Bergmann* privātklīnikā laikā no 1894.–1903. gadam ārstētajiem 268 apendicīta gadījumiem (*Bornhaupt, 1903*), vērtējot viņa aktīvo taktiku kā progresīvu. *L. Bornhaupt* publikācija satur plašu pacientu materiālu, kurā iespējams izsekot, ka pats pirmais bērns, par kuru pašlaik ir droši zināms, ka viņam Rīgas pilsētas slimnīcā 1896. gadā *A. fon Bergman* sekmīgi veicis apendektomiju un kurš izveseļojies, ir bijis 15 gadus vecs patients A.J., kas ārstējies laikā no 1896. gada 22. aprīļa līdz 15. maijam. Saslimšana sākusies aprīļa sākumā, turklāt jau 1895. gadā bijusi “pirmā lēkme”. Operācijas laikā konstatēti saaugumi un izmainīts tārpsveida piedēklis. Pats pirmais bērns, par kuru zināms, ka viņam veikta operācija, ir bijis 12 gadus vecs zēns B.M, kurš 14 dienas pēc saslimšanas sākuma iestājies 1894. gada 5. novembrī, nākamajā dienā operēts sakarā ar peritiflītu, konstatēts vispārējs strutains peritonīts, zarnu salīpumi, kā arī vēdera dobumā atrasts brīvs fēčakmens. Diemžēl, zēns 7. novembrī miris, autopsija viņam nav veikta. Zināms, ka 1899. gadā atvērta *James Armitstaed* bērnu slimnīcā Rīgā tās ķirurģijas nodaļas vadošais ķirurgs *P. Klemm* apendektomijas veicis vismaz jau 1903. gadā (pacienta

slimības vēsture saglabājusies Bērnu slimnīcas arhīvā), bet domājams, ka viņš to darījis arī agrāk. 1905. gadā viņš rakstījis, ka apendicīts ir ķirurģiska infekcijas slimība un par to vairs nevar būt nekādu šaubu (*Klemm, 1906*). Krievijā diskusija starp operatīvās vai konservatīvās ārstēšanas piekritējiem akūtā apendicīta gadījumā ilga līdz 1909. gadam, kad IX Krievijas ķirurgu kongresā viennozīmīgi tika propagandēta operatīva ārstēšana pirmo 24–48 stundu laikā (*Колесов, 1972*).

Vienu no plašākajiem materiāliem, kurā aprakstīts 1165 akūtā apendicīta gadījumi bērniem laikā no 1926.–1947. gadam, 1950. gadā publicējuši *Abel et al.* (1950), kurā demonstrē, kā izdevies samazināt mirstību no 5,8–1,1% un vidējo ārstēšanās ilgumu no 21–10,3 dienām. A. Bieziņš 1928. gada Tautas veselības kalendāra Nr. 1 rakstā “Aklās zarnas piedēkļa iekaisums, sevišķi pie bērniem” raksta: “Vieglāka un visvienkāršāka šāda operācija, ja viņu izdara tad, kad nav akūta iekaisuma lēkmes. Tādā gadījumā vēdera sienas var aizsūt, pēc nedēļas operācijas brūce jau sadzijusi. 10–12 dienas pēc operācijas slimnieks var atstāt slimnīcu ar to drošo pārliecību, ka no aklās zarnas piedēkļa iekaisuma viņam vairs nav jābaidās. Operācija iekaisuma reizē ir daudz grūtāka. Pirmās 24–48 stundās pēc akūtā iekaisuma lēkmes sākuma piedēklis parasti vēl nav perforējis (gājis pušu). Izgriežot saslimušo piedēkli, mēs iekaisumu vēl varam apkarot uz vietas. Tā ir tā saucamā agrā operācija pie akūtā piedēkļa iekaisuma lēkmes.” Šajā periodā acīmredzot ir veidojusies tendence, ka vēdera sāpju gadījumā tiek uzskatīts, ka to iemesls varētu būt hroniskais apendicīts un tikusi veikta apendektomija. Jau iepriekš minētajā vietā A. Bieziņš raksta: “Bērnu vecumā hroniskais aklās zarnas piedēkļa iekaisums atgadās samērā reti. Pieaugušiem turpretī viņš ir ļoti labi pazīstama lieta. Bālās, mazasinīgas un nervozās pilsētas sievietes it bieži iedomājas slimojam ar to. Ir pat veseli pagasti un miesti, kur kāds centīgs ķirurgs plašos apmēros atsvabinājis iedzīvotājus no šās mazās un reizēm bīstamās miesas daļas. Priekš kādiem 10–15 gadiem to darīja visi ķirurgi. Tagad modernā medicīna ir aizgājusi tālāk un kļuvusi daudz atturīgāka šajā ziņā. Tagad mēs zinām, ka ne ikreiz, kad pie uzspiešanas aklās zarnas vietā slimnieks sūdzas par sāpēm, ir konstatējams aklās zarnas piedēkļa hronisks iekaisums. Bet vēl tagad atrodas “speciālisti aklās zarnas iekaisumā”, kuri šo diagnozi stāda pārāk bieži.” Kopš tā laika akūta apendicīta ārstēšanā nogaidoša taktika kļuva aizvien retāka, proti, tikai norobežota infiltrāta gadījumā, bet pārsvaru guva aktīvai ķirurga rīcība pirmajās stundās pēc stacionēšanas. Šāda taktika nodrošināja letalitātes samazināšanos. *Ravdin et al.* 1940. gadā apraksta sulfanilamīdu lietošanas uzsākšanu no 1936. gada otrās puses, kuras rezultātā, viņuprāt, izdevies samazināt letalitāti apendikulāras izcelsmes peritonīta gadījumā no 1,5% uz 0,4% (*Ravdin et al., 1940*). *M. Deaver* 1952. gadā publicētajā rakstā par akūta apendicīta ārstēšanu 777 bērniem līdz 14 gadu vecumam laikā no 1930.–1951. gadam raksta, ka šajā pacientu sērijā nav pierādījumu

tam, ka mortalitāte būtu samazinājusies ķīmijterapeitisku vai antibiotisku zāļu lietošanas dēļ, taču ir radusies sajūta, ka šo zāļu lietošana ir samazinājusi morbiditāti (*Deaver, 1952*). 1957. gadā A. Bieziņš un T. Čēma rakstīja, ka AB ieviešana akūta apendicīta gadījumā ievērojami samazinājusi mirstību akūta apendicīta gadījumā agrīnā vecuma bērniem (*Биезинь et al., 1957*). To apstiprina arī Bērnu slimnīcas statistikas dati, kuros pamanāms straujš letalitātes kritums akūta apendicīta gadījumā bērniem no 1948. gada. Bērnu ķirurģijas klīnikas taktika, kas tika iedibināta profesora J. Gaujēna vadībā, bija balstīta uz pacientu stacionēšanu aizdomu gadījumā, atkārtotu apskati un izvērtēšanu, pacienta pirmosperācijas sagatavošanu, iespējami agrīnu operāciju, apendektomiju ar rūpīgu vēdera dobuma sanāciju un nepieciešamības gadījumā drenāžu, kā arī intensīvu pēcoperācijas ārstēšanu. Šobrīd taktika pakāpeniski tiek mainīta – tiek pieļauta nogaidoša taktika un pat konservatīva ārstēšana nekomplicēta akūta apendicīta gadījumā ar AB.

1.3.4. Nekomplicēta apendicīta ārstēšanas iespējas

Nekomplicēta apendicīta ārstēšana iespējama vai nu ar apendektomiju vai arī konservatīvi, izmantojot AB (*Inchien, 2012*). Konservatīvo ārstēšanu ar AB vieni no pirmajiem aprakstījuši A. *McPherson* un J. *Kinmonth* 1945. gadā un E. *Coldrey* 1959. gadā. *McPherson et al.* neiesaka konservatīvu ārstēšanu bērniem, grūtniecēm un gados veciem cilvēkiem, ja vien uzņemšanas laikā netiek konstatēts ciets un norobežots infiltrāts (*McPherson et al., 1945*). E. *Coldrey* ziņo par 471 speciāli neizvēlēta pacienta ārstēšanu piecu gadu garumā un zemiem mirstības un saslimstības rādītājiem (*Coldrey, 1959*). Kopš šī pētījuma ir bijuši citi mēģinājumi izvērtēt konservatīvās terapijas pielietojamas iespējas gan pieaugušajiem, gan bērniem un analizēt tās iespējamās priekšrocības, tomēr pētījumu rezultāti un viedokļi joprojām ir pretrunīgi. Nereti šajos pētījumos bērni analizēti kopā ar pieaugušiem, neminot, vai nav kādas specifiskas problēmas, kas varētu būt raksturīgas tieši šai pacientu grupai (1.6. tabula).

Apendicīta konservatīvas un ķirurģiskas ārstēšanas pētījumu piemēri

Pētījuma veids	Vecuma grupa (gadi)	Pētījuma laiks	Kopējais pacientu skaits	Galvenie secinājumi	Autori, gads
<i>Cochrane</i> sistemātiskais pārskats (iekļauti 5 RKP)	no 13–75, 73,8% vīriešu		901	zema primāro pētījumu kvalitāte, tāpēc operācija joprojām uzskatāma par zelta standartu. Ārstēšanu ar AB varētu izmantot specifiskos gadījumos, kad operācija ir kontrindicēta	<i>Wilms et al.</i> , 2011
RKP metanalīze (5 RKP)	≥ 9	1996. gada jūnijs – 2012. gada septembris	983	konservatīvo metodi var ieteikt ieteikt augsta riska pacientu grupām, piemēram, veciem cilvēkiem	<i>Liu et al.</i> , 2014
Vienas kohortas prospektīvs nerandomizēts novērojuma pētījums	> 14	2010. gada janvāris – decembris. Pacienti papildus novēroti 1 gadu	159	AB (amoksicilīns ar klavulānskābi) ir drošas un iedarbīgas akūta apendicīta ārstēšanai	<i>Tugnoli et al.</i> , 2011, <i>di Saverio et al.</i> , 2014
Prospektīvs nerandomizēts klīniskais pētījums	< 18	2012. gada oktobris – 2013. gada oktobris	77	konservatīva terapija ir veiksmīga, skatoties 30 dienu pēcoperācijas periodā. Ilgāks uzturēšanās laiks slimnīcā (38 stundas pret 20 stundām)	<i>Minnecci et al.</i> , 2014
Retrospektīvs pētījums	< 18	2011. gada janvāris – oktobris	24	atbilstoši atlasot bērnus, var iztikt bez operatīvas iejaukšanās	<i>Armstrong et al.</i> , 2014
Retrospektīvs pētījums	< 18	1998.–2001. gads	126	operāciju neperforējuša akūta apendicīta gadījumos varētu atlikt no nakts uz dienas stundām, nepalielinot perforējušo apendicītu skaitu	<i>Yardeni et al.</i> , 2004

Svensson et al. (2012), kurš savā rakstā analizē akūta apendicīta konservatīvu ārstēšanu pieaugušajiem, pauž uzskatu, ka literatūrā nav pietiekamu datu, kas atbalstītu konservatīvu akūta apendicīta ārstēšanu bērniem. *Vons et al.* RKP konstatēts, ka pat ar kompjūtertomoģrafijas palīdzību ne vienmēr var precīzi atšķirt komplikētu apendicītu no nekomplikēta. Pēc šī pētījuma rezultātiem (te gan iekļauti tikai pieaugušie), komplikēts apendicīts bija vienam no pieciem pacientiem, kam kompjūtertomoģrafijā to nekonstatēja (*Vons et al.*, 2011). Lai arī ārstēšana ar AB uzskatāma par veiksmīgu daudzos gadījumos, pastāv problēma, kā atlasīt tos pacientus, kam šo metodi varētu pielietot, tāpēc apendektomija joprojām uzskatāma par zelta standartu (*Agresta et al.*, 2014). Turklāt, ņemot vērā pieaugošo rezistenci pret AB, ir nopietni jāizvērtē AB lietošanas pamatotība, bet nekomplikēta

apendicīta ārstēšana ne vienmēr atbilst šādiem kritērijiem (Andersson, 2013). Subakūta vai iniciāla apendicīta gadījumā parasti tiek uzsākta konservatīva ārstēšana, kura ietver parenterālu šķidrums ievadi, ēdināšanas pauzi un miera režīmu, turklāt absolūti nepieciešama ir atkārtota ārsta apskate un veselības stāvokļa izmaiņu novērtēšana, kā arī vēlams ultrasonogrāfija, lai izvērtētu izsvīduma esamību vēdera dobumā, kā arī izvērtētu ileocekālo apvidu (2003, Pacharn *et al.*, 2010). Vēlams tomēr, lai to veic speciālists – radiologs, jo nespeciālista rokās negatīvs rezultāts var būt mānīgs (Trout *et al.*, 2012a). Nozīmīgākais ultrasonogrāfiskās diagnosticēšanas kritērijs akūtā apendicīta gadījumā bērniem ir vienīgi periapendikulāro audu infiltrācija (Trout *et al.*, 2012b). Atsevišķos gadījumos secīgi var būt nepieciešama datortomogrāfija (Doria *et al.*, 2006, Poortman *et al.*, 2009).

1.3.5. Perforējuša apendicīta ārstēšanas iespējas

Perforējuša apendicīta gadījumā pēcoperācijas posmā ir nepieciešama ārstēšana ar AB. Nav vienota viedokļa, cik ilgi būtu jāturpina ārstēšanu ar AB pēcoperācijas posmā. Visbiežāk par pamatkritērijiem AB lietošanas pārtraukšanā tiek minēti: sāpju mazināšanās, normālas zarnu darbības atjaunošanās, leikocītu skaits normas robežās, kā arī drudža neesamība (Lee *et al.*, 2010). Sistemātiskajā pārskatā, kurā analizēts AB lietošanas ilgums pēcoperācijas periodā, konstatēts, ka trīs dienu AB lietošana nav palielinājusi infekciju skaitu, salīdzinot ar ilgāku ārstēšanas laiku (Snelling *et al.*, 2004). ASV Bērnu ķirurgu asociācija iesaka AB lietot vismaz piecas dienas (Lee *et al.*, 2010). Ir pieņēmums, ka neoperēts apendicīts var attīstīties par perforējušu apendicītu, kas gan tiek apstrīdēts ar citu pieņēmumu, ka perforējušam un neperforējušam apendicītam ir dažādas izcelsmes (Andersson *et al.*, 1994). Viens no iemesliem, kāpēc operāciju vajadzētu veikt pēc iespējas ātrāk, ir iespēja, ka iekaisis apendicīts varētu pārvērsties nekrotiskā apendicītā. Pētījuma autoru (Hornby *et al.*, 2014) mērķis bija noskaidrot, vai nekrozes attīstībai ir kāda saistība ar operācijas laika atlikšanu. Pēc autoru domām, iekaisums un nekroze ir divi atšķirīgi slimības stāvokļi nevis pāriet no viena otrā. Nekrotisks apendikss biežāk novērojams bērniem un veciem cilvēkiem, ko skaidro ar grūtībām noteikt precīzu diagnozi šajās vecuma grupās, kā rezultātā operācija nereti aizkavējas. Pētījumā tika iekļauti 2403 bērni un pieaugušie (2005.–2010. gads), kas tika sadalīti trīs vecuma grupās: 0–10 gadi (bērni) – 212 pacienti, 11–50 gadi (pusaudži un pieaugušie) – 1912 pacienti, 51–90 gadi (veci cilvēki) – 279 pacienti. Nekrotisks apendicīts bija 37 (17,5%) bērniem. Mediānais laiks apendektomijai bērniem ar nekrotisku un iekaisušu apendiksu bija līdzīgs: 11,2 un 10 stundas. Šis pētījums apstiprina citu pētījumu rezultātus, ka nekrotiska un perforējuša apendicīta īpatsvars ir lielāks bērniem un gados veciem cilvēkiem.

Pētījuma rezultāti gan neļauj izteikt komentārus par nekrotiska apendicīta incidenci dažādās vecuma grupās. Pētījuma oponenti min, ka, neskatoties uz to, ka *Hornby et al.* pētījuma rezultāti neapstiprina, ka operācijas laika atlikšana palielinātu nekrotiska apendicīta gadījumu skaitu, tas neļauj apgalvot, ka operācijas novilcināšana būtu droša, jo nereti perforācija ir notikusi jau pirms iestāšanās slimnīcā. Turklāt pašreizējās diagnostikas metodes neļauj pateikt, kurai pacientam varētu būt perforācija, kuram nē, tāpēc joprojām ir drošāk visiem pacientiem veikt operāciju (*Mentula, 2014*). Citas analīzes rezultāti (iesaistīti 53143 pacienti) gan rāda, ka nav saistības starp vecumu un perforējušu apendicītu, savukārt neperforējušam apendicītam ir saistība ar vecumu un diagnostisko precizitāti (*Andersson et al., 1994*). Hipotēzi, ka iekaisis apendikss un nekrotisks apendikss ir divas dažādas slimības vai atšķirīgas organisma atbildes reakcijas uz slimību, atbalsta pētījuma rezultāti, kas veikti laikā no 1970.–1995. gadam, kurā konstatēts, ka vienkārša iekaisuša apendicīta biežums populācijā šajā laika posmā samazinās, bet pēc tam palielinās ar gandrīz to pašu tendenci, ar kuru ir samazinājies, paralēli tam, pieaugot arī kompjūtertomoģrafiju un laparoskopisko apendektomiju skaitam, savukārt perforējuša – nepārtraukti palielinās (*Livingston et al., 2007*). Multicentru gadījumu kontroles pētījums tika veikts no 1998.–2003. gadam. Tajā salīdzināja 12 klīniskos parametrus, un vienīgā atšķirība bija sāpju ilgumā: konservatīvas ārstēšanas gadījumā: 6,8 dienas pret 3,1 dienu. Autori iesaka, ka konservatīvā ārstēšana būtu prospektīvi izvērtējama tiem pacientiem, kam sāpes ir ilgāk par piecām dienām (*Henry et al., 2007*). Citā pētījumā tika analizēts, kādi ir iemesli neveiksmīgai konservatīvai ārstēšanai bērniem ar perforējušu apendicītu, ņemot vērā, ka incidence šādiem gadījumiem ir 15–25%. Tika izvērtēts četru gadu laika posms, un pētījumā iekļauti 75 bērni. Deviņiem (12%) pacientiem bija nepieciešama apendektomija, un kā ietekmējošie faktori tam tika minēti: abscesa neesamība un koprolīta tārpveida piedēkļa lūmenā esamība, tāpēc bērniem ar šādiem simptomiem būtu vajadzīga cita nevis konservatīvā ārstēšana (*Aprahamian et al., 2007*). Izvēloties ārstēšanas metodi, varētu ņemt vērā arī izmaksas, kas rodas, pielietojot sākotnēji konservatīvu ārstēšanu vai uzreiz apendektomiju. Pacientiem ar konservatīvo ārstēšanas metodi bija ilgāks mediānais uzturēšanās laiks: 9 dienas pret 7 dienām un lielākas mediānās kopējās slimnīcas izmaksas uz pacientu: 31349 ASV dolāri pret 21323 ASV dolāriem. Netika novērotas būtiskas atšķirības kavētās mācību dienās bērniem un nestrādāšanas dienās vecākiem. Netiešajās izmaksās netika novērotas būtiskas atšķirības (*Dennett et al., 2012*). Līdzīgi secinājumi iegūti prospektīvā randomizētā pētījumā (iekļauts 131 pacients), kurā analizētas izmaksas tūlītējai apendektomijai un atliktai apendektomijai. Kopējās mediānās izmaksas bija 17450 ASV dolāri tūlītējai operācijai pret 22518 ASV dolāriem atliktai. Turklāt atliktās operācijas gadījumā bija vairāk neplānotu atkārtotu hospitalizāciju, kas arī palielināja

izmaksas (*Myers et al.*, 2012). Tomēr pret izmaksu pētījumiem būtu jāizturas uzmanīgi, jo gan veselības aprūpes sistēmas, gan ekonomiskais stāvoklis dažādās valstīs ir atšķirīgs, tāpēc šāda veida pētījumiem vajadzīgas vēl papildus analīzes par to piemērojamību attiecīgā vidē.

1.3.6. Antibiotiku profilakse

Pacientiem ar akūtu apendicītu būtu jāsaņem AB profilakse, savukārt to lietošana pēc operācijas būtu ieteicama tikai perforācijas gadījumā – pieaugušajiem kā minimums 3–5 dienas, kamēr tādi laboratoriskie rādītāji, kā CRO, leikocītu skaits sāk samazināties, secināts sistemātiskajā pārskatā, kurā tika iekļauti 12 RKP un viena *Cochrane* metaanalīze (*Daskalakis et al.*, 2014). Saskaņā ar ASHP, IDSA, SHEA un SIS izstrādātajām vadlīnijām AB profilakse ir nepieciešama apendicīta (gan komplikēta, gan nekomplikēta) gadījumā gan pieaugušajiem, gan bērniem un tai ir jābūt īsākai par 24 stundām neatkarīgi no tā, ir vai nav ievietoti intravaskulārie katetri vai drenas (*Bratzler et al.*, 2013). Tāpat arī saskaņā ar SIGN vadlīnijām AB profilakse ir nepieciešama (A līmeņa pierādījumi), jo AB lietošana nešaubīgi samazina sarežģījumus, piemēram, infekcijas rašanos, un arī slimnīcas izmaksas (*SIGN*, 2008). Līdzīgi secinājumi izriet arī no Zviedrijā veiktā sistemātiskā pārskata, kurā konstatēts, ka AB profilakse ir nepieciešama apendicīta gadījumā, jo samazina pēcoperācijas infekcijas risku – augsts pierādījumu līmenis, kas iegūts no augstas vai vidējas kvalitātes pētījumiem, ko nav ietekmējuši papildus faktori, kas varētu mazināt šī secinājuma spēku (*SCHTA*, 2010). Līdzīgs viedoklis pausts vienīgajā *Cochrane* sistemātiskajā pārskatā, kurā salīdzināta AB lietošana ar placebo, lai pasargātu no pēcoperācijas KĶBI rašanās pēc apendektomijas: AB profilakse ir efektīva, lai izvairītos no KĶBI (*Andersen et al.*, 2005). Pārskatā izvērtēti 45 RKP un KKP ar kopējo pacientu skaitu 9576, iekļauti gan pieaugušie, gan bērni. Tika vērtēti brūču infekciju, intraabdominālo abscesu gadījumu skaits, mirstības līmenis, uzturēšanās laiks slimnīcā. Autori secina, ka AB lietošana ir efektīva, neskatoties uz to, vai tās lietotas pirms, pēc operācijas vai operācijas laikā (*Andersen et al.*, 2005). Arī Kvebekas INESSS izdotajās rekomendācijās rakstīts, ka AB profilakse nepieciešama gan pieaugušajiem, gan bērniem (*INESSS*, 2005). BKUS ķirurģiskās profilakses rekomendācijās minēts, ka AB profilaktiski lietojamas destruktīva apendicīta gadījumā (*Zavadska et al.*, 2013). Tas gan ir pretrunā iepriekš minētajām vadlīnijām, ka profilakse nepieciešama gan komplikēta, gan nekomplikēta apendicīta gadījumos.

Nav vienotu viedokļu, kāda būtu labākā AB izvēle, izņemot to, ka AB darbības spektram ir jānosedz Gram negatīvā un anaerobā mikroflora. Visbiežāk konstatētie mikroorganismi ir: *Esherichia coli* un *Bacteroides fragilis*. Ir arī ziņojumi par streptokokiem,

Staphylococcus un *Enterococcus* sugām, kā arī ir neregulāri ziņojumi par *Pseudomonas aeruginosa* (Bratzler et al., 2013, Wilms et al., 2011). ASHP, IDSA, SIS UN SHEA vadlīnijās minētas sekojošas AB nekomplīcēta apendicīta gadījumā: viena deva cefoksitīna vai cefotetāna vai viena deva cefazolīna ar metronidazolu. Beta laktāma AB alerģijas gadījumā – klindamicīns ar aminoglikozīdu vai aztreonāms vai fluorohinolons, metronidazols ar aminoglikozīdu (gentamicīnu) vai fluorohinolonu (ciprofloksacīnu vai levofloksacīnu) (A līmeņa pierādījumi profilaksei) (Bratzler et al., 2013). Šie ieteikumi atšķiras no ASV Bērnu ķirurgu asociācijas ieteikumiem, kur profilaksei nekomplīcēta apendicīta gadījumā tiek rekomendēts piperacilīns/tazobaktāms (Lee et al., 2010). Piperacilīns/tazobaktāms ir minēts tāpēc, ka pēc šīs asociācijas ķirurgu domām nereti ir grūti pirms operācijas pateikt, vai apendikss būs perforējis vai nē. Pacienti ar neperforējušu apendicītu būtu jāsaņem ķirurģisko profilaksi ar plaša darbības spektra AB, un nav nepieciešama otra AB deva pēcoperācijas periodā (Lee et al., 2010). Tajā pat laikā, piemēram, Birmingemas Bērnu slimnīcā tiek ieteikts amoksicilīns ar klavulānskābi vai ampicilīns ar metronidazolu un gentamicīnu vai alerģijas gadījumā – cefuroksīms un metronidazols (Birmingham Children's Hospital, 2009). Iepriekš minētās AB un to kombinācijas ir uzskatāmas tikai par piemēru, jo nav pārliecinošu pierādījumu par to, kuras ir efektīvākās AB, turklāt ir jāņem vērā arī lokālie jutības dati.

1.4. Mezadenīts: etioloģija, izplatība un biežums, un ārstēšanas iespējas

1.4.1. Mezadenīta etioloģija

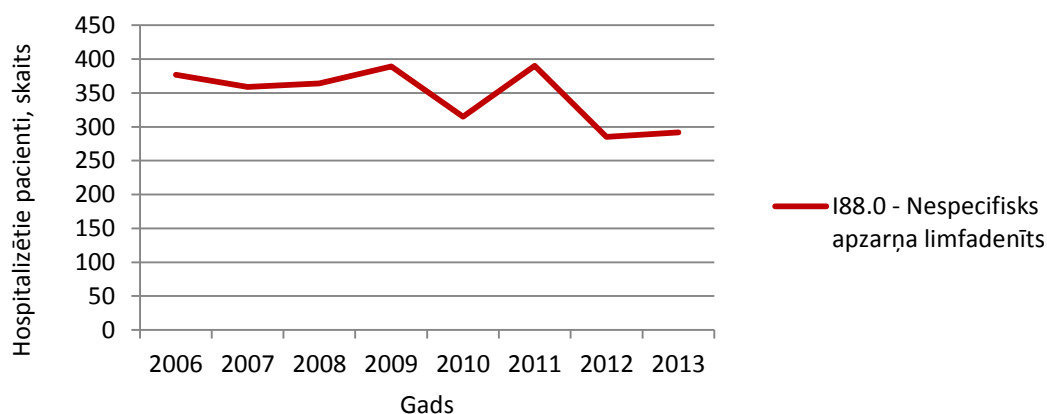
Akūtais mezenteriālo limfmezglu iekaisums (*mesadenitis acuta*, angļiski: *acute mesenteric adenitis*, *mesenteric lymphadenitis*) nereti ir sāpju iemesls vēderā bērniem. Rietumu autoru literatūrā slimība biežāk tiek dēvēta par *lymphadenitis mesenterialis*, *pseudoappendicitis*, *Morbus Maßhoff* (pēc *Willi Maßhoff*, 1908.–1975.), Brenemana sindromu (pēc *Joseph Brennemann*, 1872.–1944.), arī Kastlemana sindromu (pēc *Benjamin Castleman*, 1906.–1982.). Iekaisums izraisa limfmezglu šūnu infiltrāciju, tūsku, kas savukārt iestiepļ limfmezgla kapsulu un izveidojas hiperēmija. Dažreiz iekaisums izplešas ārpus kapsulas, iesaistot apkārtējos audus. Tajos gadījumos, kad limfmezglu infiltrācija atrisinās ar abscedēšanos, brīvi vēdera dobumā izplūdušas strutas var izraisīt peritonītu vai starpzarnu abscesu (Wadschmidt et al., 1990). Akūtais mezadenīts ir visai bieži sastopama slimība bērnu vecumā. Starp 71000 ar aizdomām par akūto apendicītu operētajiem bērniem tas novērots 1,8% gadījumos (Colins et al., 1936). Citi autori pat norāda uz ievērojami augstāku incidenci – no 16–18,5%, turklāt pieņem, ka to bērnu skaits, kuri netiek operēti, ir divtik liels (Tuchel, 1972).

Akūtā nespecifiskā mezadenīta klīniskā aina mēdz būt neskaidra un visai atgādina akūtā apendicīta klīnisko ainu (*Jakobsons, 1959, Kim, 2013, Kim et al., 2014, Toorenvliet et al., 2011*). Tādēļ bieži mezadenīts tiek diagnosticēts tikai operācijas laikā, kura tiek veikta, domājot par akūto apdendicītu. Akūtais mezadenīts tiek diagnosticēts tajos gadījumos, ja laparotomijas laikā iekaisums aklās zarnas tārpveida piedēklī netiek konstatēts, taču tievo zarnu mezentērijā saknē un ileocekāļajā apvidū ir redzami daudzi ievērojami palielināti un hiperemēti limfmezgli, kuri nereti veido pat konglomerātu. Klīniskajai aintai akūtā mezadenīta gadījumā pretstatā akūtā apendicīta klīniskajai aintai, kā to viens no pirmajiem aprakstījis *I. Aird* (1905.–1962.) 1945. gadā, raksturīgi, ka sāpes vairāk lokalizējas ap nabu, turklāt tām ir vairāk lēkmjveidīgs raksturs. Novēro arī paaugstinātu temperatūru, iespējama arī slikta dūša un vemšana, kas gan nav tik raksturīga kā akūta apendicīta gadījumos, taču bieži novēro arī augšējo elpošanas ceļu iekaisuma pazīmes (*Foster, 1938*). Tieši pēdējā dēļ novērojamais bērna vispārējais stāvoklis ir pat sliktāks nekā akūta apendicīta gadījumā.

Objektīvajā atradnē vēders ir palpējot sāpīgs, visvairāk pa labi un nedaudz zem nabas iepretim mezentērija saknei – nedaudz augstāk un vairāk mediāli no *McBurney* punkta, turpinoties diagonāli pāri nabai uz augšu. Mainot ķermeņa stāvokli, mainās arī sāpju lokalizācija, jo pretstatā iekaisumā fiksētajam aklās zarnas tārpveida piedēklim, mezentērijs kopā ar zarnām maina savu novietojumu. Parasti muskulatūras aizsardzības reakciju nenovēro un bērni, ja novērš uzmanību, ļauj vēderu labi izpalpēt (*Wadschmidt et al., 1990*). Par akūtā specifiskā mezadenīta izraisītājiem uzskata *Yersinia enterocolitica* un *Yersinia pseudotuberculosis*, taču nespecifiskais mezadenīts nereti novērojams kā blakus atradne adenovīrusu, rotavīrusu, Epšteina-Barra un citomegalvīrusu infekciju gadījumos (*Bertelli et al., 2014, Bonard et al., 1962*). Ultrasonogrāfiskā izmeklēšana var palīdzēt atklāt mezadenītu (*Ja Lim, 2015, Toorenvliet et al., 2011*), tomēr arī te vērojamas diskusijas pētnieku vidū, jo pediatrikajā literatūrā par mezadenītu galvenokārt sauc mezenteriālo limfmezglu iekaisumu, ko izraisījušas *Yersinia, Staphylococcus, Salmonella*, mikobaktērijas un vīrusi (*Simanovsky et al., 2007*). Savukārt radiologu literatūrā ar šo terminu bieži vienkārši apraksta limfmezglus, kas lielāki par 5 mm diametrā. Vēl ir arī diskusijas par to, kā vērtēt palielinātus limfmezglus veseliem bērniem un bērniem ar vēdersāpēm. Pētījumā, kurā tika analizētas 200 pediatriko pacientu USG, šie pacienti tika sadalīti trīs grupās: pacienti ar akūtām vēdersāpēm akūtu abdominālu situāciju dēļ, vēdersāpes bez akūtas situācijas un asimptomātiski pacienti. Pētījuma autori (*Simanovsky et al., 2007*) uzskata, ka palielināti limfmezgli, kas bieži novērojami asimptomātiskiem pacientiem, ne vienmēr norāda uz saslimšanu, un ka limfmezgli, kas lielāki par 10 mm kopā ar vēdersāpēm, var liecināt par mezadenītu.

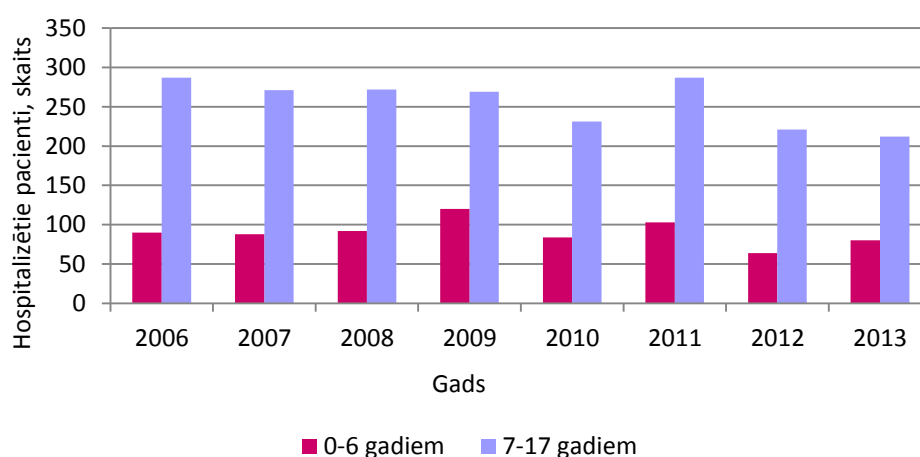
1.4.2. Situācija Latvijā

Nespecifiska apzarņa limfadenīta kopējais hospitalizāciju skaits Latvijā ir samazinājies no 377 hospitalizācijām 2006. gadā līdz 292 2013. gadā saskaņā ar SPKC datiem, (1.11. attēls).



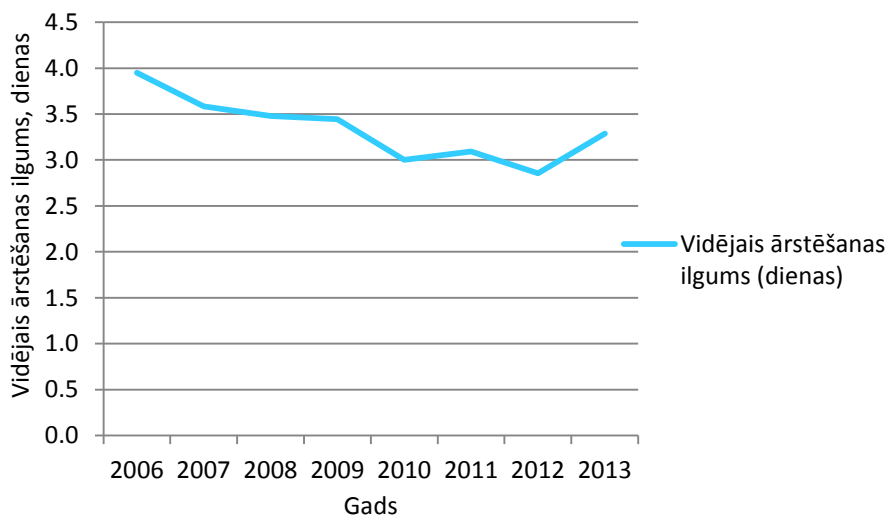
1.11. att. **Nespecifiska apzarņa limfadenīta (SSK–10: I88.0) hospitalizāciju skaits saskaņā ar SPKC datiem 2006.–2013. gadā**

Vecuma grupā no 0–6 gadiem mazākais hospitalizācijas gadījumu skaits bija 2012. gadā – 64 gadījumi, bet lielākais – 2011. gadā – 103 saskaņā ar SPKC datiem, savukārt vecuma grupā no 7–17 gadiem mazākais hospitalizācijas gadījumu skaits bija 2013. gadā – 212 gadījumi, bet lielākais – 2006. un 2011. gadā – 287 (1.12. attēls).



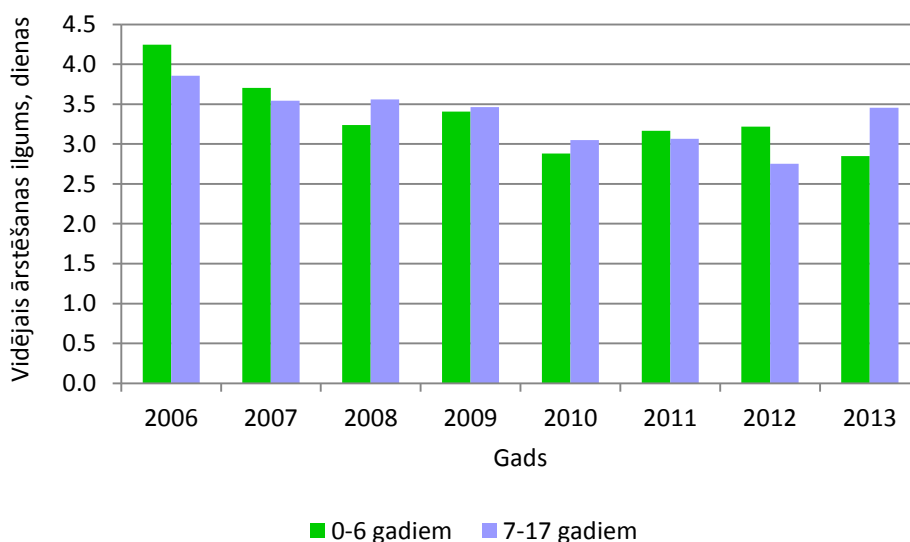
1.12. att. **Nespecifiska apzarņa limfadenīta (SSK–10: I88.0) hospitalizāciju skaits dažādās vecuma grupās saskaņā ar SPKC datiem 2006.–2013. Gadā**

Laika posmā no 2006.–2013. gadam vidējais ārstēšanas ilgums samazinājās no 3,9 dienām 2006. gadā līdz 3,3 dienām 2013. gadā (1.13. attēls). Vismazākais tas bija 2012. gadā – 2,9 dienas.



1.13. att. Nespecifiska apzarņa limfadenīta (SSK–10: I88.0) vidējais ārstēšanas ilgums saskaņā ar SPKC datiem 2006.–2013. gadā

Ārstēšanas ilgums samazinājās no 4,2 dienām 2006. gadā – 2,9 dienām 2013. gadā bērniem no 0–6 gadiem, bet bērniem no 7–17 gadiem – no 3,9 dienām 2006. gadā līdz 3,5 dienām 2013. gadā (1.14. attēls).



1.14. att. Nespecifiska apzarņa limfadenīta (SSK–10: I88.0) vidējais ārstēšanas ilgums dažādās vecuma grupās saskaņā ar SPKC datiem 2006.–2013. gadā

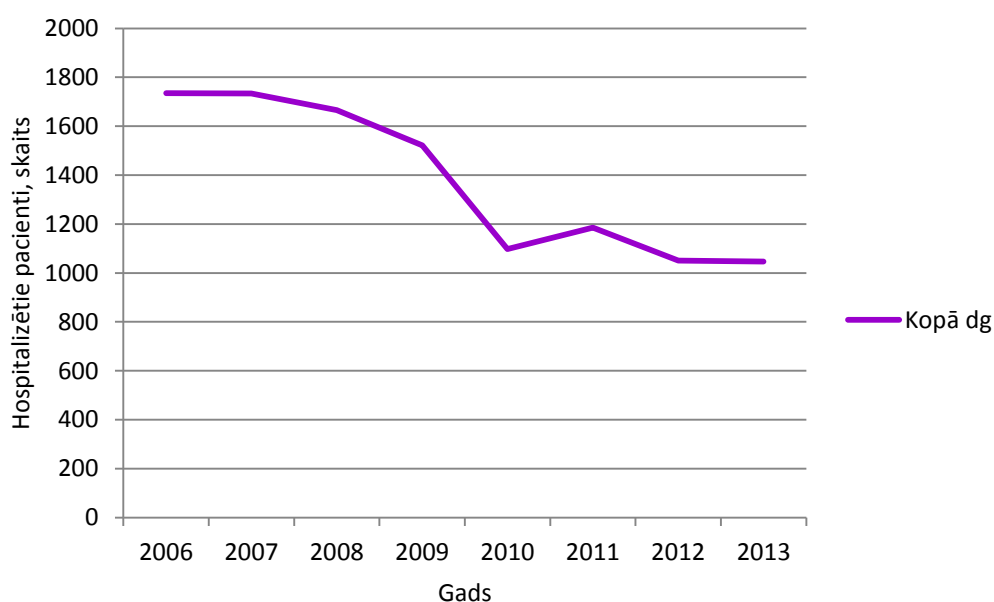
1.4.3. Mezadenīta ārstēšana

Viegla un nekomplicēta mezadenīta, īpaši ja ir aizdomas par vīrusu izcelsmi, ārstēšanā AB nav nepieciešamas. AB varētu būt ordinējamas vidēji smagas – smagas bakteriālas infekcijas gadījumā, galvenokārt tās infekcijas ārstēšanai, kas izraisījusi mezadenītu. Atsevišķos gadījumos, diskomforta mazināšanai var lietot pretsāpju un pretdrudža zāles (*East Cheshire NHS Trust, 2013, Mao clinic, 2013*).

1.5. Augšējo un apakšējo ekstremitāšu lūzumi: izplatība, biežums un ķirurģiskā profilakse

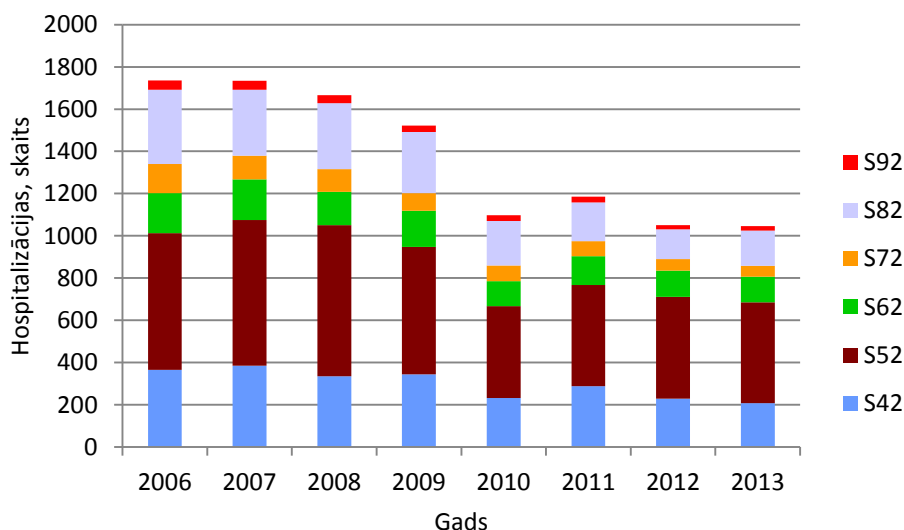
1.5.1. Situācija Latvijā

Augšējo un apakšējo ekstremitāšu lūzumi (SSK-10 diagnožu klasifikators: S42–S92) ir viens no biežākiem traumu veidiem bērniem. Nacionālā veselības dienesta Vadības informācijas sistēmā ir pieejamas atskaites par stacionārā ārstētajiem pacientiem. Šajā datu bāzē ir iekļauti dati par pakalpojumiem, kas apmaksāti no valsts budžeta. Dati bija pieejami par laika posmu no 2006. gada (nebija informācijas par 2001.–2003. gadu). Saskaņā ar SPKC sniegto informāciju kopējais hospitalizāciju skaits ir samazinājies no 1735 hospitalizācijām 2006. gadā līdz 1046 hospitalizācijām 2013. gadā (1.15. attēls).



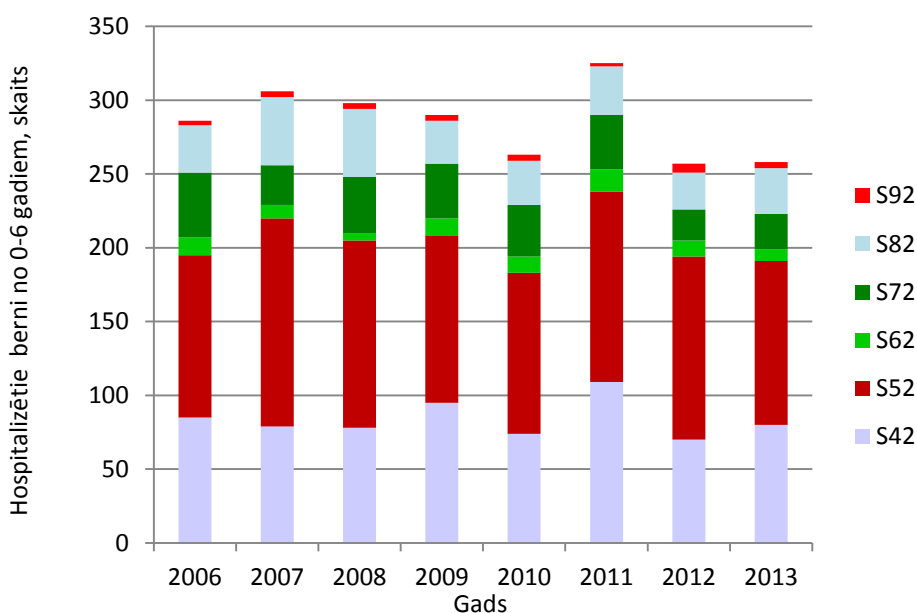
1.15. att. Kopējais hospitalizāciju skaits augšējo un apakšējo ekstremitāšu lūzumiem (SSK–10: S42–S92) Latvijā saskaņā ar SPKC datiem 2006.–2013. gadā

Visos gados lielākais hospitalizāciju skaits bija S52 grupā: no 716 2008. gadā līdz 435 2008. gadā, bet vismazākais S92 grupā: no 44 hospitalizācijām 2006. gadā līdz 19 2012. gadā (1.16. attēls).



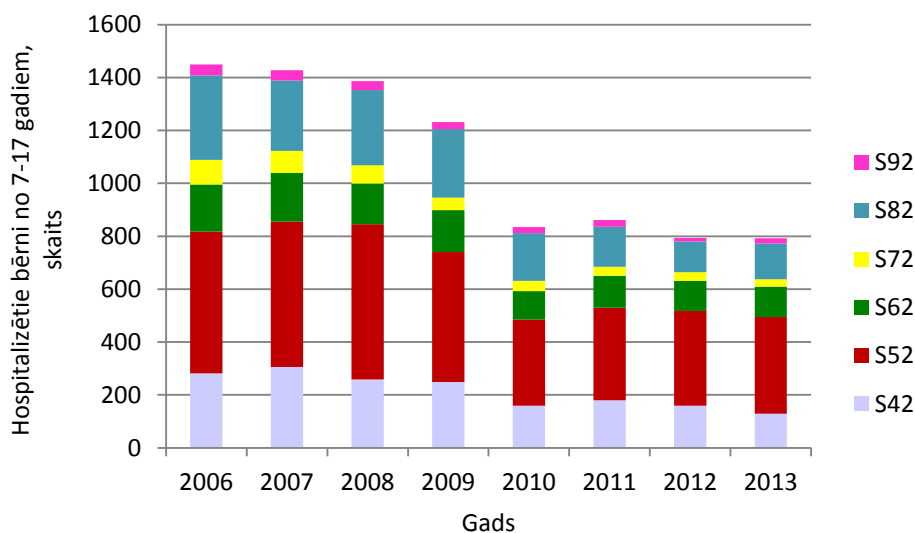
1.16. att. Hospitalizāciju skaits augšējo un apakšējo ekstremitāšu lūzumiem pa diagnožu grupām (SSK–10: S42–S92) Latvijā saskaņā ar SPKC datiem 2006.–2013. gadā

Procentuāli lielākais hospitalizāciju skaits bērniem no 0–6 gadiem no attiecīgā gadā ar diagnožu kodiem S42–S92 hospitalizētiem pacientiem bija ar diagnozes kodu S52: 48,2% (124 gadījumi) 2012. gadā, bet mazākais – 38,5% (110 gadījumi) 2006. gadā (1.17. attēls).



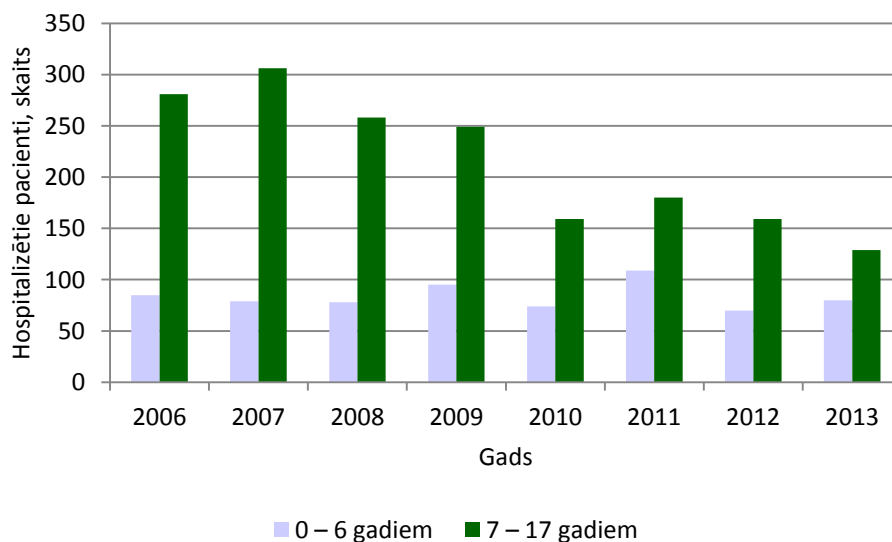
1.17. att. Hospitalizāciju skaits bērniem no 0–6 gadiem ar augšējo un apakšējo ekstremitāšu lūzumiem (SSK–10: S42–S92) Latvijā saskaņā ar SPKC datiem 2006.–2013. gadā

Bērniem no 7–17 gadiem procentuāli lielākais hospitalizāciju skaits no attiecīgā gadā ar diagnožu kodiem S42–S92 hospitalizētiem pacientiem bija 46,1% (365 gadījumi) 2013. gadā, bet mazākais – 37,1% (537 gadījumi) 2006. gadā (1.18. attēls).

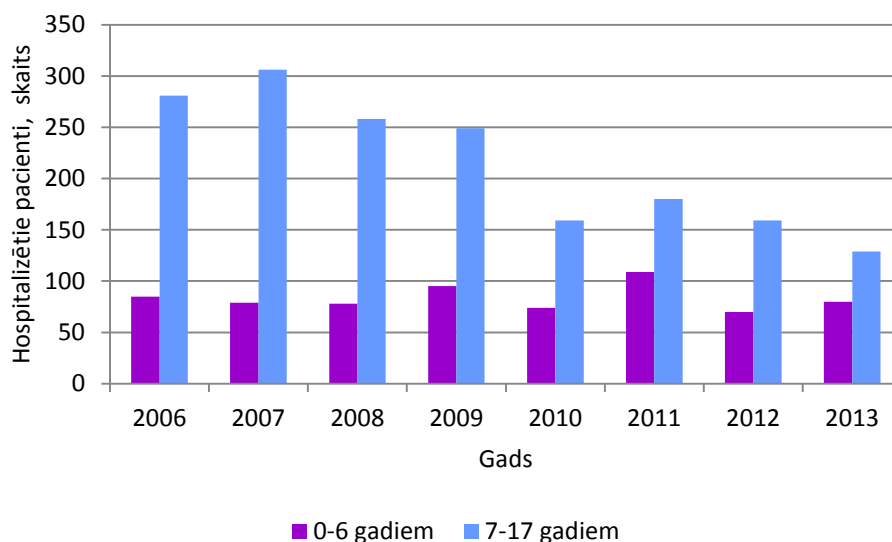


1.18. att. Hospitalizāciju skaits bērniem no 7–17 gadiem ar augšējo un apakšējo ekstremitāšu lūzumiem (SSK–10: S42–S92) Latvijā saskaņā ar SPKC datiem 2006.–2013. gadā

Biežākais hospitalizācijas iemesls abās vecuma grupās bija pleca un augšdelma lūzumi (SSK–10 S42) un apakšdelma lūzums (SSK–10 S52) (1.19. attēls un 1.20. attēls).



1.19. att. Hospitalizāciju skaits bērniem no 0–6 gadiem un no 7–17 gadiem ar apakšdelma lūzums (SSK-10 S52) Latvijā saskaņā ar SPKC datiem 2006.–2013. gadā



1.20. att. Hospitalizāciju skaits bērniem no 0–6 gadiem un no 7–17 gadiem ar pleca un augšdelma lūzumiem (SSK-10 S42) Latvijā saskaņā ar SPKC datiem 2006.–2013. gadā

Bērniem no 0–6 gadiem hospitalizācijas biežums ir bijis no 79/306 (25,8%) hospitalizācijām šajā vecuma grupā 2007. gadā līdz 129/325 (33,5%) hospitalizācijām 2011. gadā S42 diagnozei un no 85/286 (38,5%) 2006. gadā līdz 70/257 (48,2%) hospitalizācijām 2012. gadā diagnozei S52. Bērniem no 7–17 gadiem hospitalizācijas biežums ir bijis no 129/792 (16,3%) hospitalizācijām 2013. gadā līdz 306/1428 (21,4%) hospitalizācijām 2007. gadā S42 diagnozei un no 537/1449 (37,1%) hospitalizācijām 2006. gadā līdz 365/792 (46,1%) hospitalizācijām 2013. gadā. No SPKC pieejamās informācijas nav iespējams pateikt, vai pacientiem ir veiktas operācijas un cik gadījumos būtu bijusi nepieciešama AB profilakse.

1.5.2. Antibiotiku profilakse augšējo un apakšējo ekstremitāšu lūzumu gadījumos

AB profilakse nepieciešama, ja tiek ievietotas iekšējās fiksācijas ierīces (piemēram, stieples, skrūves vai naglas), kā arī atvērtu lūzumu gadījumos (*Bratzler et al.*, 2013). Šādās situācijās iesaka lietot cefazolīnu vai penicilīnu alerģijas gadījumos: klindamicīnu vai vankomicīnu. AB profilakse nav nepieciešama tīrās operācijās, kurās netiek ievietotas iekšējās fiksācijas ierīces. *NEJM* rakstā minēts, ka ASV katru gadu 2 miljoniem cilvēku lūzumu fiksācijai tiek izmantotas dažādas fiksējošās ierīces, un infekcija attīstās 100000 (5%) pacientu. Aprēķinātās vidējas izmaksas šādu infekciju ārstēšanai ir 15000 ASV dolāru (*Darouiche*, 2004). *Cochrane* sistemātiskajā pārskatā par AB profilaksi vaļēju kaulu lūzumu gadījumos (iekļauti 1106 visu vecuma grupu pacienti un 8 pētījumi) secināts, ka AB profilakse ir nepieciešama, jo samazina infekciju gadījumu skaitu. Pētījuma minēts, ka ASV 100% atbilstība AB profilakses ievērošanai šādos gadījumos ir viens no daudzajiem

nosacījumiem, lai slimnīca saņemtu *Joint Committee for Accreditation of Healthcare Organisations* reakreditāciju (Gosselin et al., 2004). Pētījumā, kurā bija iekļauti 205 pacienti vecumā no 16 gadiem ar slēgtiem lūzumiem, kam nepieciešama ķirurģiska ārstēšana, konstatēts, ka 123 pacienti nav saņēmuši profilaksi saskaņā ar rekomendācijām, un 76 (62,0%) pacientiem iemesls nav norādīts. Astoņos (6,5%) gadījumos minēts, ka AB nav bijušas pieejamas. Te gan netiek sīkāk paskaidrots, kādi bijuši iemesli AB nepieejamībai (vai tas, piemēram, nav kaut kādā veidā saistīts ar aizvien pieaugošo zāļu nepietiekamības (*drug shortages*) problēmu) (Lundine et al., 2010). Zviedrijas vadlīnijās norādīts, ka AB profilaktiski jālieto slēgtu lūzumu un implantu (*prosthetic surgery*) ievietošanas gadījumos. Nevienai no AB grupām vai atsevišķām AB (penicilīni, penicilīni ar β laktamāžu inhibitoriem, dažādu paaudžu cefalosporīni, hinoloni, makrolīni, aminoglikozīdi, klindamicīns) nav priekšrocību lietošanā (SCHTA et al., 2010). AB profilakse ir vajadzīga vaļēju lūzumu un slēgtu lūzumu vaļējās operācijās saskaņā ar Skotijas vadlīnijām (A līmeņa pierādījumi). Savukārt operācijām bez implantu ievietošanas, AB profilaksi neiesaka (D līmeņa pierādījumi) (SIGN, 2008). Ne Zviedrijas, ne Skotijas vadlīnijās nav minēts, vai tās attiecas tikai uz pieaugušajiem, vai arī uz bērniem. Francijas un Kanādas vadlīnijās līdzīgi kā Skotijas un Zviedrijas AB iesaka lietot vaļēju lūzumu repozīcijām un slēgtu lūzumu repozīcijām, ja tiek izmantotas fiksējošās ierīces (INESSS, 2005, SFAR et al., 2011).

Viena no lielākajām problēmām, kas tiek minēta AB profilakses un bērnu kontekstā, ir tāda, ka daudzi dati par AB lietošanas nepieciešamību ir atvasināti no pieaugušo pētījumiem. Formaini N et al. savā rakstā, kurā diskutē par AB profilaksi maza riska tīrās ortopēdiskās operācijās, arī norāda uz šo problēmu (Formaini et al., 2012). Formaini N et al. veica retrospektīvu pētījumu Kolumbusas bērnu slimnīcā, kurā katru gadu notiek aptuveni 2100 ortopēdiskās operācijas, par laika posmu no 2008. gada 1. marta līdz 2010. gada 30. oktobrim ar mērķi izvērtēt infekciju biežumu pēc minimāli invazīvām procedūrām. Autoru hipotēze bija, ka AB profilakse minimāli invazīvu operāciju (ieskaitot atroskopiju, perkutānas fiksācijas) gadījumā būtiski nesamazina KBI risku, kam būtu nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās, 30 dienas pēc pirmās operācijas. Analīzē tika iekļauti arī tie gadījumi, kad perkutāni izmantoja Kiršnera stieples, Šteinmana stieņus un (vai) skrūves. Pētnieki analizēja 2330 gadījumus, no kuriem 1087 AB bija lietotas, bet 1243 gadījumos profilakse nebija. Tikai 1 pacientam (0,0008%) no tiem, kas nebija saņēmuši AB, bija nepieciešama atkārtota ķirurģiska iejaukšanās. Šim pacientam bija pleca kaula distālās daļas III tipa slēgts suprakondilārs lūzums, kam bija nepieciešama perkutāna fiksācija. Pacientam bija izveidojies dziļš abscess. Autoru viedoklis bija, ka AB profilakse, iespējams, nav nepieciešama mazinvasīvās procedūrās maza riska pediatriskiem pacientiem. Autori gan norāda, ka viņu

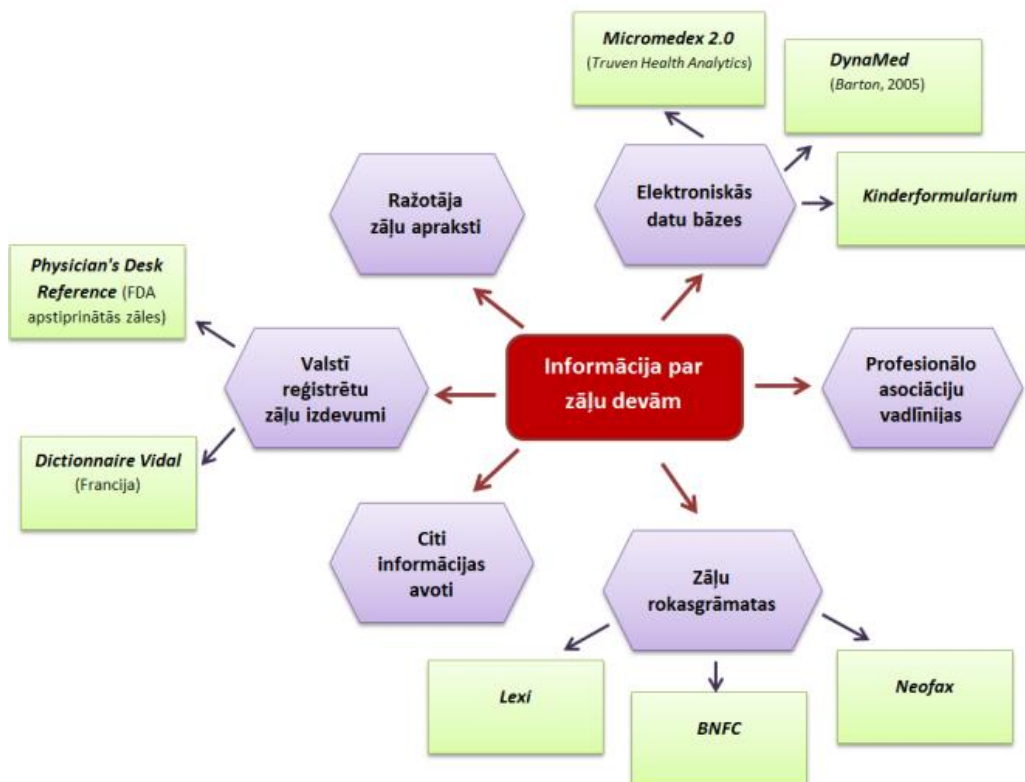
apgalvojumu statistiskai ticamībai būtu nepieciešami 7500 pacienti katrā grupā. Piemēram, Kvebekas INESSS rekomendācijās arī ir minēts, ka maz ir pētījumu par AB lietošanu ortopēdijā bērniem, un ka dati lielākoties ņemti no pieaugušo pētījumiem, tomēr savās rekomendācijās iesaka cefazolīnu tajās operācijās, kurās tiek izmantoti fiksējošie materiāli (INESSS, 2005). *Kaabachi et al.* 2005. gadā veica retrospektīvu analīzi, kurā iekļāva 458 bērnus, analizējot viņiem veiktās ķirurģiskās manipulācijas laikā no 1998.-1999. gadam. Operācijas, kuras analizēja, bija: greiza pēda, suprakondilārs elkoņa kaula lūzums, augšstilba kaula diafizārs lūzums un iedzimts gūžas kaula mežģījums. Vidējais bērnu vecums bija 5,4 gadi. KBI infekcija attīstījās 5,8% gadījumu pēc suprakondilāra elkoņa kaula lūzuma, 2,0% – augšstilba kaula diafizāra lūzumu. Pēc greizas pēdas operācijām KBI risks vislielākais – 19,4%, bet iedzimta gūžas kaula mežģījumu gadījumos – 0%. Autori secināja, ka viņu pētījumā KBI risks bijis augstāks nekā viņu analizētajā literatūrā (*Kaabachi et al.*, 2005).

1.6. Zāles bērniem

1.6.1. Zāļu devu informācijas avoti

Ražotāju zāļu aprakstos nereti ir ļoti ierobežota informācija par zāļu lietošanu bērniem (devām, intervāliem starp lietošanas reizēm), tāpēc nepieciešamā informācija tiek iegūta no zāļu rokasgrāmatām, nacionāliem zāļu formulāriem, vadlīnijām u.c. informācijas avotiem. Šajos informācijas avotos ir iespējamās atšķirības, atšķiras arī speciālistu viedoklis, kādus avotus izvēlēties, jo īpaši gadījumos, kad slimnīcā vai valstī kopumā nav noteikts oficiālais informācijas avots. Kanādā terciārā līmeņa slimnīcas intensīvās terapijas nodaļā, jaundzimušo intensīvās terapijas nodaļā un operāciju zālē veica pētījumu ar mērķi, noskaidrot, cik bieži šajās nodaļās tiek lietotas zāles, neatbilstoši ražotāju iesniegumiem, un salīdzināt, kas par šīm zālēm minēts divos nacionālajos zāļu formulāros (2009 *Compendium of Pharmaceuticals and Specialties un Dictionnaire Vidal* (Francija)) un divās biežāk lietotajās zāļu devu rokasgrāmatās bērniem (*Lexi Comp Pediatric Dosage Handbook* un *2008/09 Toronto Hospital for Sick Children Drug Handbook and Formulary*). Nekondicionāli lietoto zāļu skaits bija ievērojami lielāks saskaņā ar *Compendium of Pharmaceuticals Specialties* – 59,7%, atsaucoties uz *France's Dictionnaire Vidal*, tas bija 50,7%, bet zāļu devu rokasgrāmatu gadījumā – 9,8% (*Doherty et al.*, 2010). *Bonati et al.* jau 2004. gadā uzdeva jautājumu, vai nav pienācis laiks Eiropas zāļu grāmatai bērniem (*Bonati et al.*, 2004). Tas ir būtiski, jo nepareiza zāļu lietošana var palielināt, piemēram, blakusparādību skaitu (*Kemper et al.*, 2011). Informāciju par zāļu devām iespējams iegūt no dažādiem izdevumiem, atkarībā no

tā, kāda veida informācija (devas, valstī reģistrētas zāles, lietošanas indikācijas, ārstēšanas shēmas) nepieciešama (1.21. attēls).



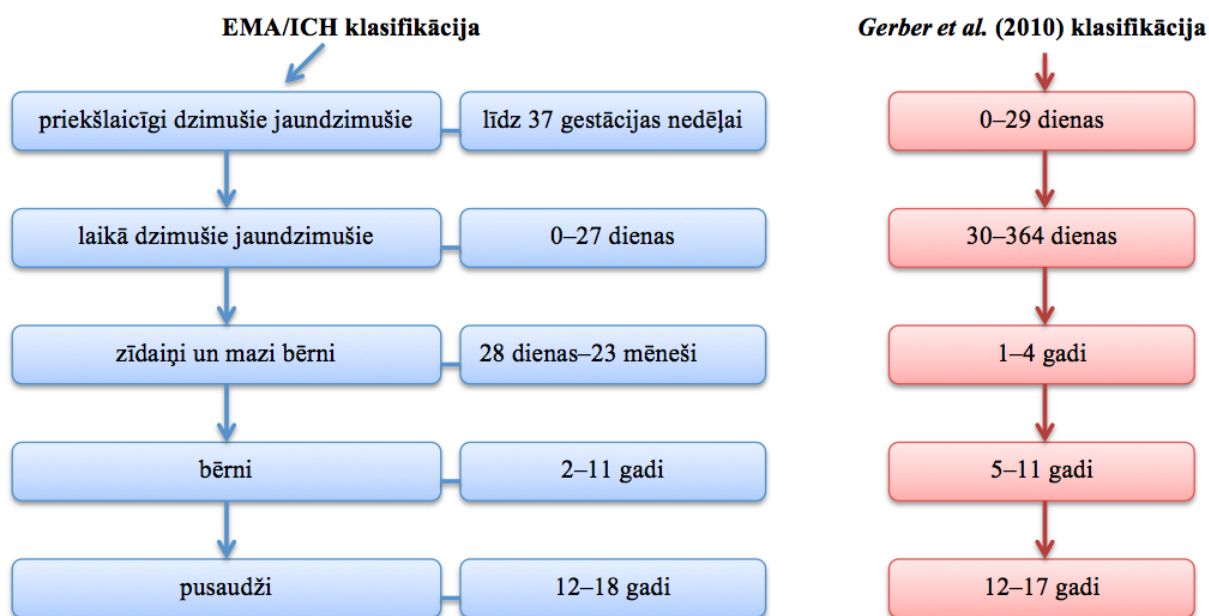
1.21. att. Zāļu devu informācijas avoti

Liebritānijā informācija par zāļu devām galvenokārt tiek iegūta no *British National Formulary* un BNFC, kas tiek atjaunotas reizi divos gados, un ir brīvi pieejamas farmaceitiem slimnīcu aptiekās. ASV farmaceitu oficiālā rokasgrāmata ir Lexi. Kā jaundzimušo zāļu devu rokasgrāmata plaši tiek izmantots *Neofax*. Analizējot pierādījumu kvalitāti anestēzijā lietotām zālēm bērniem, *Smith et al.* konstatēja, ka no 36 zālēm, kam FDA nebija norādījusi lietošanas indikācijas bērniem, 15 (41,7%) zālēm *Micromedex* datu bāzē bija C pierādījumu līmenis (ekspertu viedoklis, gadījumu, gadījumu-sēriju ziņojumi, bet ne klīniskie pētījumi), kā arī 2 (5,6%) no šīm 36 zālēm bija III līmeņa rekomendācijas, tātad tās nebija rekomendētas indikācijām, kurām visbiežāk lietotas (*Smith et al.*, 2012). Ne Latvijā kopumā, ne arī BKUS nav noteikts, kuru izdevumu izmantot – tas paliek ārsta paša ziņā, izņemot tos gadījumus, kad ir pieejamas vietējas rekomendācijas noteiktu slimību ārstēšanai ar tajās minētām zāļu devām, bet arī šajos gadījumos tām ir rekomendējošs raksturs. Ne visās grāmatās vai datu bāzēs ir pieejama informācija par visām nepieciešamajām zālēm un to devām (*Clauson et al.*, 2007), piemēram, BNFC 2013–2014 nav informācijas par cefazolīnu, bet ir par tādām AB kā tikarcilīns ar klavulānskābi vai pivmecillināms, kas savukārt nav pieejamas Latvijas zāļu

tirgū. *Ceelie et al.* analizēja četros formulāros un datu bāzēs (*Micromedex, Lexi, Drug Formulary for Children, Drug Doses*) pieejamo informāciju par intensīvās terapijas nodaļā (Holandē) trīs biežāk lietotām zālēm: midazolāmu, paracetamolu un amoksicilīnu ar klavulānskābi, un trīs visretāk ordinētajām zālēm: bosentānu, ketanserīnu un iloprostu. Izvēlētajās zāļu grāmatās 68–86% gadījumu bija informācija par visām 257 nozīmētajām zālēm. Ieteikumos bija vērojamas atšķirības dienas devām un devām uz kilogramu, devu intervālos, vecuma robežās. Devas trīs biežāk lietotajām zālēm un bosentānam bija tādas pašas kā minēts ražotāja aprakstā, bet iloprostam ieteikumi nebija norādīti, savukārt ketaserīnam ieteikumi bija minēti tikai vienās rekomendācijās (*Ceelie et al.*, 2011). Šis pētījums pierāda, ka pat tādas plaši lietotas zāļu grāmatas kā iepriekš minētās, nesniedz viennozīmīgu informāciju par zāļu devām.

Pacientu iedalījums pēc vecuma

Divi galvenie literatūras avotos minētie pacientu iedalījumi ir pēc vecuma un ķermeņa svara. Dalījumam vecuma grupās ir vairāki varianti. Divi no iespējamiem pediatriko pacientu klasifikācijas veidiem pēc vecuma aplūkojami 1.22. attēlā.



1.22. att. EMA/ICH un Gerber et al. (2010) pētījumā minētie bērnu iedalījumi pa vecuma grupām

Lai arī jebkurš dalījums vecuma grupās ir zināmā mērā patvaļīgs, EMA/ICH iedalījumu iespējams uzskatīt par pamatu, domājot par pētījuma dizainu pediatrikiem pacientiem, kas gan ir viena no iespējamām klasifikācijām. Jāņem vērā kā bērna attīstība, tā

arī farmakoloģija. Tādejādi ir nepieciešama elastīga pieeja, lai nodrošinātu, ka pētījumi atspoguļo pašreizējās zināšanas par pediatriko farmakoloģiju (EMA, 2001). Pacientu iedalījumam, par pamatu ņemot ķermeņa svaru, arī ir dažādi varianti piemēram, *Porta et al.* (2012) rakstā minēts sekojošs iedalījums: < 10 kg, 10 – < 25 kg un ≥ 25 kg un atsevišķi jaundzimušie vai zāļu aprakstos minētais pacienta svars, piemēram, līdz un no 40 kg ampicilīnam – Micromedex 2,0 datu bāze vai līdz un no 50 kg (*Rocephin*, 2010). Ražotāju zāļu aprakstos viens no biežāk izmantotajiem iedalījumiem ir vecuma grupās līdz 12 gadiem un no 12–18 gadiem, dažkārt vēl atsevišķi minot jaundzimušos un priekšlaicīgi dzimušos bērnus.

1.6.2. Antibiotiku devu aprēķināšana bērniem

Medikamentozās terapijas kļūdas ir viens no biežākajiem kļūdu veidiem veselības aprūpē (*Audit Commission*, 2001, *Aylin et al.*, 2004), turklāt bērni ir augstākā riska grupā attiecībā uz šīm kļūdām, salīdzinot ar pieaugušajiem. Bērniem devu aprēķini notiek, izmantojot dažādas metodes: piemēram, balstoties uz pacientu vecumu, svaru vai ķermeņa laukumu (mg/m^2), līdz ar to sasniedzamais gala rezultāts ir daudz mazāk paredzams nekā pieaugušajiem (piemēram, bērna svars var nebūt atbilstošs viņa vecumam). Devu aprēķināšanai bērniem, ņemot par pamatu pieaugušo devas, ir izmantotas dažādas formulas: izmantojot bērna vecumu (*Young* likums, *Fried* likums – bērniem jaunākiem par 2 gadiem u.c.) – te viens no senākajiem ir *Dillinga* likums (*Lack et al.*, 1997), ķermeņa svaru (*Clark* likums – bērniem vecākiem par 2 gadiem, reti izmantots likums klīniskajā praksē) vai ķermeņa laukumu (*Salisbury* likums). Neskatoties uz to, ka ir radītas dažādas metodes, pastāv viedokļi, ka neviena no tām nav pietiekami precīza un ērta lietošanai ikdienas praksē (*Elias et al.*, 2005), kas apliecina iepriekš rakstīto, ka nepieciešami klīniskie pētījumi, kuros noskaidrotu, kādas ir bērniem atbilstošas zāļu devas nevis ekstrapolētu tās no pieaugušo devām. Devu aprēķināšanas piemēri bērniem atspoguļoti 1.7. tabulā.

1.7. tabula

Devu aprēķināšanas piemēri bērniem

Nosaukums	Formula
<i>Dilling</i> likums	bērna deva = (vecums gados / 20) × pieaugušo deva
<i>Young</i> likums	bērna deva = (vecums gados / (vecums gados +12)) × pieaugušo deva
<i>Fried</i> likums	bērna deva = (vecums mēnešos / 150) × pieaugušo deva
<i>Clark</i> likums	bērna deva = (bērna svars / 150 mārciņas) × pieaugušo deva
<i>Salisbury</i> likums	< 30 kg: bērna svars × 2 = % no pieaugušo devas > 30 kg: bērna svars + 30 = % no pieaugušo devas

Trūkst arī vienprātības, kurā mirklī ir jāpārtrauc zāļu devas rēķināt, par pamatu ņemot ķermeņa svaru – tiek minēti gan 40 kg, gan 35 kg (*Johnson et al.*, 2014). Gan zāļu aprakstos, zāļu devu grāmatās vai datu bāzēs ir minēti arī citi dalījumi pēc ķermeņa svara papildus minētajiem, piemēram, 50 kg (*Rocephin*, 2010). Lai izvairītos no toksicitātes, liela daļa klīnicistu izvēlas pāriet uz pieaugušo devu aprēķiniem tajā brīdī, kad deva uz ķermeņa svaru vai ķermeņa laukumu pārsniedz maksimālo pieaugušo devu (*Johnson et al.*, 2014). Divas plaši perorāli lietotās fenoksimetilpenicilīna devas – 62,5 mg un 125 mg, ir joprojām balstītas senajā devu veidošanas principā: – “Liels bērns = puse no pieaugušo devas, mazs bērns = puse no liela bērna devas, zīdains = puse no maza bērna devas (*big child = half an adult, small child = half a big child, baby = half a small child*)” (*Ahmed et al.*, 2011). Ja pieaugušo perorālo penicilīnu devas ir palielinājušās laika gaitā, tad tas nav noticis ar bērnu devām. Penicilīna V bērnu devas pirmo reizi parādījās BNF 1963.–1966. gada izdevumā un nav mainījušās kopš tā laika. Tas var novest pie subterapeutiskām devām (*Ahmed et al.*, 2011, *Saxena et al.*, 2014). Tāpat ir ierobežota informācija par farmakokinētiskas un farmakodinamikas rādītājiem bērniem ar lieko svaru. *Kendrick et al.* uzskata, ka šādiem bērniem lipofilo zāļu izplatīšanās tilpums būs lielāks nekā bērniem ar normālu ķermeņa svaru, bet hidrofilo zāļu – mazāks. Savukārt seruma kreatinīna koncentrācija būs augstāka bērniem ar lieko svaru. Pētījuma autori uzskata, ka ķermeņa svaru var izmantot, piemēram, cefazolīna aprēķinos, bet viņi nav atraduši informāciju par penicilīniem, vankomicīnu, linezolidu, karbapenēmiem u.c. zālēm (*Kendrick et al.*, 2010). *Johnson et al.* norāda arī uz to, ka šādiem bērniem var būt ne tikai zāļu pārdozēšana, bet viņi var saņemt zāles arī subterapeutiskā devā, kā piemēru minot astoņgadīgu pacientu ar 90 kg ķermeņa svaru: maksimālā dienas deva lipofilajam ciprofloksacīnam būtu 1500 mg, kas, pārrēķinot uz mg/kg/dienā, būtu 16 nevis ieteiktie 20 mg/kg/dienā. PPAG iesaka, izmantot devu aprēķinos mg/kg metodi pacientiem līdz 18 gadiem un vieglākiem par 40 kg. Savukārt bērniem, kas smagāki par 40 kg, mg/kg, metode būtu izmantojama tad, ja aprēķinātā zāļu deva nepārsniedz ieteikto pieaugušo devu attiecīgai indikācijai (*Johnson et al.*, 2014). *Ghaleb et al.* sistemātiskajā apskatā konstatēts, ka, neskatoties uz diezgan daudzveidīgo medikamentozo terapiju kļūdu definīciju, zāļu devu kļūdas, kas nereti bijušas pat desmit reizes atšķirīgas no vajadzīgās devas, ir bijušas biežākās kļūdas, un AB un nomierinošie līdzekļi ir bijušas biežākās grupas, kur šīs kļūdas konstatētas (*Ghaleb et al.*, 2006). Citā sistemātiskajā pārskatā par iespējām samazināt ar devu aprēķiniem saistītās kļūdas, autori secina, ka viens no veidiem, kā samazināt kļūdas, ir elektroniskās (nevis ar roku rakstītās) ordinācijas, lai gan arī šajā gadījumā ir bijis viens pētījums, kurā kļūdu skaits ir pieaudzis pēc šādas sistēmas ieviešanas (*Conroy et al.*, 2007). *Franklin et al.* pētījumā trīs Lielbritānijas slimnīcās par biežākajām ordināciju kļūdām pieaugušiem

hospitalizētiem pacientiem, konstatēts, ka kļūdas, kas saistītas ar nepareizām zāļu devām, ir bijušas otrā vietā pēc izlaistām devām (*Franklin et al.*, 2011). *Bolt et al.* pētījumā par biežākajām, kļūdām saistībā ar zāļu devu aprēķiniem, secināts, ka tas ir bijis nepareizs zāļu lietošanas intervāls un 5,4% gadījumu nozīmētas mazākas devas nekā bijis nepieciešams, izmantojot ķermeņa svara metodi (*Bolt et al.*, 2014). Nepietiekami lielu AB devu nozīmēšana ir samērā bieža problēma pediatrijā, jo daudzi speciālisti neņem vērā pacienta svaru, rēķinot devas, vai arī pieņem par bērnu devu vienu pusi no pieaugušo devas. Šāda neatbilstošu devu nozīmēšana veicina rezistentu mikroorganismu veidošanos, kā arī var būt par cēloni neveiksmīgai ārstēšanai, lielākām izmaksām un paildzina uzturēšanās laiku slimnīcā. Viens no veidiem, kā varētu mazināt nepareizu AB devu ordinēšanu, ir AB devu standartizēšana vieglu un vidēji smagu infekciju gadījumā, ņemot par pamatu pacienta svaru (*Aseeri*, 2013). *Lewis et al.* sistemātiskajā pārskatā, kurā analizētas ordināciju kļūdas pieaugušajiem un bērniem konstatēts, ka biežākās kļūdas – nepareizas devas (*Lewis et al.*, 2009), bijušas antimikrobiem līdzekļiem. Savukārt *Doherty et al.* pētījumā analizētas desmitkārtīgās devu kļūdas hospitalizētiem pediatrikiem pacientiem – antimikrobiem līdzekļi (tajā skaitā AB) bijuši otrā vietā aiz opioidu analgētiskajiem līdzekļiem (*Doherty et al.*, 2012). Iepriekš minētais apliecina, ka zāļu devu, tajā skaitā AB, ordinēšanas uzraudzība bērniem stacionārā ir būtiska, lai panāktu drošu un atbilstošu pacientu ārstēšanu, samazinātu ārstēšanas izmaksas un uzturēšanās laiku slimnīcā.

1.6.3. Zāļu nekondicionāla (*off-label*) lietošana

2010. gadā aptuveni 21% jeb 100 miljoni no visiem Eiropas iedzīvotājiem bija bērni (*European Commission*, 2013). Piemērotu zāļu, tajā skaitā AB, trūkums bērniem ir globāla problēma, kas skar ne tikai jaunattīstības valstis, bet arī Rietumeiropā un ASV daudzas zāles bērniem tiek nekondicionāli (*off-label*) lietotas. Latvijā *off-label* tulkojums saskaņā ar Ministru kabineta noteikumu Nr. 47 4.3. punktu ir: “zāļu mērķtiecīga un neatbilstoša lietošana, neievērojot zāļu reģistrācijas dokumentācijā apstiprināto informāciju, arī zāļu aprakstā un zāļu lietošanas instrukcijā norādīto” (*Ministru kabineta noteikumi Nr. 47*, 2013). Šajā darbā *off-label* tiek tulkots kā “zāļu nekondicionāla lietošana”. Skaitļi par šādu zāļu apmēru variē, piemēram, bērnu ITN Viskonsīnā veica pētījumu no 2005. gada 1. janvāra līdz 31. decembrim, iekļaujot 577 pacientus. Visbiežāk neatbilstoši ražotāju ieteikumiem lietoja pretsāpju zāles – 42% un anestēzijas līdzekļus – 39% gadījumu (*Hsu et al.*, 2009). Lietošana, neatbilstoši ražotāju ieteikumiem, ir attiecināma ne tikai uz aktīvās vielas pētījumu trūkumu bērniem, bet arī uz bērniem nepiemērotu zāļu formu (piemēram, pulveru gatavošanu no tabletēm), palīgvielu (spirta, benzilspirta) izmantošanu (*Walsh*, 2012, *WHO* 2007), kā arī zāļu

devām (WHO, 2007). Lai rastu uzlabojumu situācijai ar bērniem atbilstošām un drošām zālēm, 2006. gadā Eiropā tika izdota Eiropas Parlamenta un Padomes 2006. gada 12. decembra regula No 1901/2006 par medicīnisko produktu lietošanu pediatrijā ar mērķi, veicināt medicīnisko produktu attīstību un pieejamību bērniem (European Commission, 2006). Līdz regulas ieviešanai, līdz pat 50% bērnu ārstēja ar zālēm, kas attiecīgai vecuma grupai nebija pārbaudītas (European Commission, 2007). 2006. gadā aptuveni 75% no visām 317 Eiropā centralizēti reģistrētajām zālēm tika izmantotas arī bērnu ārstēšanai, bet tikai 34% no tām bija norādītas indikācijas lietošanai bērniem (EMA, 2012).

Ekspertu vidū joprojām nav vienotības par to, ko uzskatīt par zāļu nekondicionālu lietošanu. Literatūrā pieejamie viedokļi atšķiras un viens no senākajiem skaidrojumiem pieder *Turner et al.* saskaņā ar kuru par zāļu nekondicionālu lietošanu uzskatāmi tie gadījumi, kad tiek ievadītas lielākas vai mazākas zāļu devas, biežāk vai retāk nekā ražotājs minējis savā zāļu aprakstā, zāļu lietošana indikācijām, kas nav norādītas zāļu aprakstā, lietošana bērniem neatbilstošā vecumā, citu ievades veidu izmantošana vai zāļu lietošana gadījumos, kad tas ir kontrindicēts (*Turner et al.*, 1998). Citu autoru interpretācijās par zāļu nekondicionālu lietošanu bērniem uzskatāmi gadījumi, kad zāļu ražotājs to nav minējis savā zāļu aprakstā, īpaši attiecībā uz terapeitiskām indikācijām, terapeitiskām indikācijām noteiktās vecuma grupās, atbilstošu zāļu stiprumu (devu atbilstoši vecumam), zāļu formu, ievades veidu (*Neubert et al.*, 2008) vai zāļu lietošana bērniem, kad zāļu ražotājs to nav minējis savā zāļu aprakstā, atšķirīgā devā vai zāļu lietošanas biežumā (intervālā), citai vecuma grupai, izmantojot atšķirīgu ievades veidu (*Porta et al.*, 2010). Ir pētījumi, kuros definētas pat 28 zāļu nekondicionālas lietošanas kategorijas (*Bellis et al.*, 2013). Sistemātiskā pārskatā par zāļu nekondicionālu un nelicencētu lietošanu bērniem konstatēts, ka joprojām nav vienotības uzskatos par šo jēdzienu definīcijām, un ka, piemēram, nekondicionālu zāļu ordinācijas bijušas no 12,2–70,6% (*Magalhães et al.*, 2015). Zāļu nekondicionālas lietošanas kategorijas, saskaņā ar *Kimland et al.* (2012), atspoguļotas 1.8. tabulā.

1.8. tabula

Zāļu nekondicionālas lietošanas kategorijas (*Kimland et al.*, 2012)

Zāļu nekondicionālas lietošanas veidi	Apraksts
Vecums	zāles nav domātas lietošanai noteiktā vecuma grupā
Svars	zāles nav vēlams lietot bērniem, vieglākiem par noteiktu svaru
Indikācija	zāles ir ordinētas indikācijai, kas nav minēta zāļu aprakstā
Ievades veids	zāles ievadītas citā veidā kā norādīts zāļu aprakstā
Pediatriskās informācijas trūkums	zāļu aprakstā vispār nekas nav minēts par zāļu lietošanu bērniem
Pediatrisko klīnisko datu trūkums	zāļu aprakstā minēts, ka nav pierādījumu par iedarbību un drošību bērniem
Kontrindikācijas	zāļu aprakstā minēts, ka zāles ir kontrindicētas bērniem

Literatūrā pieejamos pētījumus ir grūti salīdzināt, jo reizēm autori iekļauj tikai vienu vai pāris zāļu nekondicionālas lietošanas kategorijas, bet citi autori – vairākas (Kimland et al., 2012). Pētījumos izmantoti arī dažādi dizaini, tie ir bijuši retrospektīvi un prospektīvi, tikai slimnīcās (Lindell-Osuagwu et al., 2009) vai primārajā aprūpē (Pandolfini et al., 2005a, Clavenna et al., 2009) vai gan vienā, gan otrā vidē veikti (Pandolfini et al., 2005b), atšķiras populācijas lielums, vecums (di Paolo et al., 2006). Eiropas Komisijas Farmācijas komitejas 2014. gada 26. marta dokumentā minēts, ka ES likumdošana par medicīniskiem produktiem neregulē zāļu nekondicionālu lietošanu. Jebkuras atkāpes no zāļu reģistrācijas procesā apstiprinātās zāļu lietošanas vairumā ES dalībvalstu paliek ārsta ziņā (European Commission, 2014). 2010. gadā divas slimnīcas no Latvijas piedalījušās EMA pētījumā par medikamentu lietošanu bērniem. Datus ieguva no aptieku datu bāzēm, un informāciju apkopoja par zāļu nekondicionālu lietošanu. Datu bāzē iekļāva 469 dažādus medikamentus, taču Latvijas (līdzīgi kā vēl vairāku valstu) gadījumā datus neiekļāva kopējā analizē, jo tie neatbilda metodoloģijas prasībām. Starp biežāk lietotām zāļu grupām bija minēti arī antimikrobie līdzekļi sistēmiskai lietošanai (visbiežāk makrolīdi). Saskaņā ar šo pētījumu Eiropā zāļu nekondicionāla lietošana bērniem, ir no 45–60%. Antimikrobiem līdzekļiem ir nepieciešami pētījumi jaunākās vecuma grupās, jo īpaši jaundzimušajiem un priekšlaicīgi dzimušajiem (EMA, 2010). Lai mēģinātu rast vienotu izpratni par zāļu nekondicionālu lietošanu un nelicencētu lietošanu formulējumiem, tika organizēts pētījums, izmantojot *Delphi* metodi, iesaistot gan veselības aprūpes speciālistus (ārstus, farmaceitus), zinātniekus, universitāšu pārstāvjus, zāļu ražotājus un kontrolējošās un uzraugošās iestādes (EMA, nacionālā līmeņa iestādes). Literatūras izpētes un *Delphi* aptaujas rezultātā tikai ieteikta sekojoša definīcija: “Zāļu nekondicionāla lietošana bērniem” nozīmē zāļu lietošanu bērniem gadījumos, kad tas nav minēts ražotāja zāļu aprakstā, īpaši attiecībā uz terapeitiskām indikācijām, terapeitiskām indikācijām noteiktās vecuma grupās, atbilstošu zāļu stiprumu (dozēšanu atbilstoši vecumam), zāļu formu, ievades veidu (Neubert et al., 2008) Pētījums apliecināja nepieciešamību pēc vienotas definīcijas, kas būtu jāiekļauj Eiropas likumdošanā. Atšķiras arī speciālistu viedokļi par to, vai un kas (citi speciālisti, bērnu vecāki, paši bērni) būtu jāinformē par zāļu nekondicionālu lietošanu. Pētījumā par veselības aprūpes speciālistu (ģimenes ārstu, atvērta tipa aptiekās strādājošu farmaceitu, slimnīcu konsultantu, bērnu māsu) izpratni par zāļu nekondicionālu lietošanu bērniem Ziemeļīrijā, kurā piedalījās 46,5% no 1212 uzaicinātajiem speciālistiem, 82,9% no dalībniekiem atbildēja, ka viņiem ir skaidri formulējumi “nelicencēts” (*unlicensed*) un “zāļu nekondicionāla lietošana” (*off-label*). Lai gan liels skaits speciālistu minēja par savām šaubām attiecībā uz šādu zāļu drošību (77,8%) un iedarbību (87,9%), tikai 30,7% par to informēja bērnu vecākus. Turklāt tikai 56,0% speciālistu uzskatīja, ka šādām zālēm ir nepieciešami

klīniskie pētījumi bērniem (*Mukattash et al.*, 2011). Savukārt šiem pašiem autoriem veicot pētījumu 123 veselu bērnu vecumā no 10-16 gadiem vidū par viņu viedokli attiecībā uz iepriekš minēto zāļu lietošanu bērniem, bērnu domas lielākoties bija, ka zāļu nekondicionāla lietošana bērniem ir neētiska un nedroša, ka ir nepieciešami pētījumi bērnu populācijā, un ka gan bērni, gan viņu vecāki ir jāinformē par šādu zāļu lietošanu (*Mukattash et al.*, 2012). Citā, Itālijā veiktā pētījumā secināts, ka pediatru zināšanas ir nepilnīgas par zāļu nekondicionālu lietošanu bērniem (*Saullo et al.*, 2013). Spānijā tikai puse no aptaujātiem 673 pediatriem informējuši vecākus par šādu zāļu lietošanu, un tikai 22% no viņiem par veikuši ierakstus pacienta medicīniskajā kartē (*Piñeiro Pérez et al.*, 2013). Lielbritānijā, aptaujājot atvērta tipa aptiekās strādājošos farmaceitus par viņu uzskatiem saistībā ar zāļu nekondicionālu lietošanu, konstatēja, ka 78% no 482 farmaceitiem, kas atbildēja uz jautājumiem, domāja, ka viņiem būtu jāinformē zāļu ordinētāji (ārsti, farmaceiti un māsas, kam ir šādas tiesības) par to, bet tikai 66% uzskatīja, ka viņiem būtu jāinformē arī pacienti (*Stewart et al.*, 2007).

Antibiotiku nekondicionāla lietošana

AB ir viena no biežāk nekondicionāli lietotām zāļu grupām bērniem. Ordināciju biežums variē no 1–94% gadījumu (*Tansarli et al.*, 2012). Turklāt ir izplatīta antimikrobo līdzekļu (makrolīdu, beta laktāma grupas AB kombināciju ar beta laktamāzes inhibitoriem un karbapenēmu) nekondicionāla lietošana ļoti maziem bērniem (*European Commission*, 2012). Pētījumā par EMA bērniem reģistrētām zālēm laikā no 1995.–2005. gadam, konstatēts, ka tikai 33,3% no visām aktīvām vielām ir domātas lietošanai bērniem. Šo aktīvo vielu daudzums mainās atkarībā no ATĶ grupas. Piemēram, ATĶ J grupā 30 no 44 aktīvām vielām minēta lietošana bērniem, taču pētījuma autori nenorāda sīkāk sadalījumu apakšgrupās, un nav zināms, vai šo zāļu vidū ir arī kāda AB (*Ceci et al.*, 2006). Pētījumu trūkumu iespaido dažādi faktori, piemēram, ētikas jautājumi (vai ir ētiski veikt pētījumus ar bērniem?), paredzamais mazais šo zāļu tirgus un ģenērisko zāļu ražotāju neieinteresētība veikt šādus pētījumus (*Zingg et al.*, 2012). To, ka zāļu nekondicionāla lietošana ir izplatīta, apstiprina Itālijā veikts multicentru pētījums (*Pandolfini et al.*, 2002). Plašā ASV veiktā pētījumā par hospitalizētiem pacientiem vecumā līdz 18 gadiem konstatēts, ka AB ir bijušas starp nekondicionāli ordinētām zālēm bērniem, piemēram, cefazolīns 7,8% pacientu, azitromicīns 86,9%, piperacilīns/tazobaktāms 50%, meropenēms 28%, cefuroksīms 7,7% (*Shah SS et al.*, 2007). Ņemot vērā niecīgo informāciju par jaunu AB lietošanu bērniem, dati par zāļu drošumu un panesamību bērniem bieži tiek ekstrapolēti no pieaugušo pētījumiem, ar risku par nepietiekami novērtētu toksicitāti, neatbilstošām devām un tā visa rezultātā – arī klīniskām

neveiksmēm. Laika posmā no 2000.–2013. gadam Eiropā licencētas 11 jaunas AB pieaugušajiem. Tajā pat laikā pētījuma autori ir atraduši tikai vienu farmakovigilances pētījumu bērniem Eiropā. Gandrīz visi pētījumi Eiropā, kur ir panākta vienošanās par zāļu izpēti plānu bērniem (*Paediatric Investigation Plan*), vai nu ir nesen sākušies vai arī vēl nav sākusies pacientu atlase pētījumiem. No tiem pētījumiem, kas ietvēruši zāļu izpēti arī bērniem, 18 pētījumos ir pētīta jaunās aktīvās vielas drošība un iedarbība, 4 ir bijuši farmakokinētikas pētījumi, bet tikai 2 pētījumos ir analizēta zāļu iedarbība jaundzimušajiem, lai gan šī pacientu grupa visvairāk atšķiras no pieaugušajiem vai pusaudžiem (*Garazzino et al.*, 2013). Arī pētījumā par antimikrobo zāļu pētījumiem, kas reģistrēti *ClinicalTrials.Gov*, konstatēts, ka 26% eksperimentālos pētījumos iesaistīti bērni un pieaugušie, bet tikai 5% pētījumu iekļauti tikai bērni (*Stockmann et al.*, 2013). Lai arī šie rezultāti ir līdzīgi zāļu pētījumiem par citām slimībām (*Califf et al.*, 2012), tomēr esošā situācija pierāda, ka ir nepieciešamas papildus aktivitātes, lai iesaistītu bērnus klīniskos pētījumos, un zāļu lietošana bērniem būtu balstīta uz labi organizētu klīnisko pētījumu rezultātiem nevis tiktu atvasināti no pieaugušo datiem (*Stockmann et al.*, 2013).

AB nekondicionāla lietošana notiek gan primārajā aprūpē, gan arī hospitalizētiem bērniem. *McIntyre et al.* rakstā, kurā analizēta zāļu nekondicionāla lietošana bērniem primārajā aprūpē (ģimenes ārstu praksēs), secināts, ka no 361 nelicencētiem vai nekondicionāliem priekšrakstiem bērniem vecumā līdz 12 gadiem bija 320 (89%) nekondicionāli priekšraksti attiecībā uz devu. Amoksicilīns bija otrā vietā pēc ordināciju skaita – 288 (8,6%) ordinācijas, no kurām 32 (11,1%) – nekondicionāla vai nelicencēta lietošana, savukārt penicilīns – septītā vietā, attiecīgi 120 (3,6%) priekšraksti, no kuriem 27 (22,5%) – nekondicionāli vai nelicencēti. Sistēmiski lietotās AB (ATC J01) bija biežāk ordinētā zāļu grupa. No 677 sistēmisko AB priekšrakstiem 106 (16%) bija nekondicionāli vai nelicencēti. 101 ordinācija bija nekondicionāla attiecībā uz devu: 88 gadījumos deva bija mazāka nekā rekomendēts, 10 gadījumos – lielāka, bet 3 gadījumos – nebija ievērots dozēšanas intervāls (*McIntyre et al.*, 2000). Vācijā veiktā analizē par pretsāpju, AB un antidepresantu nekondicionālu lietošanu bērniem primārajā aprūpē konstatēts, ka AB saņēmuši 147089 bērni, un 2,5% gadījumu bijusi zāļu nekondicionāla lietošana. Pētījuma rezultāti atspoguļo arī to, ka ģimenes ārsti ordinējuši zāles, neatbilstoši ražotāju ieteikumiem, daudz biežāk nekā pediatri vai bērnu psihiatri (*Sonntag et al.*, 2013). *Conroy et al.* (2000) pētījumā vairāk nekā puse no bērniem – 421 (67%) vecumā no 4 dienām līdz 16 gadiem, kas piedalījās pētījumā, saņēma zāles, neatbilstoši ražotāju ieteikumiem, vai arī nelicencētas zāles. Amoksicilīns, kotrimoksazols un tobramicīns bija starp piecām biežāk, neatbilstoši ražotāju ieteikumiem, ordinētām zālēm kādā no piecām pētījumā iesaistītām slimnīcām. Piemēram,

tobramicīns jaundzimušajam lietots vienreiz dienā, lai gan ir licencēts lietošanai divas reizes dienā. Starp biežākajām neatbilstībām visās slimnīcās bija deva un lietošanas biežums (*Conroy et al., 2000*). Somijā veiktajā pētījumā par bērniem līdz 18 gadiem, kas hospitalizēti, konstatēts, ka, neskatoties uz jaunajām prasībām, kas kopš 2006. gada ieviestas Eiropā, šajā slimnīcā ir palielinājusies zāļu nekondicionāla lietošana bērniem, salīdzinot ar 2001. gadu (*Lindell-Osuagwu et al., 2014*). Tas gan nenozīmē, ka nebūtu vajadzīgi pētījumi par bērniem piemērotām zālēm, gluži pretēji tas varētu liecināt, ka joprojām trūkst informācijas par bērniem atbilstošām devām, zāļu formām, ievades veidiem u.tml.

Kaut arī zāļu kopumā, tajā skaitā AB, nekondicionāla lietošana visbiežāk vērojama jaundzimušo un bērnu intesīvās terapijas nodaļās, nereta ir šādu zāļu lietošana arī bērnu ķirurģijā – gan ārstēšanā, gan profilaksē (*Cuzzolin et al., 2006, Doherty et al., 2010, Hsu et al., 2009*). *Turner et al.* veiktā pētījumā konstatēts, ka no 1053 priekšrakstiem bērnu ķirurģijas nodaļā 201 bijis ražotāju ieteikumiem neatbilstoši. Lai gan cefotaksīms, cefaklors, metronidazols un trimetoprimis ir bijuši starp 10 biežāk ordinētām zālēm, šīs AB neparādās starp 10 biežāk nekondicionāli ordinētām zālēm. Autori sīkāk nepaskaidro, vai bijusi arī AB nekondicionāla lietošana (*Turner et al., 1998*). Pētījumā, kas veikts par AB nekondicionālu lietošanu hospitalizētiem bērniem četrās slimnīcās Lielbritānijā, Itālijā un Grieķijā, secināts, ka ķirurģiskā profilakse ir bijusi viena no biežākajām indikācijām, kad AB ir lietotas ražotāju ieteikumiem neatbilstošā devā visās trīs valstīs. Tāpat arī secināts, ka ir nepieciešamas nacionāla un Eiropas mēroga izglītības programmas pediatriem par AB ordinēšanu bērniem, lai mazinātu tos ordinēšanas ieradumus, kas varētu veicināt antimikrobās rezistences attīstību (*Porta et al., 2010*). Igaunijā klīniskā farmaceite J. Lass ir aizstāvējusi disertāciju par zāļu lietošanu Igaunijas bērniem, kurā analizēta arī situācija ar nekondicionāli ordinētām zālēm (*Lass, 2012*), kā arī publicējusi rakstus par šo tēmu, kuros secināts, ka viena trešdaļa no Igaunijas bērniem saņem ārstēšanu ar ražotāju ieteikumiem neatbilstoši ordinētām zālēm (*Lass et al., 2011a*), turklāt jo īpaši tas ir raksturīgs jaundzimušajiem, kas atrodas jaundzimuso reanimācijas nodaļās, kurās saskaņā ar pētījumu visiem jaundzimušajiem bija vismaz viena nekondicionāla un nelicencēta zāļu ordinācija (*Lass et al., 2011b*). Nav izdevies atrast Latvijā veiktus pētījumus par to, cik plaša ir zāļu nekondicionāla lietošana bērniem.

2. DARBA METODES

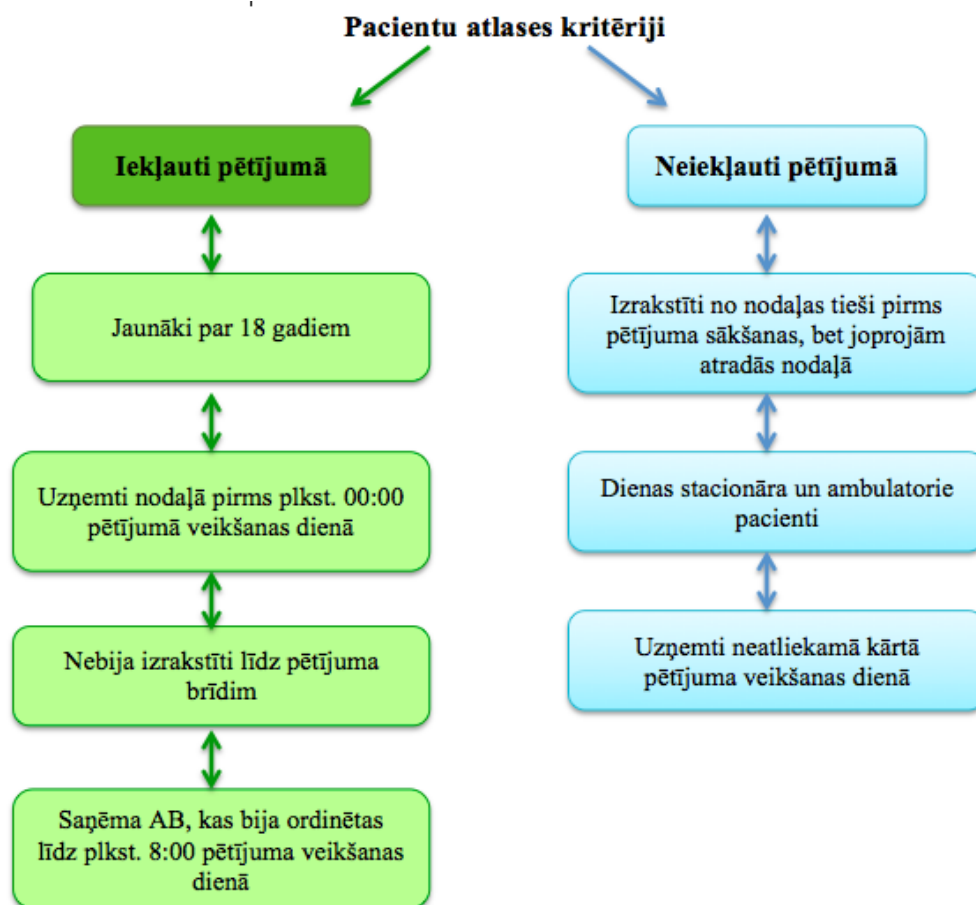
2.1. Pētījuma izpildīšanas vieta

Pētījums veikts VSIA “Bērnu klīniskā universitātes slimnīca”.

2.2. Antibiotiku patēriņa analīze VSIA “Bērnu klīniskā universitātes slimnīca”

2.2.1. Punkta prevalences pētījums

Laika posmā no 2011. gada 1. janvāra līdz 2013. gada 31. decembrim veikti seši PPP: 2011. gada maijā un novembrī, 2012. gada maijā un novembrī un 2013. gada maijā un novembrī. PPP izmantots ARPEC izstrādāts un pārbaudīts protokols. Pētījums bija jāveic darba dienās no pirmdienas līdz piektdienai. Datus par katras nodaļas pacientiem vajadzēja vākt vienu reizi. Datus par ķirurģiskiem pacientiem bija jāvāc darba dienās no otrdienas līdz piektdienai, lai būtu iespējams iegūt informāciju par ķirurģisko profilaksi iepriekšējās 24 stundās. Ķirurģiskiem pacientiem antimikrobo līdzekļu ordinācijas bija jāskata par iepriekšējo dienu, lai varētu izvērtēt ķirurģiskās profilakses ilgumu: 1 deva, vairākas devas 24 stundu laikā, ilgāk par 24 stundām. Datus par terapeitiskā profila pacientiem varēja vākt jebkurā darba dienā no pirmdienas līdz piektdienai. Ja nodaļā bija gan ķirurģiskā, gan terapeitiskā profila pacienti, datus par pacientiem nedrīkstēja vākt pirmdienā, bet laikā no otrdienas līdz piektdienai. Vienas nodaļas pacienti bija jāapskata vienas dienas laikā, ja kādu iemeslu dēļ nebija iespējams savākt datus par nodaļas pacientiem vienas dienas laikā, tad nākošā dienā pētījumu šajā nodaļā nedrīkstēja turpināt, bet tas bija jāskatīja attiecīgā nodaļā no jauna. Dienas laikā drīkstēja vākt datus par vairāku nodaļu pacientiem. Tika apkopota informācija ne tikai par AB saņemošo pacientu skaitu, bet arī kopēju pacientu skaitu nodaļā pētījuma dienā un gultasdienu skaitu. Pacientu atlases kritēriji atspoguļoti 2.1. attēlā.



2.1. att. PPP pacientu atlasē kritēriji

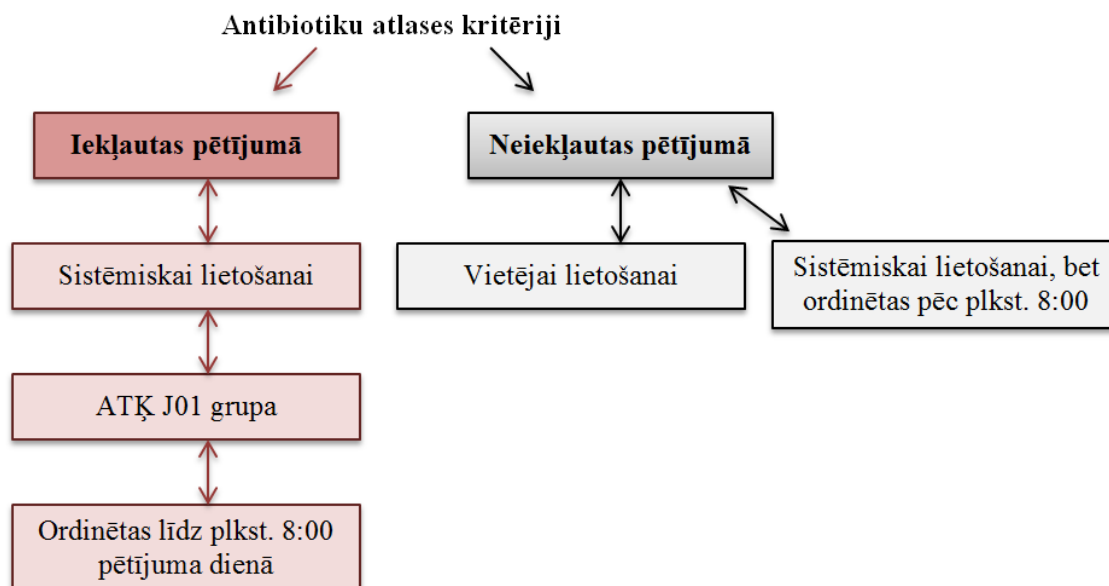
Pētījumā tika izmantotas trīs veidlapas: nodaļas veidlapa, kurā apkopota informācija par nodaļas profilu, kopējo un AB saņemošo pacientu skaitu, gultasdienu skaitu, pediatriko pacientu veidlapa un jaundzimušo un zīdaiņu veidlapa (2. pielikums), kas tika aizpildītas par katru no pacientiem, kas pētījuma dienā saņēma AB. Ja ITN atradās gan bērni, gan jaundzimušie un/vai zīdaiņi, tad šāda nodaļa bija uzskatāma par pediatriko nodaļu un bija jāaizpilda pediatriko pacientu lapa par visiem nodaļā esošiem pacientiem (arī jaundzimušajiem un/vai zīdaiņiem). Katrā nodaļā pacientiem tika aizpildīta tikai viena veida veidlapa – vai nu pediatriko pacientu vai jaundzimušo un zīdaiņu veidlapa. Veidlapā tika norādīti pacienta demogrāfiskie dati: vecums, svars, dzimums, informācija par ordinēto AB (rakstot AB starptautisko nosaukumu): reizes deva, ievades veids, biežums, diagnoze, indikācija (2.1. tabula), ārstēšanas veids (empīrisks vai ar laboratoriskiem izmeklējumiem apstiprināts), kā arī vai pacientam ir bijusi plaušu ventilācija un vai medicīniskajā dokumentācijā pētījuma dienā bija norādīts rakstisks apstiprinājums AB ordinēšanai.

Indikācijas PPP laikā ordinētām AB

Apzīmējums	Skaidrojums
A ārpus slimnīcas (sabiedrībā) iegūta infekcija	Simptomi (vai AB lietošana) sākas < 48 h pēc pacienta iestāšanās slimnīcā
B ar veselības aprūpi saistīta (slimnīcā iegūta) infekcija	Simptomi (vai AB lietošana) sākas 48 h pēc iestāšanās slimnīcā
	B1 pēcoperācijas infekcija (30 dienas pēc ķirurģiskās operācijas vai 1 gads pēc implanta ievietošanas)
	B2 ar IV katetru saistīta infekcija
	<i>B3 – pētījuma protokolā nav šādas grupas</i>
	B4 cita ar veselības aprūpi saistīta (slimnīcā iegūta) infekcija, ieskaitot VAP, CAPD
B5 infekcija, kas jau ir bijusi, pacientu pārveidot no citas slimnīcas	
C ķirurģiskā profilakse	C1 viena deva C2 vairākas devas, ievadītas 24 h laikā C3 > 24 h
D medikamentozā profilakse	Visu veidu ^a

^a Visi tie gadījumi, kad AB lietotas terapeitiskā profila pacientiem profilakses nolūkos (piemēram, onkohematoloģijas pacientiem).

Ja pacientam AB bija ordinēta, piemēram, katras 48 stundas, bet pacientam nebija jānesaņem to pētījuma dienā, tad šādu AB iekļāva pētījumā. Antibiotiku atlases kritēri atspoguļoti 2.2. attēlā.



2.2. att. PPP AB atlases kritēriji

Ja AB saturēja divas vai vairākas aktīvās vielas, norādīja kopējo aktīvo vielu daudzumu. Piemēram: *Biseptol 240 mg* (sulfametoksazols 200 mg un trimetoprimis 40 mg) perorālā suspensija – bija jāraksta 240 mg. Ja AB saturēja vienu aktīvo vielu ar galveno antimikrobo darbību (piemēram, penicilīni ar enzīmu inhibitoriem), bija jānorāda aktīvās

vielas daudzumu. Piemēram: *Amoksiklav 625 mg* (amoksicilīns 500 mg un klavulānskābe 125 mg) – bija jāraksta 500 mg.

2.2.2. Antibiotiku patēriņa analīze pēc definētās diennakts devas metodes

Pētījumā tika analizēts patēriņš visām AB sistēmiskai lietošanai no ATKĶ J01 klases. Dati par AB izlietojumu slimnīcas nodaļās tika ņemti no aptiekas datu bāzēm: uzņēmuma vadības sistēmas “Ozols”, kas tika lietota līdz 2012. gada 30. jūnijam, un “Horizon”, ko slimnīcas aptieka sāka izmantot no 2012. gada 1. jūlija. Gan datorprogrammā “Ozols”, gan “Horizon” zāļu formu daudzumi bija norādīti ampulās, flakonos, tabletēs, bet suspensijām – iepakojumos, piemēram, amoksicilīns 250 mg/5ml-100 ml suspensija – 1 iepakojums, kas nozīmēja, ka daudzums vispirms bija jāpārrēķina gramos un tad – DDD, DDD/100 GD un DDD/100 pacientiem. Dati tika apkopoti *Excel* tabulā, papildus aptiekas piešķirtajam ciparu kodam pievienojot ATKĶ kodus (jo tie nebija pieejami datorprogrammā “Ozols”). Aprēķinos tika ņemti vērā nodaļām no aptiekas izsniegtie AB daudzumi. Katrai AB zāļu formai tika aprēķināts, cik gramus katra nodaļa atsevišķi izlietojusi ceturksnī un gadā. Tad, ņemot vērā PVO Medikamentu statistikas metodoloģijas sadarbības centra katrai AB piešķirto DDD koeficientu un vai nu slimnīcas kopumā, vai noteiktas struktūrvienības gultu skaitu attiecīgā laika periodā, tika aprēķināta DDD katrai AB zāļu formai, ko slimnīca kopumā vai Bērnu ķirurģijas klīnika izlietojusi (*WHOCC, Zhang et al., 2008a*). AB patēriņa ikgadējā analīze BKUS novietnē “Torņakalns” veikta par 2006.–2013. gadu, bet ceturkšņu analīze visā slimnīcā – par 2011.–2013. gadu. AB ikgadējais izlietojums Bērnu ķirurģijas klīnikā analizēts par 2006.–2013. gadu. AB patēriņa analīzē pa atsevišķām AB grupām tika ņemtas vērā DDD, DDD/100 GD un DDD/100 pacientiem, par būtiskām uzskatot tās izmaiņas, kas bijušas visiem trīs rādītājiem, jo DDD atspoguļo patieso AB patēriņa apjomu, savukārt DDD/100 GD un DDD/100 pacientiem – lietošanas intensitāti. Pacientu ārstēšanas intensitātes raksturošanai izmantots ārstēto pacientu un gultas dienu skaits. Analīzē papildus tika ņemti vērā arī dati par vidējo ārstēšanas ilgumu. Informācija par gultu dienu, ārstēto pacientu skaitu un vidējo ārstēšanas ilgumu tika iegūti no slimnīcas E-veselības un statistikas daļas. Pacienta hospitalizācijas pirmā diena un izrakstīšanas diena no slimnīcas tika uzskatītas par vienu dienu. Lai iegūtu informāciju tikai par hospitalizētiem pacientiem, analīzē netika iekļauti pacienti, kas ārstējās dienas stacionārā, observācijas nodaļā un ambulatorā daļā, kā arī NMP pacienti, jo NMP nodaļā datu uzskaites programmatūrās (“Ozols”, “Horizon”) nebija atsevišķi norādīts, kādas AB saņēmuši pacienti, kas vēlāk tika stacionēti kādā no nodaļām, un kādas – pacienti, kas netika hospitalizēti.

2.2.3. Antibiotiku patēriņa procentuālā analīze

BKUS novietnes “Torņakalns” AB kopējais patēriņš tika analizēts arī procentuāli – visas AB tika sakārtotas, ņemot par pamatu iepriekš aprēķināto DDD daudzumu. Tālāk tika analizētas tikai tās AB, kuru patēriņš DDD veidoja 90% no kopējā patēriņa. Šādā veidā bija iespējams izvērtēt AB patēriņa kvalitāti, un uzmanība tika pievērsta nevis kādai AB grupai vai atsevišķai AB zāļu formai, bet konkrētai aktīvai vielai (piemēram, ceftriaksonam) (*Zhang et al.*, 2008b, *Dimiņa*, 2013).

2.3. Ķirurģiskās profilakses un ārstēšanas analīze pacientiem biežāko ķirurģisko saslimšanu gadījumos

2.3.1. Pacientu atlase

Pētījumā tika analizēti dati par visiem pacientiem līdz 18 gadu vecumam, kas stacionēti BKUS Bērnu ķirurģijas klīnikā ar diagnožu kodiem (saskaņā ar SSK–10 klasifikatoru): I880, K35, S42, S52, S62, S72, S82, S92 (3. pielikums). Promocijas darbā tika izmantota SSK–10 1996. gada diagnožu klasifikācijas sistēma (*SSK-10 klasifikators*), kurā akūtais apendicīts tika klasificēts ar kodiem K35.0, K35.1, K3.9 nevis SSK-10 2012. gada atjauninājums (K35.2 – akūts apendicīts ar difūzu peritonītu, K35.3 – akūts apendicīts ar lokalizētu peritonītu un K35.8 – cits akūts apendicīts, neprecizēts), jo dati tika vākti retrospektīvi, kad izmaiņas SSK-10 vēl nebija stājušās spēkā. Analizētais laika posms: 2001. gada 1. janvāris – 2003. gada 31. decembris un 2011. gada 1. janvāris – 2013. gada 31. decembris. 2001.–2003. gada analīzē iekļautie pacienti tika izmantoti kā vēsturiskā kontroles grupa 2011.–2013. gada grupas pacientiem. Visi dati par pacientiem tika iegūti no stacionāra pacientu medicīniskajām kartēm, kā arī no BKUS datu uzskaites programmatūras “Andromeda” tiem pacientiem, kas bija stacionēti no 2011. gada 1. janvāra līdz 2013. gada 31. decembrim. Šajā datu bāzē bija pieejama informācija par pacientu laboratorisko izmeklējumu rezultātiem, kā arī operāciju apraksti. Dalījumam vecuma grupās PPP, DDD analīzē, pacientu ar apendicīta, mezadenīta un augšējo un apakšējo ekstremitāšu lūzumu diagnozēm raksturošanai par pamatu tika izmantota *Gerber et al.* (2010) klasifikācija, kur atrodams sekojošs iedalījums: līdz vienam mēnesim (neieskaitot), no 1 mēneša līdz 1 gadam, no 1 gada līdz 5 gadiem, no 5 līdz 12 gadiem un no 12 līdz 18 gadiem. AB devu analīzē tika izmantots pacientu dalījumu vecuma grupās līdz 12 gadiem un no 12 līdz 18 gadiem.

2.3.2. Ķirurģiskās profilakses izvērtēšana

Ķirurģiskās profilakses izvērtēšanā izmantotie kvalitātes indikatori

Ķirurģiskās profilakses izvērtēšanai tika izmantoti vairāki ECDC piedāvātie kvalitātes indikatori (ECDC, 2013b):

- 1) profilakses gadījumu skaita, kur AB ievadītas 60 min laikā pirms incīzijas, attiecība pret visu operāciju skaitu, kur profilakse bija nepieciešama, un AB tika ievadītas;
- 2) profilakses gadījumu skaita, kur tika ievadīta atbilstoša AB, attiecība pret visu operāciju skaitu, kur profilakse bija nepieciešama;
- 3) profilakses gadījumu skaita, kad profilakse bija nepieciešama un veikta, attiecība pret visu operāciju skaitu, kur profilakse bija nepieciešama;
- 4) ķirurģiskās profilakses gadījumu skaita, kad profilakse tika pārtraukta 24 stundu laikā pēc operācijas, attiecība pret visu operāciju skaitu, kad profilakse bija nepieciešama.

Ķirurģiskās profilakses izvērtējuma kritēriji

Ķirurģiskās profilakses ievades laika izvērtējuma kritēriji atspoguļoti 2.3. attēlā.

Apzīmējums	Skaidrojums
AB ievadītas savlaicīgi	Pacienta medicīniskajā kartē bija minēts konkrēts laiks, kad AB ievadītas, un tas bija izdarīts 1 stundas laikā pirms operācijas (incīzijas) vai 2 stundu laikā, ja būtu lietoti vankomicīns vai fluorhinoloni
AB ievadītas par vēlu	AB ievadītas operācijas laikā vai pēc operācijas
AB ievadītas par ātru	AB ievadītas vairāk nekā 1 stundu (vai 2 stundas – vankomicīns, fluorhinoloni) pirms operācijas
Nav	AB vispār nav lietotas vai tās sāka lietot vēl pirms vai pēc operācijas ārstēšanas nolūkos, tāpēc šādus gadījumus nevarēja uzskatīt par profilaksi
Nav sīkākas informācijas	Par AB ievades laiku, piemēram, cik reizes ievadīts, bija ārsta nozīmējums par ievadi pirms operācijas, bet nebija masas ieraksta, cik AB ievadītas; nav informācijas par operācijas laiku

2.3. att. Ķirurģiskās profilakses ievades laika kritēji

Ķirurģiskās profilakses ilgums izvērtēts sekojoši: pacientam ievadīta 1 AB deva pirms operācijas, ievadītas vairākas devas 24 stundu laikā, AB lietotas ilgāk par 24 stundām, kā arī medicīniskajā dokumentācijā nav bijusi sīkāka informācija – nav bijis skaidri norādīts, cik ilgi pacients saņēmis AB.

2.3.3. Ķirurģiskiem pacientiem ordinēto antibiotiku devu izvērtēšana

Ķirurģiskiem pacientiem ordinēto AB devu analīzē izmantoti četri avoti: slimnīcas Rekomendācijas (*Zavadska et al.*, 2013), ražotāju zāļu apraksti (gadījumos, kad LR Zāļu reģistrā bija pieejams oriģinālmedikaments, par galveno uzskatīts šī ražotāja zāļu apraksts, piemēram, ceftriaksona gadījumā *Rocephin* (2010) apraksts), BNFC (*BNFC*, 2013) un Lexi (*Taketomo*, 2011). Šāda pieeja izmantota tāpēc, ka slimnīcas Rekomendācijas slimnīcas valde apstiprināja lietošanai ar 2013. gada septembri, un, pirms slimnīcas Rekomendāciju ieviešanas, nebija noteikts, kādi avoti izmantojami par atsauci zāļu devu izvēlē. Devu aprēķinos netika iekļauti dati par tiem BKUS Bērnu ķirurģijas klīnikas pacientiem, kuru medicīniskajā dokumentācijā nebija norādīts viņu ķermeņa svars. Tajos gadījumos, kad zālēm bija norādīts noteikts devas diapazons, piemēram, cefazolīnam Lexi 20–30 mg/kg, par nepareizām tika uzskatītas tās devas, kas bija mazākas vai lielākas par literatūrā minēto devu mazāko un lielāko vērtību. AB devu analīzē izmantoti sekojoši zāļu apraksti:

- 1) ampicilīnam – *Pamecil* (2008) un *Pan–Ampicillin* (2010) zāļu apraksti;
- 2) cefazolīnam – *Cerfazolin–IPP* (2014), *Cefazolin–Hospira* (2014), *Cefazolin–BCPP* (2010) un *Pan–Cefazolin* (2010) zāļu apraksti;
- 3) cefoperazonam – *Medocef* (2012) zāļu apraksts;
- 4) ceftriaksonam – *Rocephin* (2010) zāļu apraksts;
- 5) cefuroksīmam – *Axetine* (2011) un *Cefuroxime MIP* zāļu apraksti;
- 6) gentamicīnam – *Gentamicin Krka* (2011) un *Gentamicin Sopharma* (2014) zāļu apraksti;
- 7) metronidazolam – *Metronidazole B. Braun* (2014) un *Metronidazole Fresenius* (2014) zāļu apraksti;
- 8) oksacilīnam – *Pan–Oxacillin* (2014) zāļu apraksts.

Pacientiem ar lieko ķermeņa svaru, kuriem bija ordinēts gentamicīns, ideālais ķermeņa svars tika rēķināts, izmantojot aminoglikozīdu kalkulatoru¹, kurā savukārt izmantota *B. J. Devine* formula (1974.): 50,0 + 2,3 kg par katru collu virs 5 pēdām (vīriešiem) (*Winter*, 1988).

¹ <http://clincalc.com/Aminoglycoside>

2.3.4. Antibiotiku nekondicionālas lietošanas analīze

Par AB nekondicionālu lietošanu uzskatīti tie gadījumi, kad ražotājs nebija minējis AB lietošanu konkrētai indikācijai (piemēram, profilaksei), lietošanu bērniem vispār vai noteiktā vecuma grupā, kad bija ordinēta cita deva, izmantots cits ievades veids, kā arī ievades biežums (pacienti ar mezadenīta diagnozi) nekā ražotājs minējis (*Neubert et al.*, 2008).

2.4. Datu statistiskā apstrāde

Datu apstrādei izmantots *Microsoft Office Excel* un *SPSS* programma (*IBM SPSS Statistics Version 20, SPSS inc., ASV*). Pacientu raksturošanai tika pielietotas aprakstošās statistikas metodes (īpatsvars procentos, mediāna, moda, starpkvartīļu izkliede, vidējais lielums, asimetrijas un sadalījuma koeficienti). Nomināliem datiem tika norādīts to skaits (n), sastopamības biežums procentuāli (%) ar 95% ticamības intervālu. Kategorisko datu statistiskās atšķirības raksturošanai izmantots Hī kvadrāta tests (2×2 tabulās). Kategoriskie (kvalitatīvie) mainīgie tika raksturoti arī kā skaits ar procentuālo proporciju. Rezultāti ar p vērtību $< 0,05$ tika uzskatīti par statistiski ticamiem. Tendenču analīze AB patēriņam pēc DDD metodes – AB patēriņa relatīvās izmaiņas laikā tika analizētas, izmantojot nepārtrauktu intervālu relatīvo dinamikas rindu principu. Dinamikas rindas līmeņu relatīvo pārmaiņu raksturošanai tika izmantoti absolūtais pieaugums, augšanas temps un pieauguma temps. Dinamikas rindu veidoja laika periods (gads un ceturksnis, kas tika uzskatīti par bāzes līmeņiem) un pētāmās parādības attīstības līmenis (DDD). Tika izmantotas dinamikas rindas ar vienādiem laika intervāliem. Sakarības ciešuma un veida noteikšanai starp analizēto periodu (gadu un ceturksni) un atkarīgo mainīgo (AB patēriņu) tika izmantota korelācijas un regresijas analīze. Divu pazīmju saistības analīzei tika izmantota Pīrsona parametriskā korelāciju vai Spīrmana korelāciju analīze (*Ansari et al.*, 2010, *Dimiņa*, 2013, *MacKenzie et al.*, 2006, *Teibe*, 2007). Korelācijas koeficienta vērtība no 0,7–0,9 uzskatīta par ciešu, no 0,4–0,7 – par vidēji ciešu, bet no 0–0,3 – par vāju. Normālsadalījuma atbilstībai tika izmantots Kolmogorova–Smirnova tests. Pētījuma protokolu apstiprināja RSU Ētikas komiteja (Ētikas komitejas sēdes datums 06.10.2011.)

3. REZULTĀTI

3.1. Prevalences pētījumu rezultāti

3.1.1. Prevalences pētījumu rezultāti VSIA “Bērnu klīniskā universitātes slimnīca”

Laika posmā no 2011. gada 1. janvāra līdz 2013. gada 31. decembrim slimnīcā veikti seši prevalences pētījumi. BKUS pacientu raksturojums atspoguļots 3.1. tabulā.

3.1. tabula

BKUS Pacientu raksturojums dažādos PPP 2011.–2013. gadā

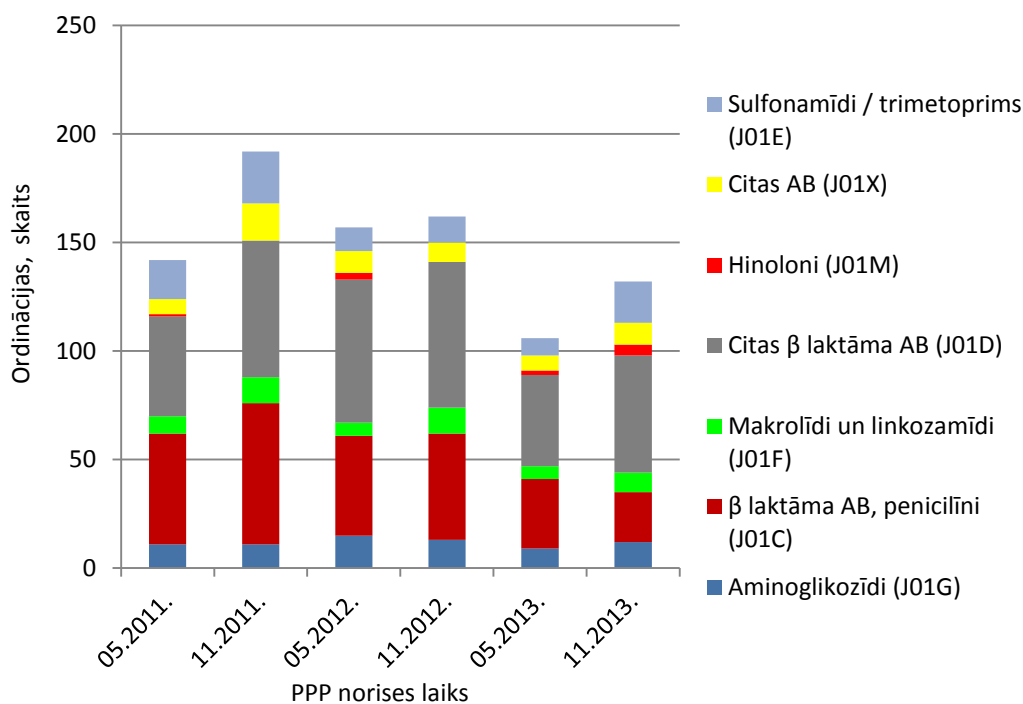
Gads	2011.		2012.		2013.	
	Mēnesis	Maijs	Novembris	Maijs	Novembris	Maijs
Pacientu raksturojums	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
	[95% TI]	[95% TI]	[95% TI]	[95% TI]	[95% TI]	[95% TI]
Kopējais pacientu skaits	418	424	395	358	335	320
Zēni	230 (55,0) [50,2–59,8]	225 (53,1) [48,4–57,9]	215 (54,4) [49,5–59,3]	196 (54,7) [49,5–59,9]	178 (53,1) [47,8–58,4]	159 (49,7) [44,2–55,2]
Meitenes	188 (45,0) [40,2–49,8]	199 (46,9) [42,2–51,7]	180 (45,6) [40,7–50,5]	162 (45,3) [40,1–50,5]	157 (46,9) [41,6–52,2]	161 (50,3) [44,8–55,8]
Pacientu skaits, kas saņēma AB	125 (29,9) [25,5–34,3]	159 (37,5) [32,9–42,1]	128 (32,4) [27,8–37,0]	130 (36,3) [31,3–41,3]	88 (26,3) [21,6–31,0]	111 (34,7) [29,5–39,9]
Hī kvadrāta tests	p = 0,101		p = 0,430		p = 0,087	
Mediānais vecums (mēneši)	33	41	33	48	43	41
Asimetrijas koeficients A	1,20	1,00	0,70	0,65	0,96	0,67
Ekscesa koeficients E	0,40	–0,29	–1,08	–0,98	–0,44	–0,96
Starpkvartīļu izkliede ($\Delta Q=Q3-Q1$)	65	84	124	121	93	118
Dzimums (pacientiem, kas saņem AB):						
Zēni	63 (50,4) [41,6–59,2]	90 (56,6) [48,9–63,3]	59 (46,1) [37,5–54,7]	74 (56,9) [48,4–65,4]	47 (53,4) [43,0–63,8]	57 (51,4) [42,1–60,7]
Meitenes	62 (49,6) [40,8–58,4]	69 (43,4) [35,7–51,1]	69 (53,9) [45,3–62,5]	56 (43,1) [34,6–51,6]	41 (46,6) [36,2–57,0]	54 (48,6) [39,3–57,9]
Hī kvadrāta tests	p = 0,215	p = 0,258	p < 0,05	p = 0,532	p = 0,952	p = 0,664
Vecuma grupas:						
0 – < 1 mēnesim	20 (16,0)	19 (12,0)	10 (7,8)	12 (9,2)	10 (11,4)	19 (17,1)
≥ 1 mēneša – < 1 gadam	14 (11,2)	24 (15,1)	27 (21,1)	21 (16,2)	13 (14,8)	20 (18,0)
≥ 1 – < 5 gadiem	52 (41,6)	54 (34,0)	33 (25,8)	36 (27,7)	32 (36,4)	24 (21,6)
≥ 5 – < 12 gadiem	27 (21,6)	33 (20,8)	29 (2,7)	35 (26,9)	14 (15,9)	27 (24,3)
≥ 12 – < 18 gadiem	12 (9,6)	29 (18,2)	29 (22,7)	26 (19,5)	19 (20,0)	21 (18,9)

Pārbaudot ar Kolmogorova–Smirnova testu, normālsadalījums netika konstatēts nevienā PPP. Kopējais ārstēto pacientu skaits šajā laika posmā samazinājās no 24397 pacientiem 2011. gadā līdz 22211 pacientiem 2013. gadā. Pārbaudot ar Hī kvadrāta testu,

sezonālās izmaiņas (maijs – novembris) nevienā no gadiem statistiski ticami neietekmēja kopējo AB saņemamo pacientu skaitu ($p > 0,05$) (3.1. tabula). Visos pētījumos, izņemot 2013. gada novembri, kopējais zēnu skaits bija lielāks nekā meiteņu. Arī AB saņemamo zēnu skaits bija lielāks visos pētījumos, izņemot 2012. gada maiju. Ar Hī kvadrāta testu pārbaudot, vai pastāv ar dzimumu saistītas atšķirības AB saņemšanā, statistiski ticamas atšķirības tika konstatētas tikai 2012. gada maijā (3.1. tabula).

Prevalences pētījumu laikā lietoto antibiotiku spektrs

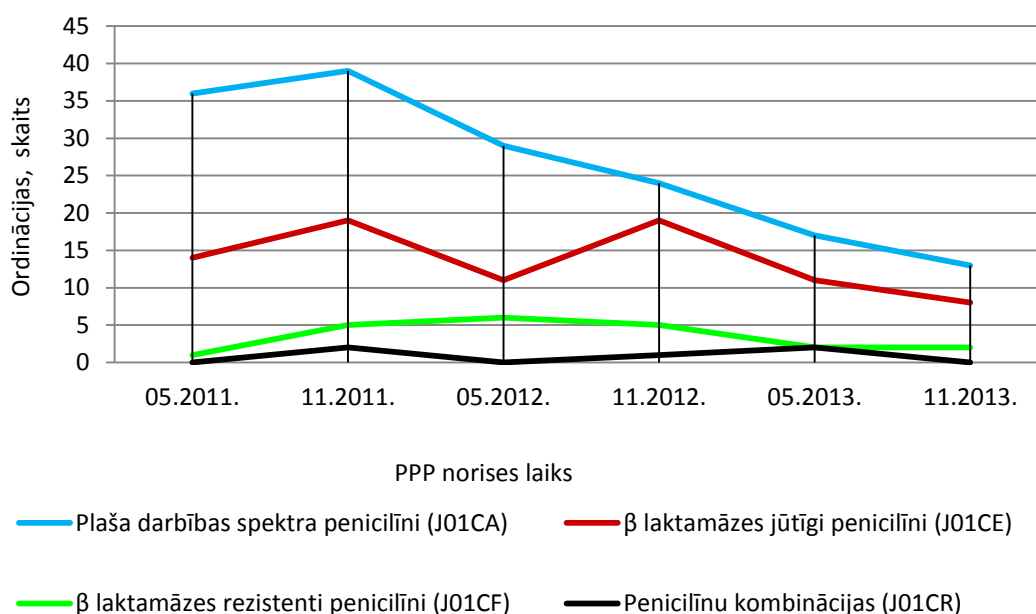
Gandrīz visos PPP, izņemot 2011. gada maiju un novembri, biežāk lietotā AB grupa bija citas β laktāma AB (J01D) (3.1. attēls).



3.1. att. PPP laikā lietotās AB grupas 2011.–2013. gadā

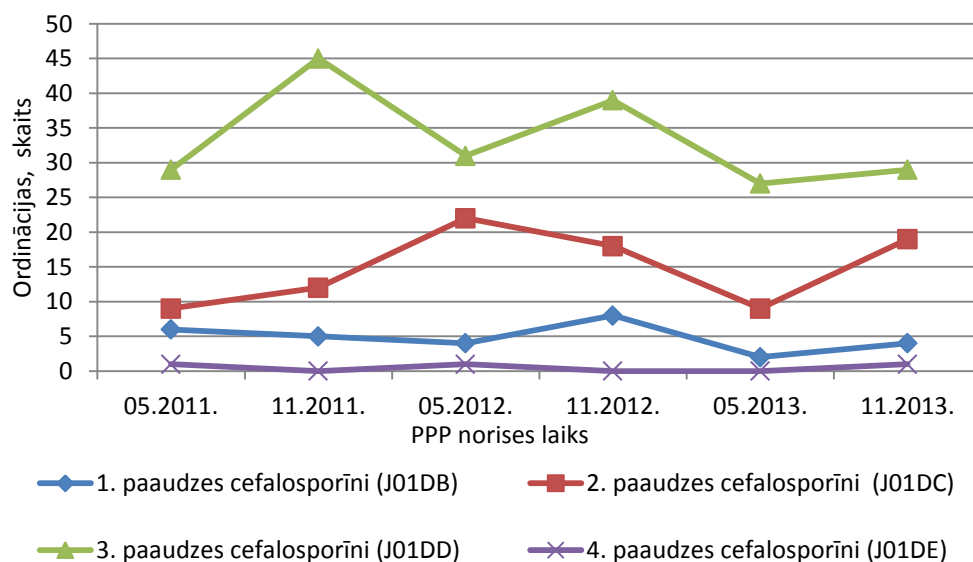
J01D grupas AB vidēji veidoja 38,2% (38,0% maija PPP un 38,4% novembra PPP) no kopējā AB patēriņa. Procentuāli vislielākais patēriņš – 42,0% (TI 34,3–49,7) tika novērots 2012. gada maija PPP, bet vismazākais – 32,4% (TI 24,7–40,1) 2011. gada maija PPP. Otra biežāk lietotā AB grupa bija β laktāma AB, penicilīni (J01C) – vidēji 29,5% (31,8% maija PPP un 27,2% novembra PPP). Procentuāli vislielākais patēriņš – 35,9% (TI 28,0–43,8) bija 2011. gada maija PPP, bet vismazākais – 17,4% (TI 11,2–23,6) 2013. gada PPP. No β laktāma penicilīnu (J01C) grupas AB visvairāk lietoti plaša darbības spektra penicilīni (J01CA) (3.2. attēls): no 49,0% (TI 41,3–56,7) no visām β laktāma AB 2012. gada novembra PPP līdz

70,6% (TI 63,1–78,1) 2011. gada maija PPP (vidēji 58,7%: 62,3% maija PPP un 55,2% novembra PPP). Pārbaudot ar Hī kvadrāta testu, sezonālās izmaiņas (maijs – novembris) nevienā no gadiem nebija statistiski ticami ietekmējušas plaša darbības spektra penicilīni patēriņu ($p > 0,05$).



3.2. att. Dažādu penicilīna grupu AB patēriņš PPP 2011.-2013. gadā

Analizējot sīkāk dažādu paaudžu cefalosporīnu patēriņu, iezīmējas 3. paaudzes cefalosporīnu lietošanas dominēšana, kas lietoti no 54,5% (TI 46,0–63,0) 2013. gada novembra PPP līdz 72,6% (TI 66,3–78,9) 2011. gada novembra PPP (vidēji 62,7%: 63% maija PPP un 62,4% novembra PPP) (3.3. attēls). Pārbaudot ar Hī kvadrāta testu, sezonālās izmaiņas (maijs un novembris) nevienā no gadiem nebija statistiski ticami ietekmējušas plaša darbības spektra penicilīnu patēriņu ($p > 0,05$).

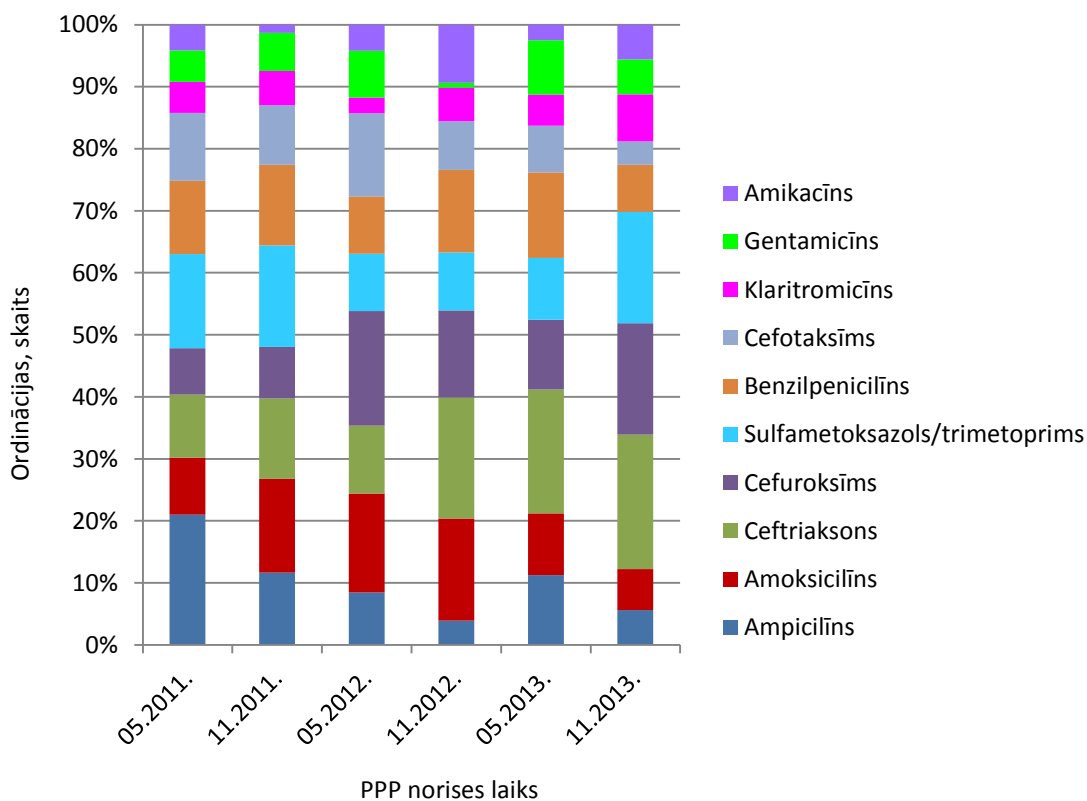


3.3. att. Cefalosporīnu grupas AB patēriņš PPP 2011.–2013. gadā

Trešā biežāk lietotā AB grupa PPP bija sulfonamīdi/trimetoprimis (J01E), konkrēti sulfametoksazols/trimetoprimis: vidēji 10,3% (9,1% maija PPP un 11,4% novembra PPP).

Konkrētu antibiotiku patēriņš prevalences pētījumos 2011.–2013. gadā

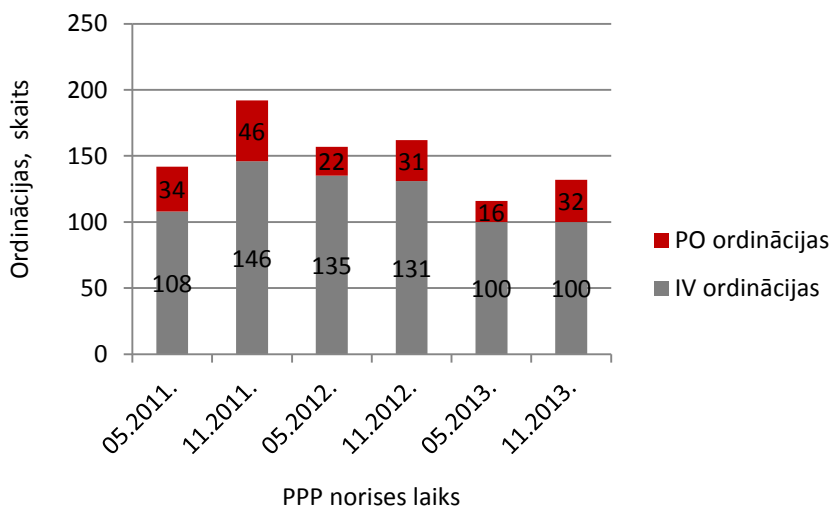
2011. gada maijā lietota 21 AB, novembrī – 20 AB, 2012. gada maijā – 23 AB, novembrī – 20 AB, bet 2013. gada maijā un novembrī lietota 21 AB. 2011. gada maija PPP visbiežāk lietota AB bija ampicilīns: 25 (17,6%; TI 11,3–23,9) ordinācijas, bet 2013. gada novembra PPP ampicilīns dalīja 7.–9. vietu pēc lietošanas biežuma kopā ar gentamicīnu un amikacīnu: 6 (4,5%; TI 1,0–8,0) ordinācijas. Ceftriaksons, kas 2011. gada maija PPP bija 5. vietā pēc lietošanas biežuma: 12 (8,5%; TI 3,9–13,1) ordinācijas, 2013. gada novembra PPP jau bija 1. vietā: 23 (17,4%; TI 10,9–23,9) ordinācijas. Desmit biežāk lietotās AB PPP 2011.–2013. gada atspoguļotas 3.4. attēlā. Detalizētāks lietoto AB pārskats aplūkojams 4. pielikumā.



3.4. att. Desmit biežāk lietotās AB PPP 2011.–2013. gadā

Antibiotiku ievades veids

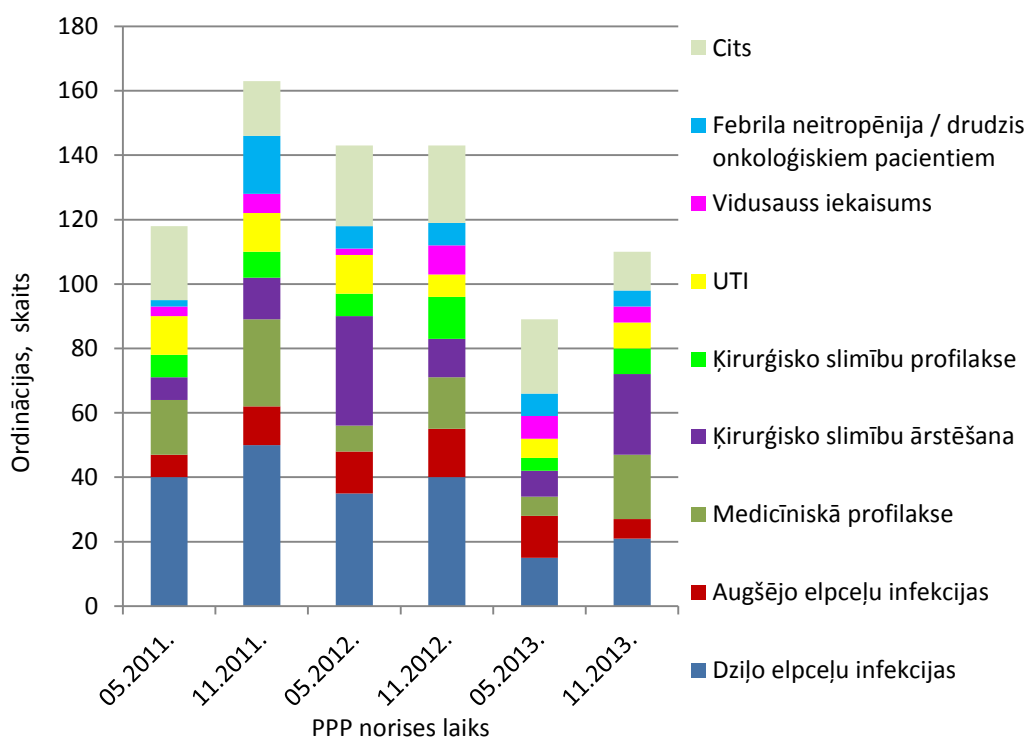
PPP tika konstatēts tikai intravenozais un perorālais AB ievades veids. Visos PPP dominēja intravenozais ievades veids. Vismazākais intravenozi ievadīto AB skaits bija 75,8% no kopējā ievadīto AB skaita 2013. gada novembrī, bet vislielākais – 86,2% 2013. gada maijā. Intravenozo un perorālo ordināciju skaita attiecība atspoguļota 3.5. attēlā.



3.5. att. Intravenozo un perorālo ordināciju skaita attiecība PPP 2011.–2013. gadā

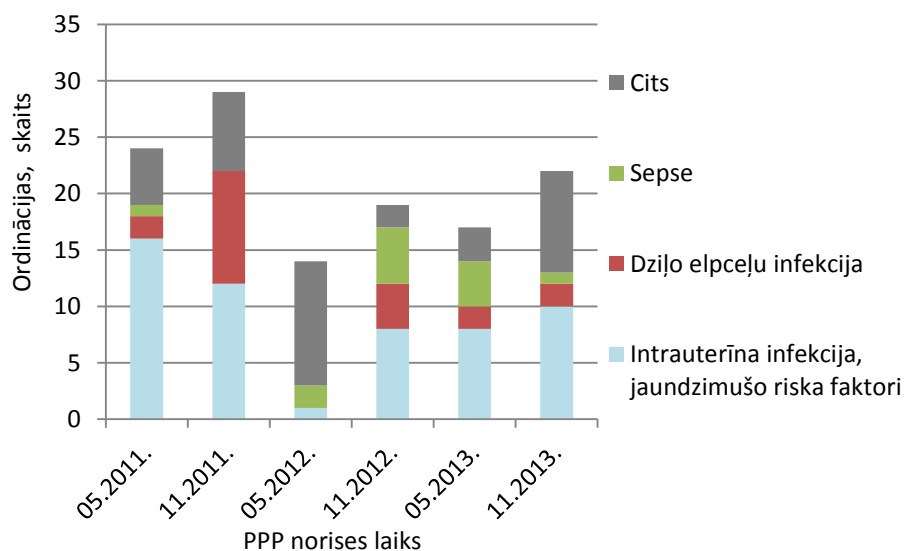
Antibiotiku lietošanas iemesls – terapeitiskās indikācijas

Biežākais AB lietošanas iemesls pediatriem visos PPP, izņemot 2013. gada novembri, bija dziļo elpceļu infekcijas (no 16,9%; TI 9,1–24,7 2013. gada maijā – 33,9%; TI 25,4–42,4 2011. gada maijā). Medikamentozā profilakse bija otra biežākā indikācija AB lietošanai 2011. gada maija un novembra PPP (no 5,6%, TI 1,8–9,4 2012. gada maijā – 18,2%; TI 11,0–25,4 2013. gada novembrī), bet ķirurģisko slimību ārstēšana: 2012. gada maija un 2013. gada novembra PPP (no 5,9%; TI 1,7–10,2 2011. gada maijā – 23,8%; TI 16,8–30,8 2012. gada maijā) (3.6. attēls).



3.6. att. AB lietošanas iemesls PPP 2011.–2013. gadā

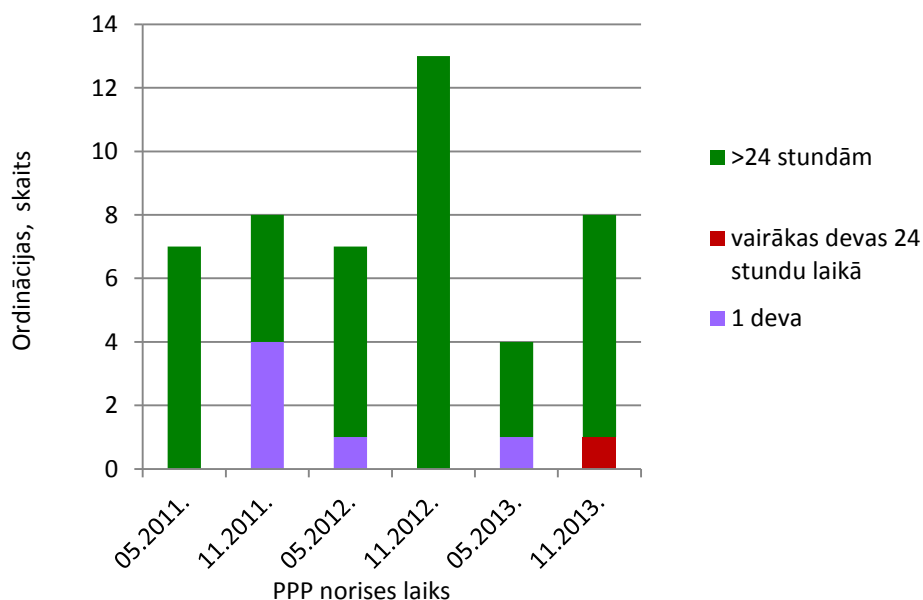
Jaundzimušo pacientu skaits, kā arī ordināciju skaits jaundzimušajiem PPP bija neliels – no 7,8% no visiem pacientiem 2012. gada maijā līdz 17,1% 2013. gada novembrī. Biežākais AB lietošanas iemesls jaundzimušajiem PPP 2011.–2013. gada bija intrauterīna infekcija, jaundzimušo riska faktori: no 7,1% 2012. gada maijā līdz 66,7% 2011. gada maijā (3.7. attēls).



3.7. att. AB lietošanas iemesls jaundzimušajiem PPP 2011.–2013. gadā

Ķirurģiskā profilakse – pediatriskie pacienti

Visos PPP ķirurģiskās profilakses gadījumu skaits bija neliels – no 4,5% (TI 0,2–8,8) no visām ordinācijām 2013. gada maijā līdz 9,1% (TI 4,4–13,8) 2012. gada novembrī. Lielākā daļa pacientu saņēma ķirurģisko profilaksi ilgāk par vienu dienu: no 50% (4 ordinācijas) 2011. gada novembrī līdz 100% (7 ordinācijas) 2011. gada maijā un (12 ordinācijas) 2012. gada novembrī (3.8. attēls).



3.8. att. AB ķirurģiskās profilakses ilgums 2011.–2013. gadā

Ķirurģiskai profilaksei kopā visos PPP izmantotas 9 AB: ampicilīns, amoksicilīns, benzilpenicilīns, cefazolīns, ceftriaksons, cefuroksīms, gentamicīns, metronidazols un oksacilīns. Visbiežāk tika ordinēts cefuroksīms – 20 (42,5%) ordinācijas no visu PPP kopējo 47 ordināciju skaita, otrā biežāk izmantotā AB bija ceftriaksons – 12 (25,5%) ordinācijas. Visas AB profilaksei nozīmētas monoterapijā, izņemot vienu ampicilīna un gentamicīna kombināciju 2011. gada maijā.

3.1.2. Antibiotiku patēriņš bērniem Latvijas slimnīcās

2012. gada novembrī PPP notika ARPEC pētījuma ietvaros, un no Latvijas tajā piedalījās deviņas slimnīcas (dati par BKUS novietnēm “Torņakalns” un “Gaiļezers” tika ievadīti atsevišķi ARPEC datu bāzē). Pētījumā tika iekļauti 549 pacienti. AB saņēma 192 (35,0%) pacienti: 167 (87,0%) bērni un pusaudži un 25 (13,0%) jaundzimušie. Bērnu slimnīcas novietņu “Torņakalns” un “Gaiļezers” pacienti veidoja 67,0% no visiem AB saņemošiem pacientiem. Sīkāks pacientu un slimnīcu raksturojums aplūkojams 5. pielikumā. Lielākais AB saņemošo pacientu skaits bija vecumā no 5–12 gadiem – 53 (28,0%) pacienti (3.2. tabula).

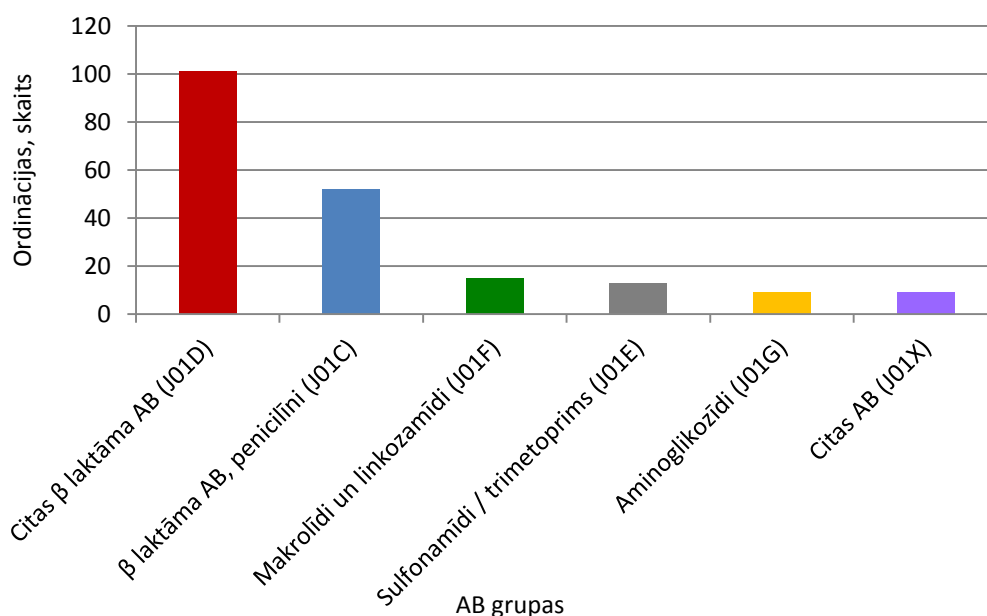
3.2. tabula

AB saņemošo pacientu raksturojums PPP Latvijas slimnīcās 2012. gada novembrī

Pacientu raksturojums	Kopējais pacientu skaits	Zēni	Meitenes
	N (%) [95% TI]	N (%) [95% TI]	N (%) [95% TI]
Kopējais AB saņemošo pacientu skaits	192 (35,0) [31,0–39,0]	110 (57,3) [50,3–64,3]	82 (42,7) [35,7–49,7]
Uzņemti jaundzimušo nodaļās	25 (13,0) [8,2–17,8]	17 (8,9) [4,9–12,9]	8 (4,2) [1,4–7,0]
Citās nodaļās uzņemto pacientu skaits	167 (87,0) [82,2–91,8]	93 (48,4) [41,3–55,5]	74 (38,5) [31,6–45,4]
Vecums:			
0 – < 1 mēnesim	23 (11,9) [7,3–16,5]	15 (7,8) [4,0–11,6]	8 (4,2) [1,4–7,0]
≥ 1 mēneša – < 1 gadam	28 (14,6) [9,6–19,6]	16 (8,3) [4,4–12,2]	12 (6,3) [2,9–9,7]
≥ 1 – < 5 gadiem	51 (26,6) [20,4–32,9]	21 (10,9) [6,5–15,3]	30 (15,6) [10,5–20,7]
≥ 5 – < 12 gadiem	53 (27,6) [21,3–33,9]	33 (17,1) [11,8–22,4]	20 (10,4) [6,1–14,7]
≥ 12 – < 18 gadiem	37 (19,3) [13,7–24,9]	25 (13,1) [8,3–17,9]	12 (6,3) [2,9–9,7]

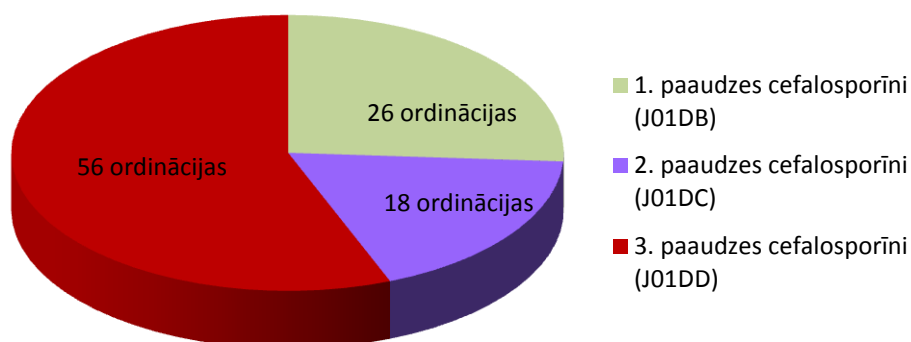
Lietotās antibiotikas

No AB grupām pediatriem visbiežāk lietotas Citas β laktāma AB (J01D) – 101 (50,8%; TI 43,9–57,8) ordinācija, bet otra biežāk lietotā AB grupa bija β laktāma AB, penicilīni (J01C) – 52 (26,1%; TI 20,0–32,2) ordinācijas (3.9. attēls).



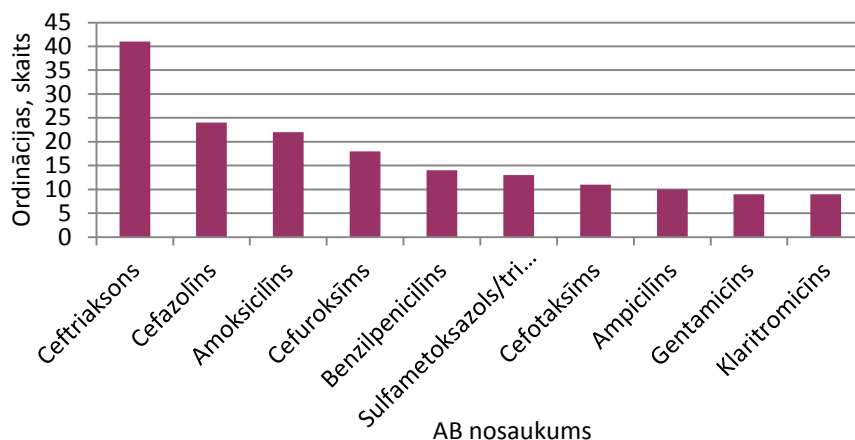
3.9. att. PPP 2012. gada novembrī lietotās AB grupas pediatriem Latvijā slimnīcās

Trešās paaudzes cefalosporīni bija visbiežāk ordinētā cefalosporīnu grupas AB pediatriem – 28,1% (TI 21,6–34,4) ordināciju (3.10. attēls).



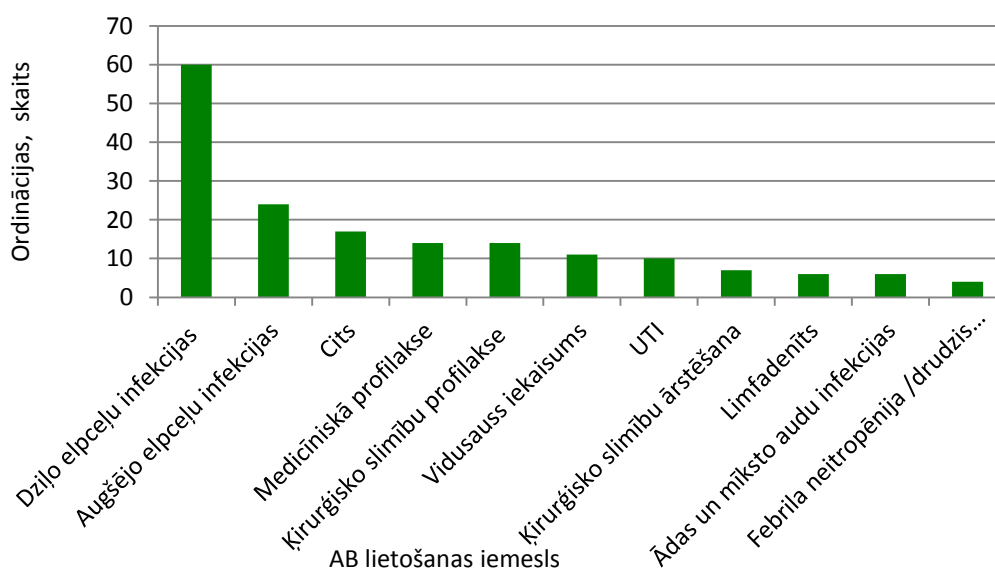
3.10. att. Dažādu cefalosporīna grupu AB patēriņš pediatriem Latvijā slimnīcās PPP 2012. gada novembrī

3. paaudzes cefalosporīni (ceftriaksons un cefotaksīms) bija starp 10 biežāk lietotām AB pediatriem pacientiem (3.11. attēls). Ceftriaksons bija visbiežāk ordinētā AB – 41 (20,6%; TI 15,0–26,2) reizi.



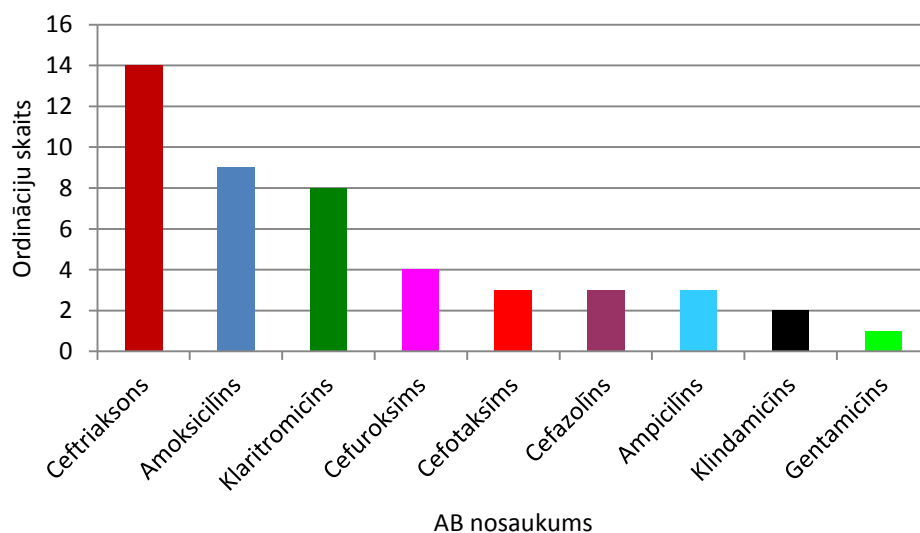
3.11. att. Desmit biežāk lietotās AB pediatriem pacientiem Latvijas slimnīcās PPP 2012. gada novembrī

AB bez pamatota iemesla tika ordinētas 2,5% no 243 ordinācijām. Bez iemesla bija ordinēts benzilpenicilīns 2 gadījumos, gentamicīns, oksacilīns, amoksicilīns un ampicilīns – katrs 1 reizi. AB galvenokārt tika ordinētas intravenozi: 197 (81,1%; TI 76,2–86,0) ordinācijas. Intramuskulārais ievades veids PPP laikā netika konstatēts. Biežākais iemesls AB lietošanas pediatriem pacientiem bija dziļo elpceļu infekcijas 60 (34,7%; TI 27,6–41,8) ordinācijas, kam sekoja augšējo elpceļu infekcijas – 24 (13,7%; TI 8,6–18,8) ordinācijas (3.12. attēls).



3.12. att. AB lietošanas iemesls pediatriem pacientiem Latvijas slimnīcās PPP 2012. gada novembrī

Kopējais pacientu skaits, kam ārstētas sadzīvīvē iegūtas pneimonijas, PPP bija neliels – 42 pacienti (vecāki par 29 dienām). Lielākais pacientu skaits – 24 (57,1%) bija vecumā no viena līdz pieciem gadiem. Pneimonijas ārstēšanai tika izmantotas 9 AB (3.13. attēls).



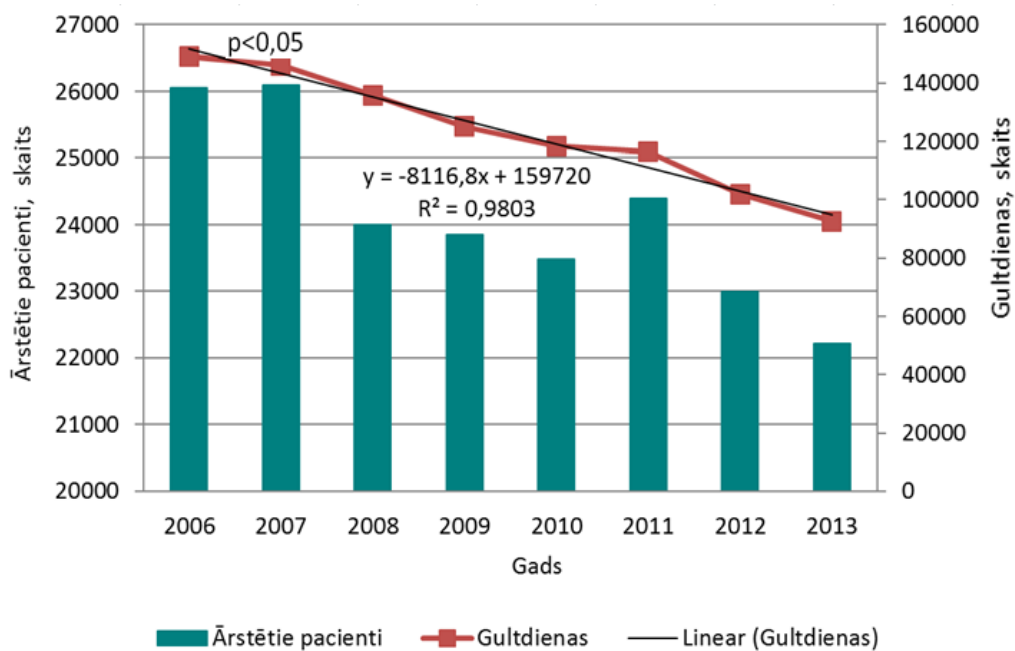
3.13. att. **Pneimoniju ārstēšanā izmantotās AB Latvijas slimnīcās PPP 2012. gadā**

Monoterapijā visbiežāk lietots ceftriaksons 12 (28,6%) pacientiem, kam sekoja amoksicilīns 8 (19,0%) pacientiem un klaritromicīns 6 (14,3%) pacientiem kā trešā monoterapijā biežāk lietotā AB. Piecos gadījumos lietotas AB kombinācijas: ampicilīns un gentamicīns – 1 pacientam, ārstēšanai bija laboratorisko izmeklējumu apstiprinājums, klaritromicīns un ceftriaksons – 2 pacientiem: vienā gadījumā ārstēšana empīriska, otrā – bija laboratorisko izmeklējumu apstiprinājums, klindamicīns un ceftriaksons – 1 pacientam, empīriska ārstēšana, un amoksicilīns ar klaritromicīnu – 1 pacientam, empīriska ārstēšana. Empīriska AB izvēle bija 36 (76,6%) gadījumos, un parenterālais ievades veids bija izmantots 39 (83,0%) gadījumos.

3.2. Antibiotiku patēriņš pēc definētās diennakts devas metodes

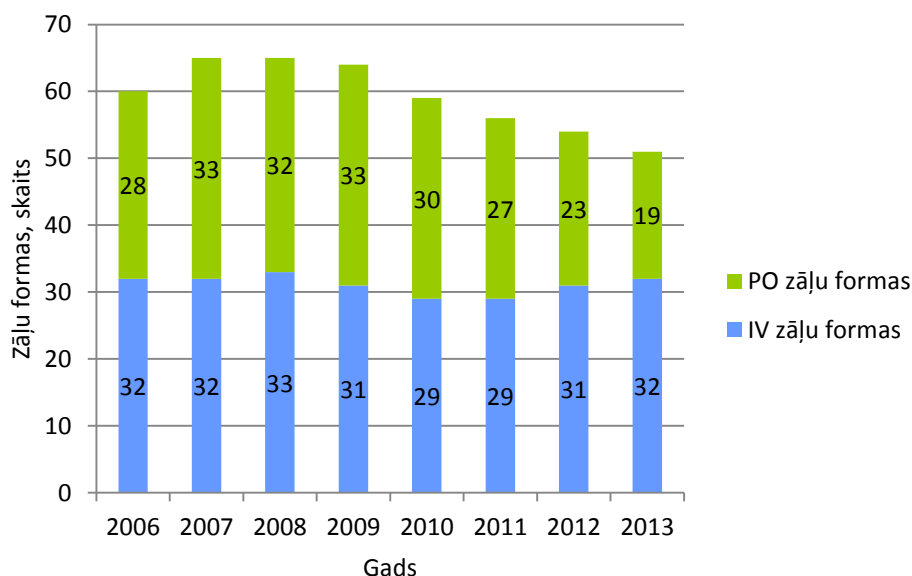
3.2.1. Antibiotiku patēriņš slimnīcā

BKUS novietnē “Torņakalns” ārstēto pacientu skaits ir statistiski ticami samazinājies ($r = -0,89$, $p < 0,05$). Statistiski ticami ir samazinājies arī gultdienu skaits ($r = -0,99$, $p < 0,05$) (3.14. attēls). Vidējais ārstēšanas ilgums ir samazinājies no 5,7 dienām 2006. gadā līdz 4,2 dienām 2013. gadā.



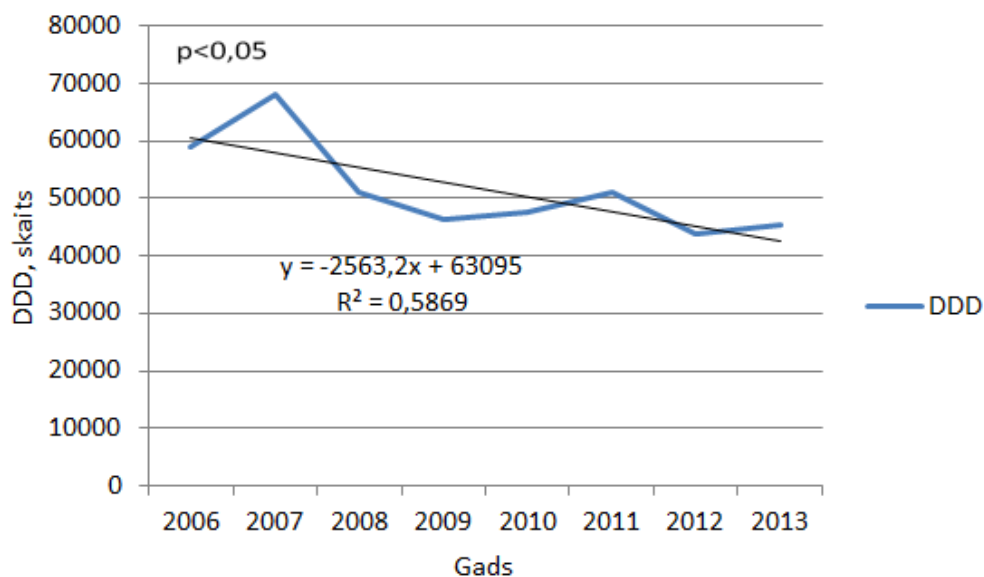
3.14. att. Ārstēto pacientu un gultdienu skaits BKUS novietnē “Torņakalns” pa gadiem

Laika posmā no 2006.–2013. gadam pavisam lietota 91 zāļu forma: 44 (48,4%) intravenozās un 47 (51,6%) perorālās zāļu formas. Statistiski ticami samazinājās kopējais zāļu formu skaits ($r = -0,83$, $p < 0,05$) un perorālo zāļu formu skaits ($r = -0,76$, $p < 0,05$). Intravenozo un perorālo zāļu formu skaita attiecība 2006.–2013. gadā atspoguļota 3.15. attēlā. Procentuāli visvairāk intravenozi zāles lietotas 2012. un 2013. gadā – 57,4% un 62,7%. Netika novērota korelācija starp intravenozi un perorāli lietotām zālēm ($r = 0,04$, $p > 0,05$).



3.15. att. Intravenozo un perorālo zāļu formu skaita attiecība BKUS novietnē “Torņakalns” 2006.–2013. gadā

Kopējais AB patēriņa apjoms (DDD) statistiski ticami samazinājās ($r = -0,77$, $p < 0,05$) no 58847 DDD 2006. gadā līdz 45406 DDD 2013. gadā (3.16. attēls).



3.16. att. BKUS novietnē “Torņakalns” sistēmiski lietoto AB patēriņš DDD 2006.–2013. gadā

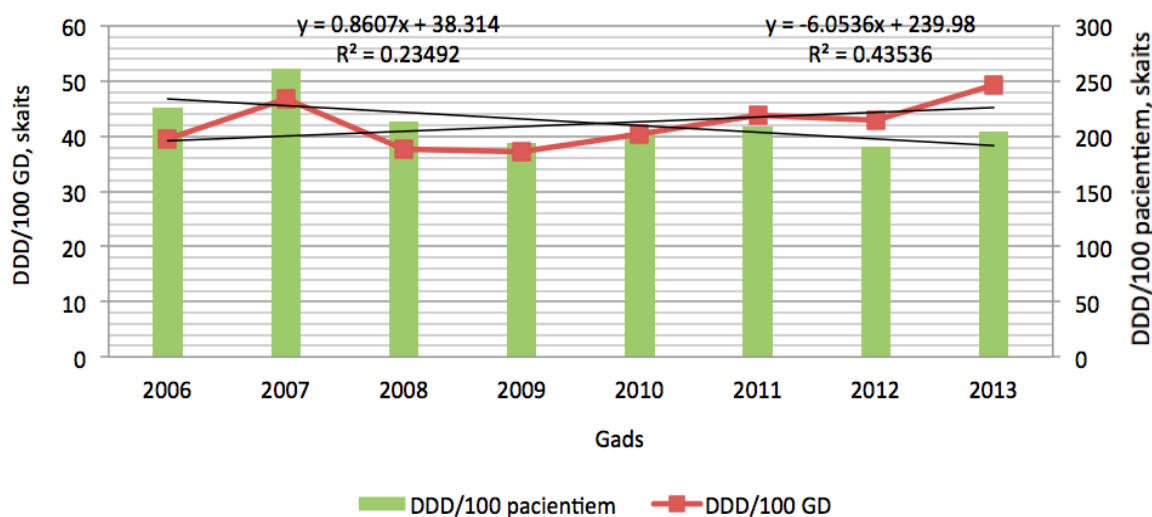
AB patēriņa relatīvās pārmaiņas laikā raksturotas 3.3 tabulā.

3.3. tabula.

AB patēriņa relatīvās izmaiņas laikā BKUS novietnē “Torņakalns” 2006.–2013. gadā

Gads	DDD	Bāzes absolūtais pieaugums	Bāzes augšanas temps	Bāzes pieauguma temps
2006	58847	0	100	0
2007	68196	9349	115,9	15,9
2008	51163	-7684	86,9	-13,1
2009	46395	-12452	78,8	-21,2
2010	47690	-11157	81,0	-19,0
2011	50997	-7850	86,7	-13,3
2012	43792	-15055	74,4	-25,6
2013	45406	-13441	77,2	-22,8

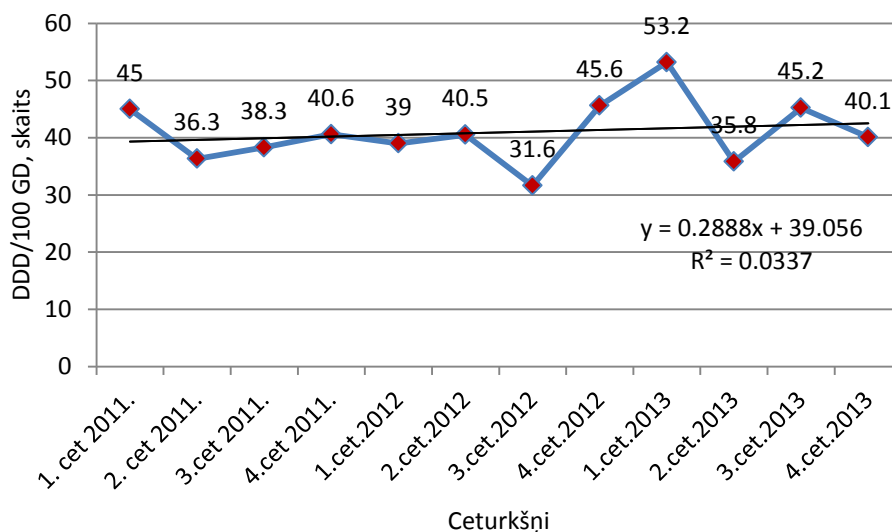
Pieejamais AB aktīvo vielu daudzums variēja no 29 2012. gadā līdz 36 aktīvām vielām 2006. un 2007. gadā. Tika konstatēta cieša pozitīva korelācija (Spīrmana korelācijas koeficients, $r_s = 0,92$) starp pieejamo AB aktīvo vielu daudzumu un AB patēriņu, izteiktu DDD/100 GD. Kopējais AB patēriņš, to izsakot DDD/100 GD, palielinājās no 39,5 DDD/100 GD 2006. gadā līdz 49,4 DDD/100 GD 2013. gadā. Tas palielinājās par 9,9 DDD/100 GD (25,1%). Pieaugums nebija statistiski ticams ($p = 0,22$). AB patēriņš uz 100 izrakstītajiem pacientiem nedaudz samazinājās: no 225,9 DDD/100 pacientiem 2006. gadā līdz 204,4 DDD/100 pacientiem 2013. gadā, un tas nebija statistiski ticams ($p = 0,08$) (3.17. attēls).



3.17. att. BKUS novietnē “Torņakalns” sistēmiski lietoto AB patēriņš DDD/100 GD un DDD/100 pacientiem 2006.–2013. gadā

Antibiotiku sezonālais patēriņš

Analizējot kopējo AB patēriņu par ceturkšņiem (2011.–2013. gads) visā slimnīcā (gan novietnē “Torņakalns”, gan novietnē “Gaiļezers”), tika novērotas atšķirības dažādos ceturkšņos, bet sakarība nebija statistiski ticama (3.18. attēls).

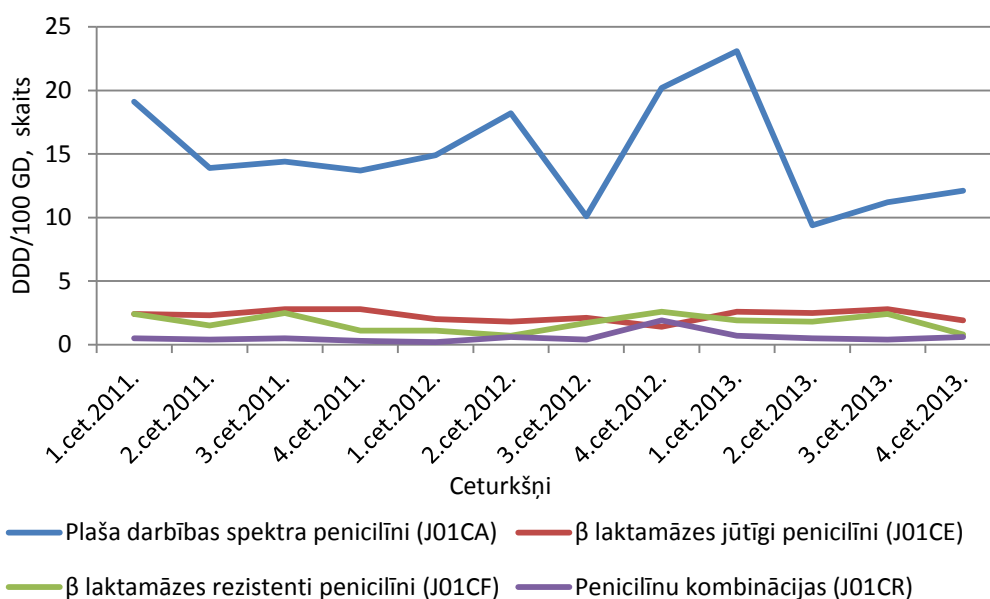


3.18. att. Kopējais AB patēriņš BKUS DDD/100 GD 2011.-2013. gadā pa ceturkšņiem

2011. gadā un 2013. gadā lielākais patēriņš pēc visiem trīs rādītājiem (DDD, DDD/100 GD un DDD/100 pacientiem) bija 1. ceturksnī. 2013. gadā otrs lielākais AB patēriņš bija tieši vasaras mēnešos (DDD/100 GD un DDD/100 pacientiem). Tajā pat laikā ārstēto pacientu (4858) un gultu dienu (26658) skaits 3. ceturksnī bija vismazākais, salīdzinot

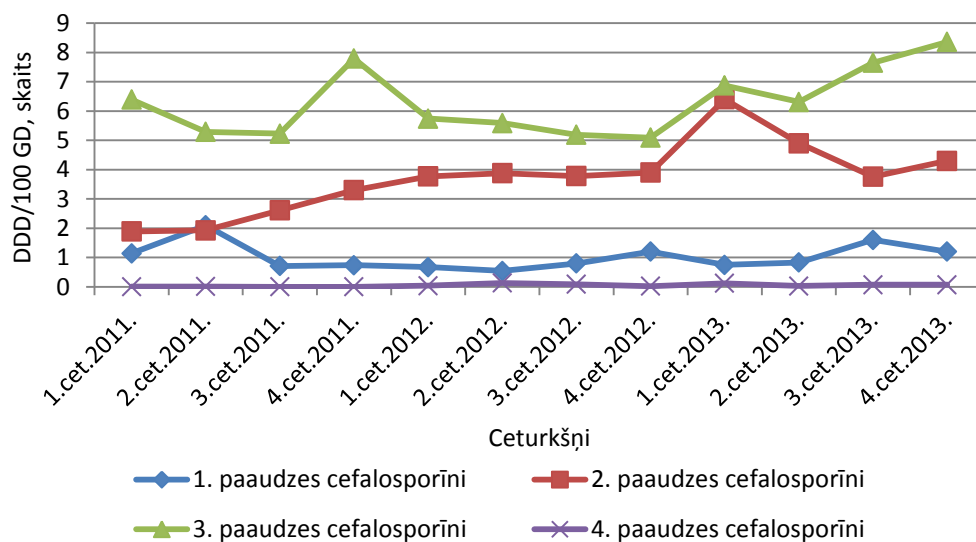
ar pārējiem 2013. gada ceturkšņiem, kur otrs mazākais pacientu un gultu dienu skaits bija 4. ceturksnī – attiecīgi 4976 pacienti un 28009 gultu dienas.

Penicilīniem, rēķinot pa dažādām penicilīnu grupām DDD/100 GD, procentuāli vislielākais patēriņš bija plaša darbības spektra penicilīniem (J01CA) – no 66,2% 2013. gada 2. ceturksnī līdz 85,4% 2012. gada 2. ceturksnī. Vismazākais procentuāli patēriņš bija penicilīnu kombinācijām (J01CR) – no 1,1% 2012. gada 1. ceturksnī līdz 3,9% 2013. gada 4. ceturksnī. Dažādu penicilīna grupu sezonālais patēriņš 2011.-2013. gadā aplūkojams 3.19. attēlā.



3.19. att. Dažādu penicilīna grupu sezonālais patēriņš DDD/100 GD 2011.–2013. gadā

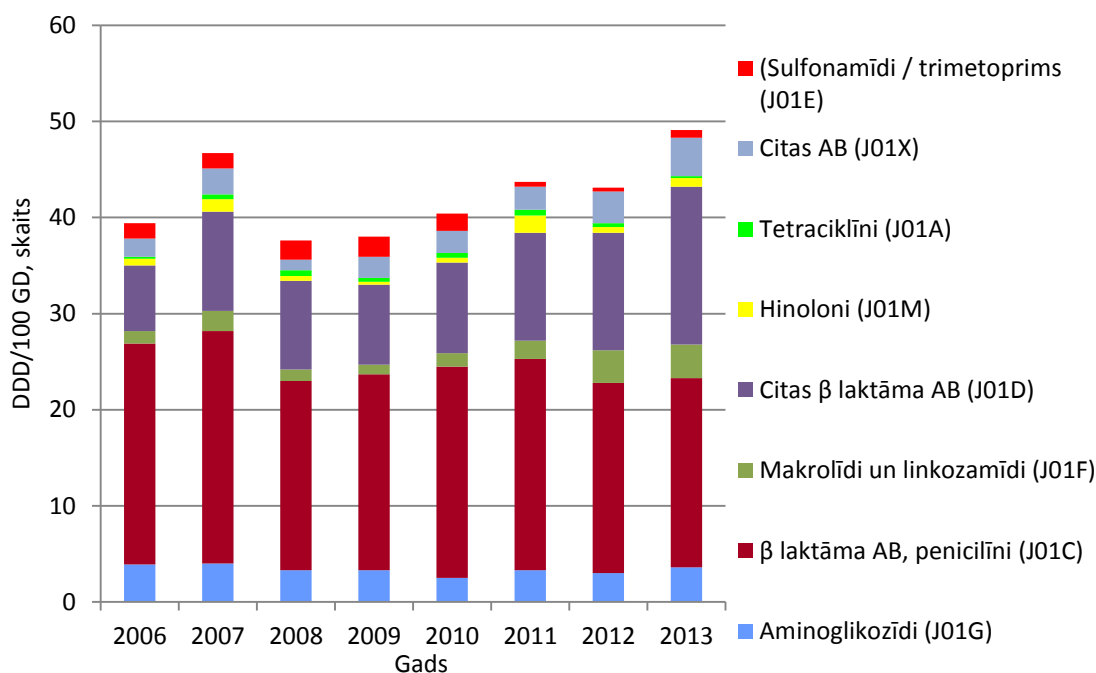
Analizējot dažādu paaudžu cefalosporīnu patēriņu DDD/100 GD, procentuāli lielākais patēriņš visos ceturkšņos bija 3. paaudzes cefalosporīniem – no 48,6% 2013. gada 1. ceturksnī līdz 67,8% 2011. gada 1. ceturksnī. Dažādu paaudžu cefalosporīnu sezonālais patēriņš 2011.–2013. gadā aplūkojams 3.20. attēlā.



3.20. att. Dažādu paaudžu cefalosporīnu sezonālais patēriņš DDD/100 GD 2011.–2013. gadā

BKUS novietnē “Torņakalns” lietoto antibiotiku spektrs

Biežāk lietotās AB grupas laika posmā no 2006.–2013. gadam bija β laktāma AB, penicilīni (J01C) un citas β laktāma AB (J01D), kas kopā veidoja 75,5% no kopējā AB patēriņa 2006. gadā un 73,6% 2013. gadā, rēķinot DDD. Līdzīga tendence novērota arī, rēķinot DDD/100 GD (3.21. attēls) – no 73,5% no kopējā patēriņa 2013. gadā līdz 77,7% 2010. gadā un, rēķinot DDD/100 pacientiem – no 73,6% 2013. gadā līdz 77,8% 2010. gadā.



3.21. att. BKUS novietnē “Torņakalns” lietotās AB pa grupām (DDD/100 GD) 2006.–2013. gadā

β laktāma grupas antibiotiku patēriņš (J01C)

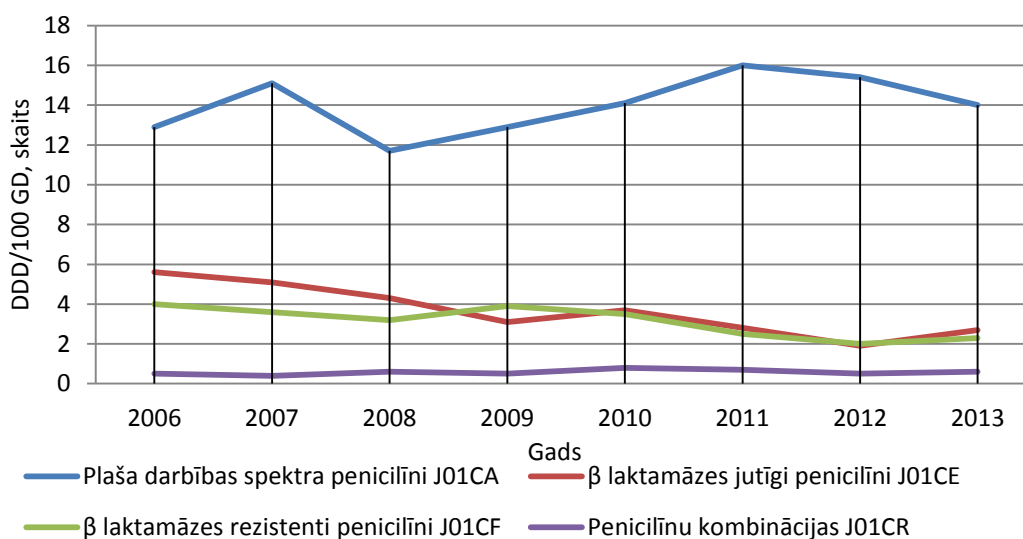
Kopējais β laktāma grupas AB patēriņš, izsakot to gan DDD, gan DDD/100 pacientiem un DDD/100 GD, ir samazinājās gandrīz divas reizes (3.4. tabula).

3.4. tabula

J01C grupas AB patēriņš BKUS novietnē “Torņakalns” 2006.-2013. gadā

Gads	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.	2013.
DDD	34279	35425	26830	25454	25999	25647	20212	18194
DDD/100 GD	23,0	24,2	19,7	20,4	22,0	22,0	19,8	19,7
DDD/100 pacientiem	131,6	135,7	111,8	106,7	110,7	90,1	87,9	81,9

Analizējot AB patēriņu ATK 4. apakšgrupas līmenī, plaša darbības spektra penicilīniem (J01CA) statistiski ticami mainījās tikai patēriņa apjoms – DDD ($r = -0,71$, $p < 0,05$), taču intensitāte nebija mainījies statistiski ticami – DDD/100 GD ($r = 0,47$, $p = 0,24$) un DDD/100 pacientiem ($r = -0,57$, $p = 0,14$). β laktamāzes jutīgiem penicilīniem (J01CE) bija statistiski ticams lietošanas patēriņa un intensitātes samazinājums: DDD ($r = -0,96$, $p < 0,05$), DDD/100 GD ($r = -0,92$, $p < 0,05$) un DDD/100 pacientiem ($r = -0,96$, $p < 0,05$). β laktamāzes rezistentiem penicilīniem (J01CF) arī bija statistiski ticams lietošanas patēriņa un intensitātes samazinājums: DDD ($r = -0,96$, $p < 0,05$), DDD/100 GD ($r = -0,86$, $p < 0,05$) un DDD/100 pacientiem ($r = -0,93$, $p < 0,05$). Penicilīnu kombinācijas (J01CR) tika ļoti maz lietotas, tādēļ šajā gadījumā novērojamās izmaiņas nebija statistiski ticamas. β laktāma apakšgrupu AB patēriņš atspoguļots 3.22. attēlā.



3.22. att. β laktāma apakšgrupu AB patēriņš DDD/100 GD 2006.–2013. gadā

Biežāk lietotās penicilīna grupas AB bija amoksicilīns, ampicilīns un benzilpenicilīns. Ampicilīna patēriņš DDD 2013. gadā veido vairs tikai 20,9% no 2006. gada patēriņa (3.5. tabula).

3.5. tabula

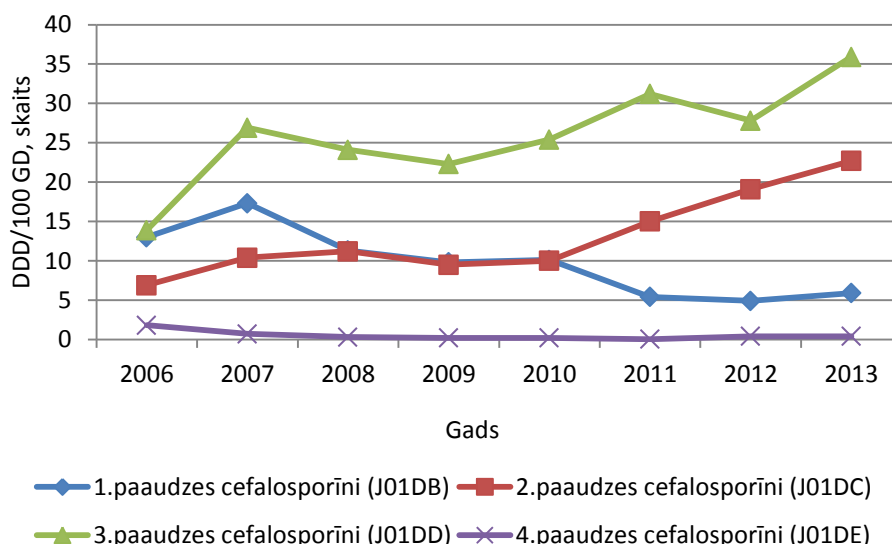
Amoksicilīna, ampicilīna un benzilpenicilīna patēriņš BKUS novietnē "Torņakalns" 2006.–2013. gadā

Gads	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.	2013.
Amoksicilīns:								
DDD	7253	9516	7154	11017	13604	15781	12332	10465
DDD/100 GD	4,9	6,5	5,3	8,8	11,5	13,5	13	11,3
DDD/100 pacientiem	27,8	36,5	29,8	46,2	57,9	64,7	56,2	47,1
Ampicilīns:								
DDD	12051	12536	8704	5058	3081	2855	2780	2514
DDD/100 GD	8,1	8,6	6,4	4	2,6	2,4	2,7	2,7
DDD/100 pacientiem	46,0	48,0	36,3	21,2	13,1	11,7	12,1	11,3
Benzilpenicilīns:								
DDD	7808	6738	5216	3169	4231	3183	1911	2487
DDD/100 GD	5,2	4,3	3,8	2,5	3,6	2,7	1,9	2,7
DDD/100 pacientiem	30,0	25,8	21,7	13,3	18,0	13,0	8,3	11,2

Tika novērota statistiski ticama korelācija starp ampicilīna patēriņa samazinājumu un amoksicilīna patēriņa pieaugumu (DDD: $r = -0,76$, $p < 0,05$ un DDD/100 GD $r = -0,87$, $p < 0,05$). Benzilpenicilīna patēriņš arī ir samazinājies: 2013. gadā, rēķinot DDD, tie ir 31,9% no 2006. gada patēriņa.

Citu β laktāma antibiotiku (J01D) patēriņš

Gan kopējais šīs grupas AB patēriņš, gan atsevišķi cefalosporīnu grupas AB patēriņš statistiski ticami palielinājās tikai, rēķinot DDD/100 GD ($r = 0,84$, $p < 0,05$) un ($r = 0,85$, $p < 0,05$). Sīkāk analizējot dažādu paaudžu cefalosporīnu patēriņu, konstatēts, ka statistiski ticami samazinājās 1. paaudzes cefalosporīnu patēriņš visiem trīs rādītājiem (DDD/100 GD $r = -0,82$, $p < 0,05$). Otrās paaudzes un jo īpaši 3. paaudzes cefalosporīnu patēriņš statistiski ticami pieauga: attiecīgi ($r = 0,90$, $p < 0,05$) un ($r = 0,92$, $p < 0,05$). Ceturtās paaudzes cefalosporīnu patēriņš bija ļoti neliels, un tā samazinājums nebija statistiski ticams (3.23. attēls). Netika konstatēta korelācija starp penicilīnu patēriņa samazinājumu un cefalosporīnu patēriņa pieaugumu ne pēc DDD ($r = -0,22$, $p = 0,60$), ne arī DDD/100 GD ($r = -0,40$, $p = 0,32$).



3.23. att. Dažādu paaudžu cefalosporīnu grupas AB patēriņš BKUS novietnē “Torņakalns” 2006.–2013. gadā

Vislielākās izmaiņas skārušas ceftriaksona patēriņu, kas ir pieaudzis pēc visiem trīs rādītājiem: rēķinot DDD – 3 reizes, DDD/100 GD – 5 reizes, bet DDD/100 pacientiem – gandrīz 4 reizes (3.6. tabula).

3.6. tabula

Ceftriaksona patēriņš BKUS novietnē “Torņakalns” 2006.-2013. gadā

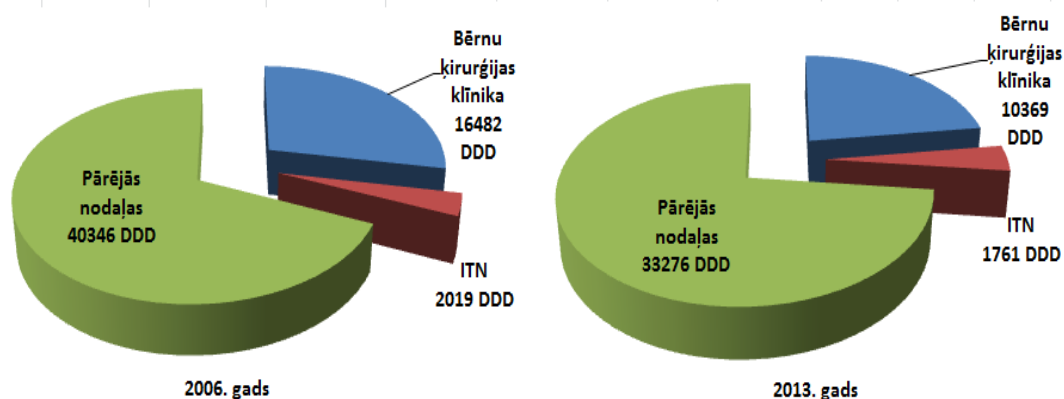
Gads	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.	2013.
DDD	1940	5691	4143	4000	4578	5877	5209	6243
DDD/100 GD	1,3	3,9	3	3,2	3,9	5	5,1	6,7
DDD/100 pacientiem	7,4	21,8	17,3	16,7	19,5	24,1	22,7	28,1

Pārējo antibiotiku (J01A, J01E, J01F, J01G, J01M un J01X) grupu patēriņš

Nevienai no šīm grupām patēriņa pieaugums vai samazinājums nebija statistiski ticams. Kopējais šo grupu AB patēriņš BKUS novietnē “Torņakalns” veidoja 24,5% no kopējā AB patēriņa 2006. gadā un 26,4% 2013. gadā, rēķinot DDD. Līdzīga tendence novērota arī, rēķinot DDD/100 GD (3.21. attēls) – no 26,5% no kopējā patēriņa 2013. gadā līdz 22,3% 2010. gadā un, rēķinot DDD/100 pacientiem – no 26,4% 2013. gadā līdz 22,2% 2010. gadā.

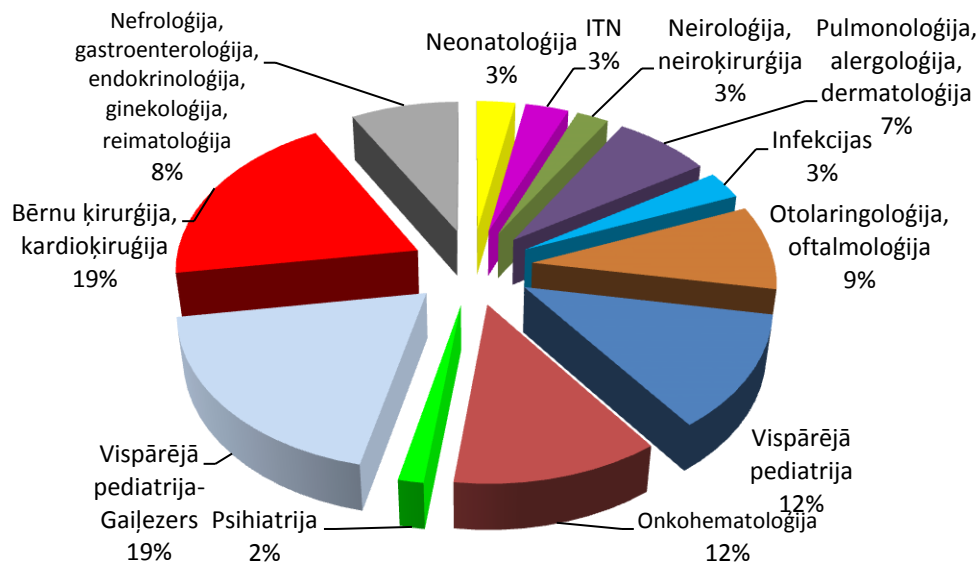
3.2.2. Antibiotiku patēriņš slimnīcas nodaļās

2006. gadā AB patēriņš Bērnu ķirurģijas klīnikā veidoja 28,0% no kopējā patēriņa, bet ITN – 3,4%, savukārt 2013. gadā – attiecīgi 22,8% un 3,9%. AB kopējais patēriņš BKUS “Torņakalns” dažādās nodaļās atspoguļots 3.24. attēlā.



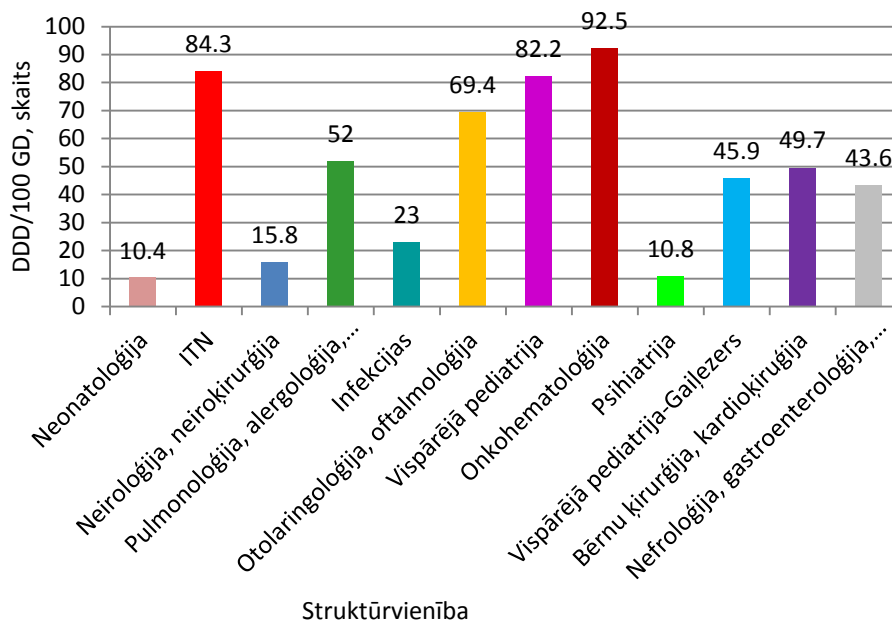
3.24. att. AB patēriņš BKUS novietnes “Torņakalns” nodaļās DDD 2006. un 2013. gadā

Bērnu ķirurģijas klīnikā un vispārējās pediatrijas nodaļā novietnē “Gaiļezers” bijis lielākais AB patēriņš 2013. gadā – attiecīgi 10369 DDD un 10260 DDD. Vismazākais patēriņš bijis psihiatrijas nodaļā – 801 DDD un neiroloģijas un neiroķirurģijas nodaļā – 1305 DDD. AB patēriņa īpatsvars procentos (DDD) pa dažādiem profiliem visā BKUS 2013. gadā atspoguļots 3.25. attēlā.



3.25. att. AB patēriņš (DDD) dažādu profilu nodaļās BKUS 2013. gadā

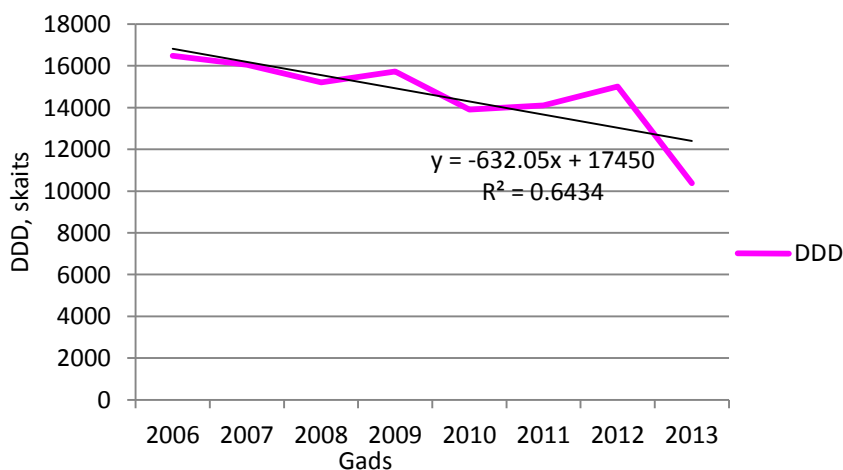
Savukārt, analizējot AB lietošanas intensitāti (DDD/100 GD) dažādu profilu struktūrvienībās 2013. gadā, tika konstatēts, ka vislielākais patēriņš bija onkohematoloģijā, ITN un vispārējās pediatrijas nodaļā novietnē “Torņakalns”(3.26. attēls).



3.26. att. AB patēriņš (DDD/100 GD) dažādu profilu nodaļās BKUS 2013. gadā

3.2.3. Antibiotiku patēriņš Bērnu ķirurģijas klīnikā

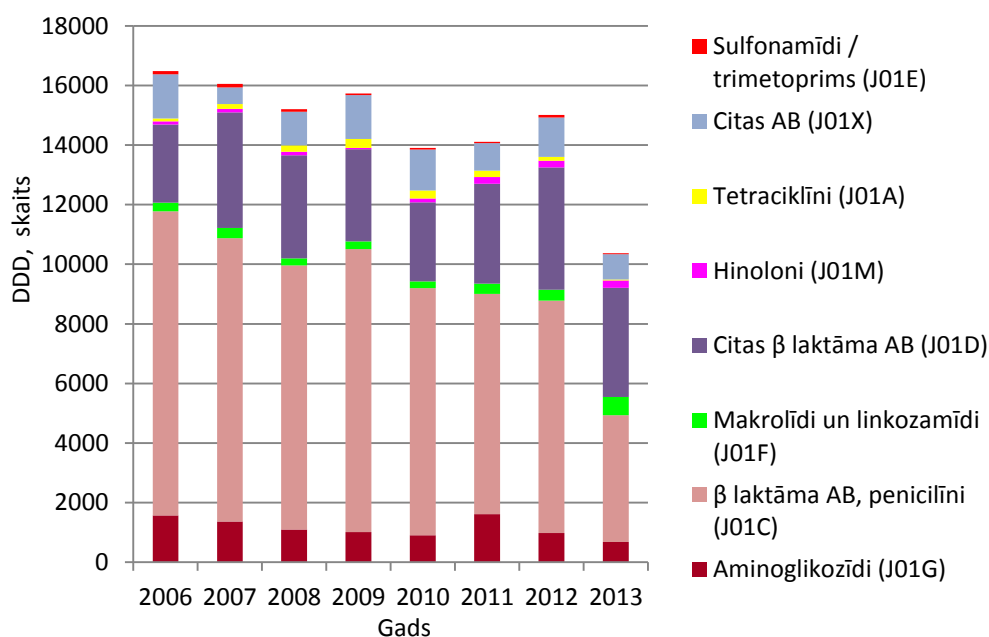
Kopējais AB patēriņš statistiski ticami samazinājās, to rēķinot DDD ($r = -0,80$, $p < 0,05$) (3.27. attēls) un DDD/100 pacientiem ($r = -0,76$, $p < 0,05$). Tas samazinājās arī DDD/100 GD, bet šis samazinājums nebija statistiski ticams ($p = 0,16$).



3.27. att. BKUS Bērnu ķirurģijas klīnikā lietoto AB patēriņš DDD 2006.–2013. gadā

Bērnu ķirurģijas klīnikā lietoto antibiotiku spektrs

Biežāk lietotās AB grupas laika posmā no 2006.–2013. gadam bija β laktāma AB, penicilīni (J01C) un citas β laktāma AB (J01D), kas kopā veidoja, sākot no 76,1% no kopējā AB patēriņa 2006. gadā līdz 83,3% 2007. gadā (3.28. attēls). Līdzīga tendence novērota arī, rēķinot DDD/100 GD – no 76,2% no kopējā patēriņa 2006. gadā līdz 83,7% 2007. gadā.



3.28. att. Bērnu ķirurģijas klīnikā lietotās AB pa grupām (DDD) 2006.–2013. gadā

β laktāma grupas, penicilīnu antibiotiku (J01C) patēriņš

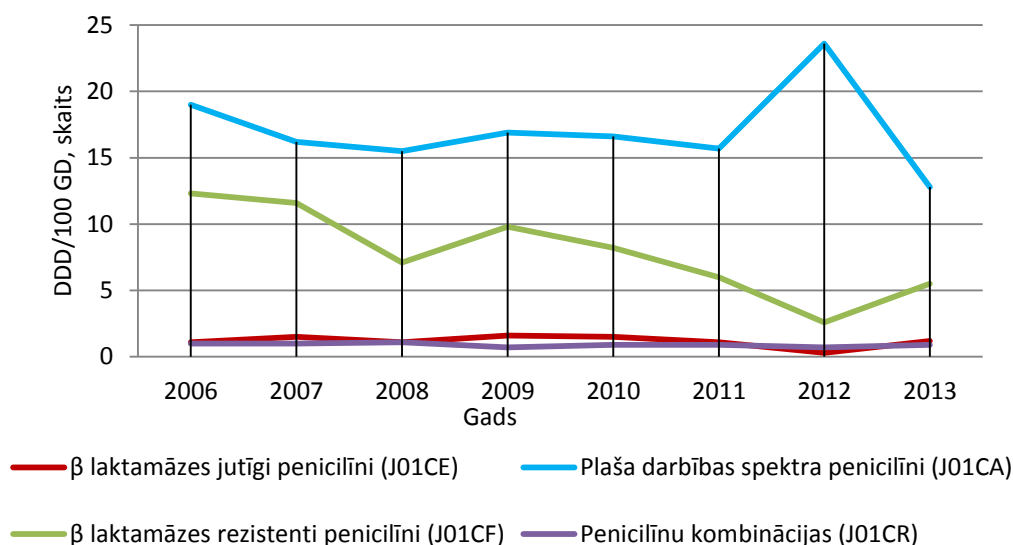
Kopējais β laktāma grupas AB patēriņš laikā no 2006.–2013. gadam samazinājās pēc visiem trīs rādītājiem: 2013. gadā tas bija 41,8% no 2006. gada patēriņa, rēķinot DDD, 60,9%, rēķinot DDD/100 GD, un 43,2%, rēķinot DDD/100 pacientiem (3.7. tabula).

3.7. tabula

β laktāma grupas AB patēriņš Bērnu ķirurģijas klīnikā 2006.–2013. gadā

Gads	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.	2013.
DDD	10206	9499	8861	9499	8291	7387	7798	4262
DDD/100 GD	33,5	30,3	24,9	29,0	27,2	23,6	27,2	20,4
DDD/100 pacientiem	154,2	138,7	113,5	128,5	119,0	94,5	114,1	66,8

Analizējot sīkāk dažādu penicilīna grupu AB patēriņu, tas statistiski ticami mainījās β laktamāzes rezistentiem penicilīniem (J01CF): DDD/100 GD ($r = -0,87, p < 0,05$) (3.29. attēls).



3.29. att. β laktāma apakšgrupu AB patēriņš Bērnu ķirurģijas klīnikā 2006.–2013. gadā

Biežāk lietotās penicilīna grupas AB Bērnu ķirurģijas klīnikā bija ampicilīns un oksacilīns. Gan ampicilīna, gan oksacilīna patēriņš samazinājās: ampicilīnam 2013. gadā tas bija 43,4% (DDD) no 2006. gada patēriņa, bet oksacilīnam – 30,6% (DDD) (3.8. tabula).

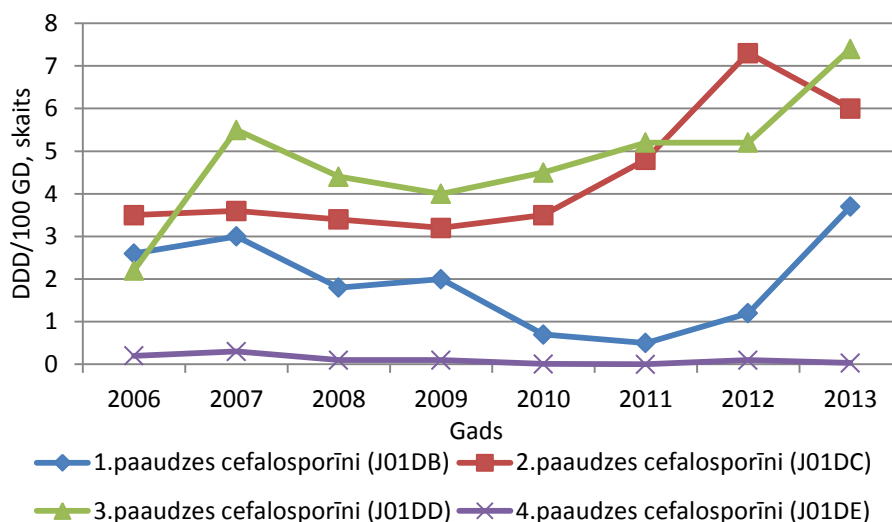
3.8. tabula

Ampicilīna un oksacilīna patēriņš Bērnu ķirurģijas klīnikā 2006.–2013. gadā

Gads	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.	2013.
Ampicilīns:								
DDD	3660	3315	3153	2585	2050	1775	2375	1590
DDD/100 GD	12,0	11,0	8,8	7,9	6,7	5,7	8,3	7,6
DDD/100 pacientiem	55,3	48,4	40,4	35,0	29,4	22,7	34,8	24,9
Oksacilīns:								
DDD	3765	3625	2529	3218	5028	1866	751	1153
DDD/100 GD	12,3	11,6	7,1	9,8	8,2	6	2,6	5,5
DDD/100 pacientiem	56,9	52,9	32,4	43,5	36,1	23,9	11,0	18,1

Citu β laktāma antibiotiku (J01D) patēriņš

Šīs grupas AB patēriņš bija ar pieaugošu tendenci, bet tā nebija statistiski ticama: 2624 (16,0%) DDD 2006. gadā un 3661 (35,0%) DDD no kopējā AB patēriņa 2013. gadā. Arī dažādu paaudžu cefalosporīnu patēriņa izmaiņas nebija statistiski ticamas (3.30. attēls).



3.30. att. **Dažādu paaudžu cefalosporīna grupu AB patēriņš Bērnu ķirurģijas klīnikā DDD/100 GD 2006.–2013. gadā**

Pirmās paaudzes cefalosporīnu patēriņā tika konstatēts būtisks kritums: 807 (31,0%) DDD 2006. gadā, bet 2013. gadā – tikai 770 (21,0%) DDD no kopējā cefalosporīnu izlietojuma. Otrās paaudzes cefalosporīnu izlietojums samazinājās par 5%: 1053 (40,0%) DDD 2006. gadā un 1256 (35,0%) DDD 2013. gadā. Trešās paaudzes cefalosporīnu patēriņš pieauga no 685 (26,0%) DDD 2006. gadā līdz 1547 (43,0%) 2013. gadā. Netika konstatēta statistiski ticama korelācija starp 1. paaudzes cefalosporīnu patēriņa samazinājumu un 3. paaudzes cefalosporīnu patēriņa pieaugumu ($p > 0,05$). Biežāk lietotās cefalosporīnu grupas AB bija cefazolīns, cefuroksīms un ceftriaksons. Visbūtiskāk patēriņš pieaudzis ceftriaksonam: 2,7 reizes jeb 900 DDD, salīdzinot ar 2006. gadu (3.9. tabula). Cefazolīna patēriņā visbūtiskākais samazinājums bija 2010. un 2011. gadā – 5 reizes, salīdzinot ar 2006. gadu – attiecīgi par 608 DDD un 603 DDD. Cefuroksīma patēriņā vērojams neliels pieaugums – par 203 DDD.

3.9. tabula

Cefazolīna, cefuroksīma un ceftriaksona patēriņš Bērnu ķirurģijas klīnikā 2006.–2013. gadā

Gads	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.	2013.
Cefazolīns:								
DDD	748	902	634	657	140	145	343	770
DDD/100 GD	2,5	2,9	1,8	2	0,5	0,5	1,2	3,7
DDD/100 pacientiem	11,3	13,2	8,1	8,9	2	1,9	5	12,1
Cefuroksīms:								
DDD	1053	1116	1209	1051	1053	1512	2105	1256
DDD/100 GD	3,5	3,6	3,4	3,2	3,5	4,8	7,3	4,7
DDD/100 pacientiem	15,9	16,3	15,5	14,2	15,1	19,3	30,8	19,7

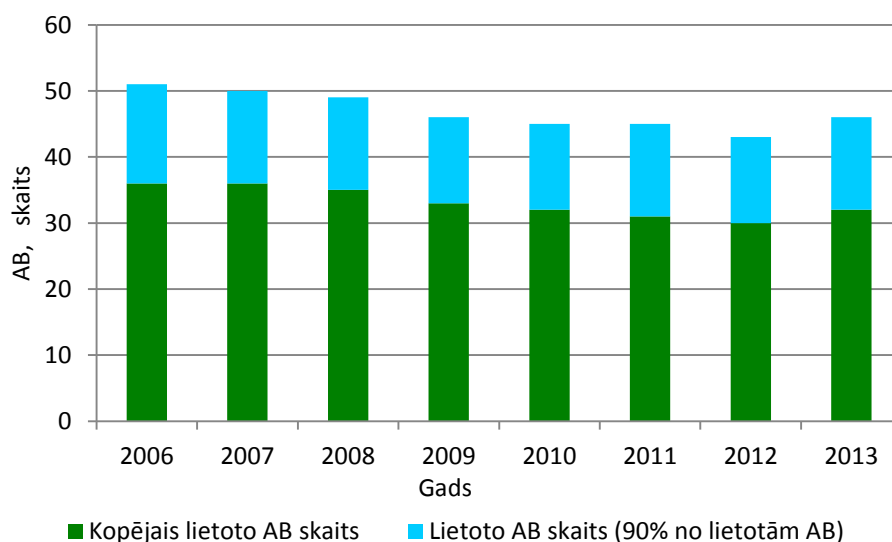
Gads	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.	2013.
Ceftriaksons:								
DDD	570	1633	1428	1307	1315	1523	1400	1470
DDD/100 GD	1,9	5,2	4	4	4,3	4,9	4,9	5,5
DDD/100 pacientiem	8,6	23,8	18,3	17,7	18,9	19,5	20,5	23,0

Pārējo antibiotiku (J01A, J01E, J01G, J01M un J01X) grupu patēriņš

Pārējo AB grupu (J01A, J01G, J01M UN J01X) patēriņā būtiskas izmaiņas netika konstatētas.

3.3. Antibiotiku patēriņa procentuālā analīze

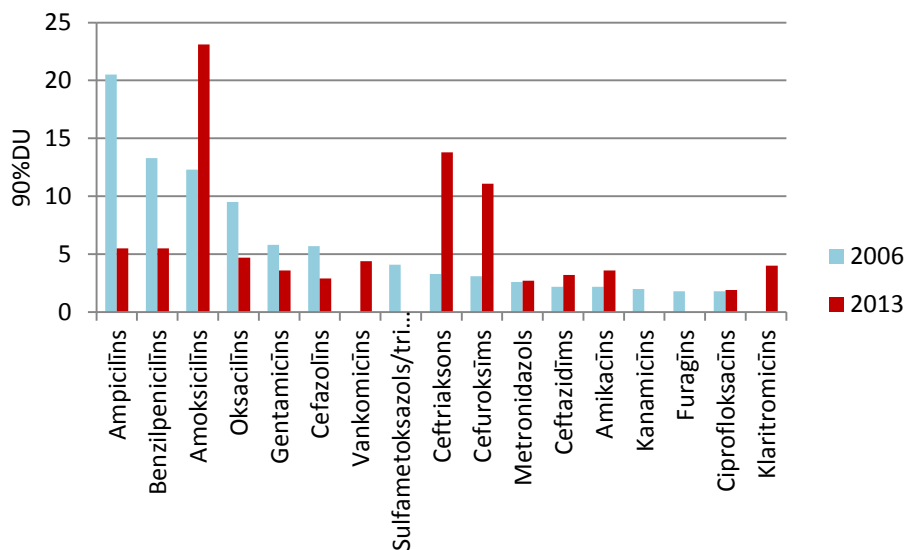
Laika posmā no 2006.–2013. gadam vidēji lietota 33,1 AB (SD = 2,3, mediāna = 32,5). Kopējais lietoto AB skaits variēja no 36 AB (2006. gadā) līdz 30 AB (2012. gadā), un tā samazinājums bija statistiski ticams ($r = -0,90$, $p < 0,05$). Deviņdesmit procentus no visām lietotām AB veidoja vidēji 13,8 AB, to skaits variēja no 13–15 AB dažādos gados (3.31. attēls). Detalizētāks 90%DU uzskaitījums aplūkojams 6. pielikumā. Procentuāli vismazākais 90%DU AB skaits bija 2007. gadā – 38,9%, bet vislielākais – 45,2% 2011. gadā.



3.31. att. **Kopējais BKUS novietnē “Torņakalns” lietoto AB skaits un 90% DDD veidojošo AB skaits 2006.–2013. gadā**

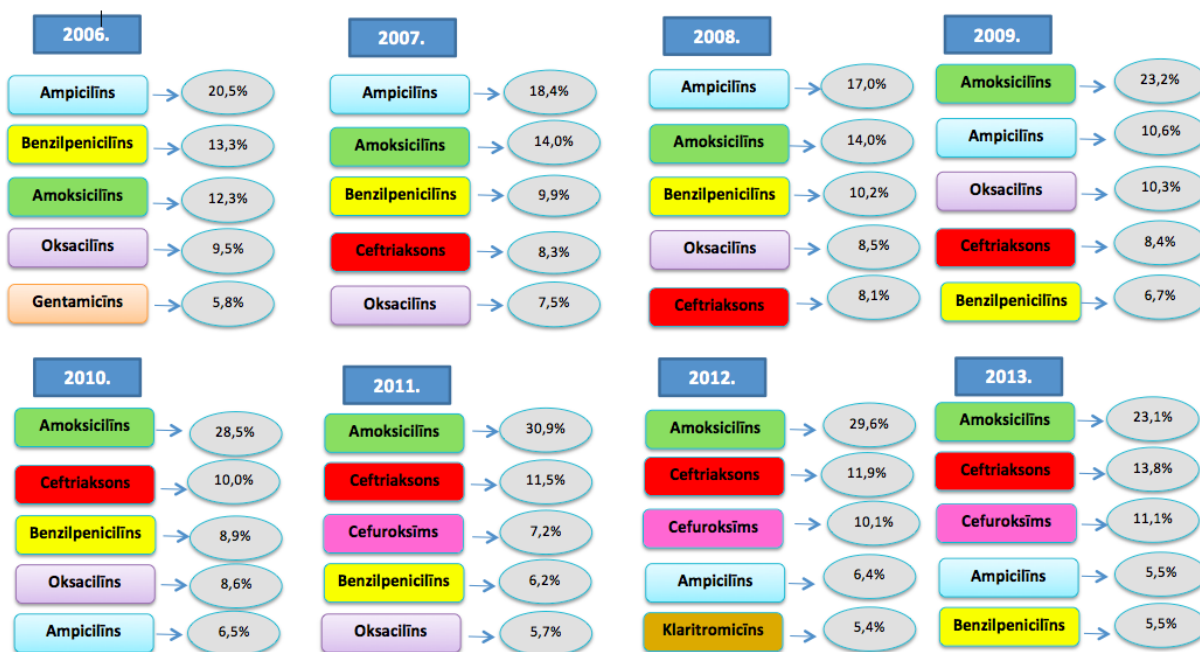
90% DDD veidojošo AB skaits BKUS novietnē “Torņakalns” 2006. un 2013. gadā atspoguļots 3.32. attēlā. Salīdzinot 2006. un 2013. gadus, sulfametoksazols/trimetoprims,

kanamicīns un furagīns vairs nebija starp 90%DU 2013. gadā. Šo AB vietā nāca klaritromicīns un vankomicīns.



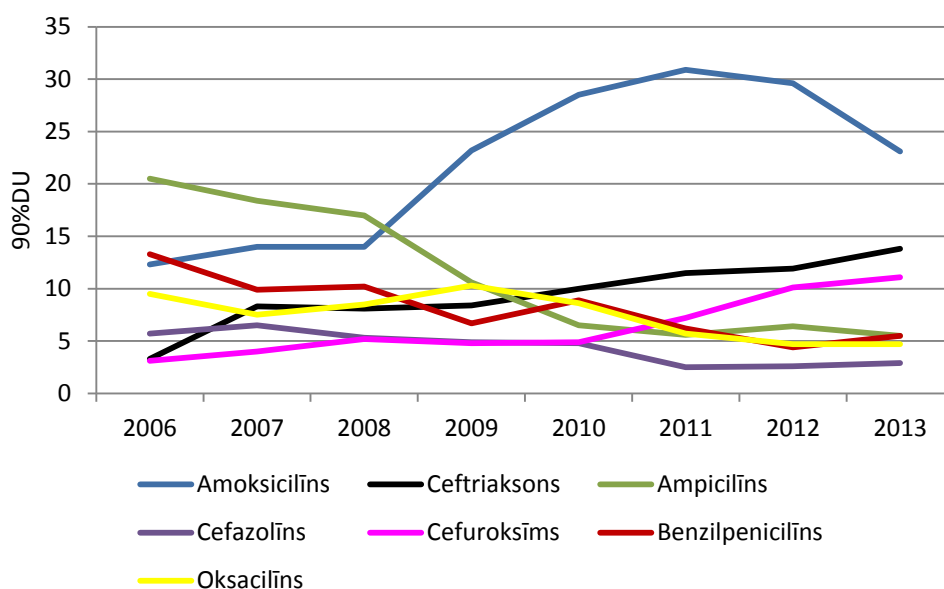
3.32. att. 90% DDD veidojošo AB skaits BKUS nometnē "Torņakalns" 2006. un 2013. gadā

Sākot no 2008. gada, amoksicilīns (J01CA04) bija visbiežāk lietotā AB slimnīcā. Tā bija arī vienīgā AB, kas visos gados no 2006.–2013. gadam bija starp 5 biežāk lietotām AB (3.33. attēls).



3.33. att. Piecas biežāk lietotās AB pēc 90%DU metodes BKUS nometnē "Torņakalns" 2006.–2013. gadā

Amoksicilīna patēriņš pieauga no 12,3% 2006. gadā līdz 23,1% 2013. gadā ($r = 0,80$, $p < 0,05$). Ampicilīns (J01CA01) visus gadus bija starp 90%DU AB, tomēr tā lietošana ievērojami samazinājās: no 20,5% 2006. gadā līdz 5,5% 2013. gadā (90%DU, $r = -0,94$, $p < 0,05$) no kopējā patēriņa. Statistiski ticami samazinājās benzilpenicilīna (J01CE01) ($r = -0,91$, $p < 0,05$) un oksacilīna (J01CF04) ($r = -0,78$, $p < 0,05$) patēriņš. Ceftriaksona (J01DD04) lietošana pieauga no 3,3% 2006. gadā. līdz 13,8% 2013. gadā ($r = 0,94$, $p = 0,05$), un, sākot no 2010. gada, tā bija otra biežāk lietotā AB pēc amoksicilīna. Pieauga arī cefuroksīma (J01DC02) patēriņš: 3,1% 2006. gadā – 11,1% 2013. gadā ($r = 0,93$, $p < 0,05$). Toties cefazolīna (J01DB04) lietošana slimnīcā samazinājās: 5,7% 2006. gadā un 2,9% 2013. gadā ($r = -0,91$, $p < 0,05$) (3.34. attēls).



3.34. att. Atsevišķu AB patēriņa izmaiņas (90%DU) 2006.–2013. gadā

3.4. Akūts apendicīts: pacientu raksturojums un antibiotiku lietošanas analīze

3.4.1. Pacientu, veikto operāciju raksturojums un ķirurģiskās profilakses un ārstēšanas analīze

Laika posmā no 2011. gada 1. janvāra līdz 2013. gada 31. decembrim slimnīcā stacionēja 562 pacientus ar akūta apendicīta diagnozi. 42 pacienti (18 meitenes un 24 zēni) netika iekļauti šajā pētījumā, jo tie bija klīniskajos pētījumos iesaistītie pacienti, par kuru terapiju, ņemot vērā klīnisko pētījumu specifiku, trūka pilnas informācijas, tajā skaitā kādas

tieši AB (klīnisko pētījumu zāles) tika lietotas. Savukārt laika posmā no 2001. gada 1. janvāra līdz 2003. gada 31. decembrim slimnīcā tika stacionēti 773 pacienti ar diagnozi akūts apendicīts. Detalizētāks pacientu raksturojums atspoguļots 3.10. tabulā.

3.10. tabula

Pētījumā iekļauto pacientu demogrāfisko rādītāju raksturojums 2001.–2003. gadā un 2011.–2013. gadā

Gads	2011.–2013.		2001.–2003.	
	Kopējais pacientu skaits (%) [95% TI]	Pacienti ar veiktu operāciju (%) [95% TI]	Kopējais pacientu skaits (%) [95% TI]	Pacienti ar veiktu operāciju (%) [95% TI]
Kopā	520	491 (94,4) [92,4–96,4]	773	763 (98,7) [97,9–99,5]
Zēni	311 (59,8) [55,6–64,0]	292 (59,5) [55,2–63,8]	449 (58,1) [54,6–61,6]	446 (58,5) [55,0–62,0]
Meitenes	209 (40,2) [36,0–44,4]	199 (40,5) [36,2–44,8]	324 (41,9) [38,4–45,4]	317 (41,5) [38,0–45,0]
Vidējais vecums (gadi ± SD)	11,4 ± 4,0	11,4 ± 4,0	11,5 ± 3,7	11,6 ± 3,7
Mediānais vecums (gadi)	11,5	11,4	12,1	12,2
Minimāli (gadi)	0,4	0,4	1	1
Maksimāli (gadi)	17,9	17,9	17,9	17,9
Amplitūda (gadi)	17,5	17,5	16,9	16,9
Asimetrijas koeficients A	–0,177	–0,164	–0,526	–0,524
Ekscesa koeficients E	–0,758	–0,773	–0,403	–0,384
Vecuma moda (gadi)	17,6	17,6	12,8	12,8
Vidējais stacionēšanas ilgums (dienas)	7,2	7,3	7,6	7,5

2011.–2013. gadā 9 pacientiem: 6 (66,7%) zēniem un 3 (33,3%) meitenēm bija hronisks apendicīts, un 5 (55,6%) no viņiem tika ārstēti ar AB. 2001.–2003. gadā 57 pacienti: 45 (78,9%) meitenes un 12 (21,1%) zēni stājās ar diagnozi hronisks apendicīts, 48 (84,2%) no šiem pacientiem ārstēja ar AB. Šie pacienti netika detalizētāk analizēti.

Vislielākais pacientu skaits gan 2011.–2013. gadā, gan 2001.–2003. gadā bija ar diagnozes kodu K35.9 (3.11. tabula).

Pacientu sadalījums pa diagnožu grupām 2011.–2013. un 2001.–2003. gadā

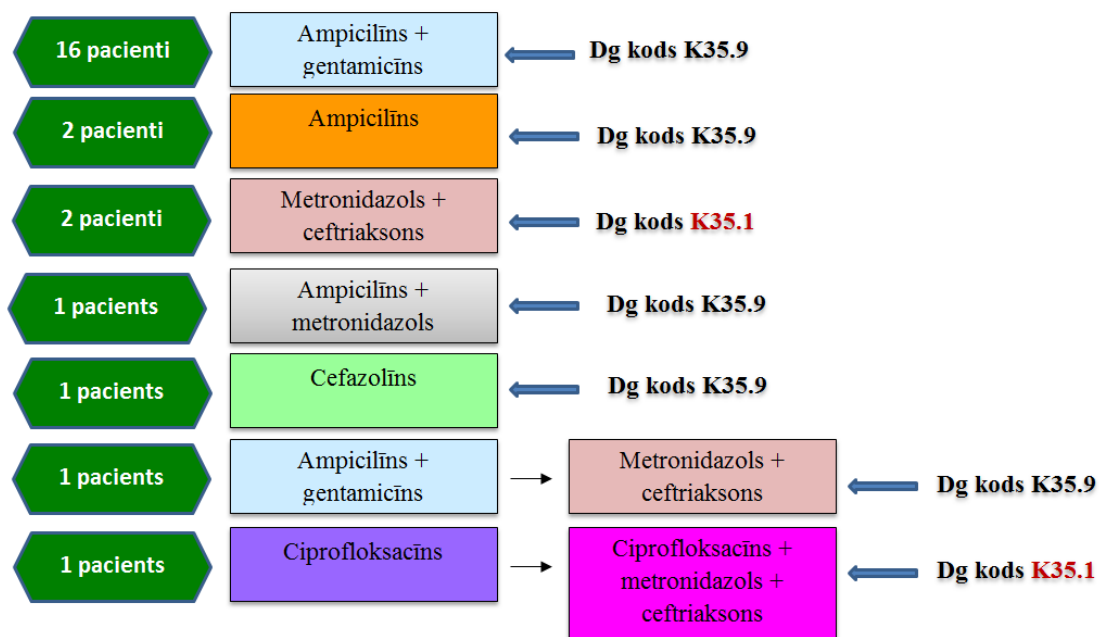
Gads	2011.-2013.	2001.-2003.
Dg kods	N (%) [95% TI]	N (%) [95% TI]
K35.9	407 (78,2) [74,7–81,8]	601 (77,7) [74,8–80,6]
K35.0	82 (15,8) [12,7–18,9]	132 (17,1) [14,5–19,8]
K35.1	31 (6,0) [4,0–8,0]	40 (5,2) [3,6–6,8]

2011.–2013. gadā lielākais pacients skaits bija līdz 12 gadiem, bet 2001.–2003. gadā – no 12–18 gadiem (3.12. tabula).

Pacientu skaits dažādās vecuma grupās 2011.–2013. un 2001.–2003. gadā

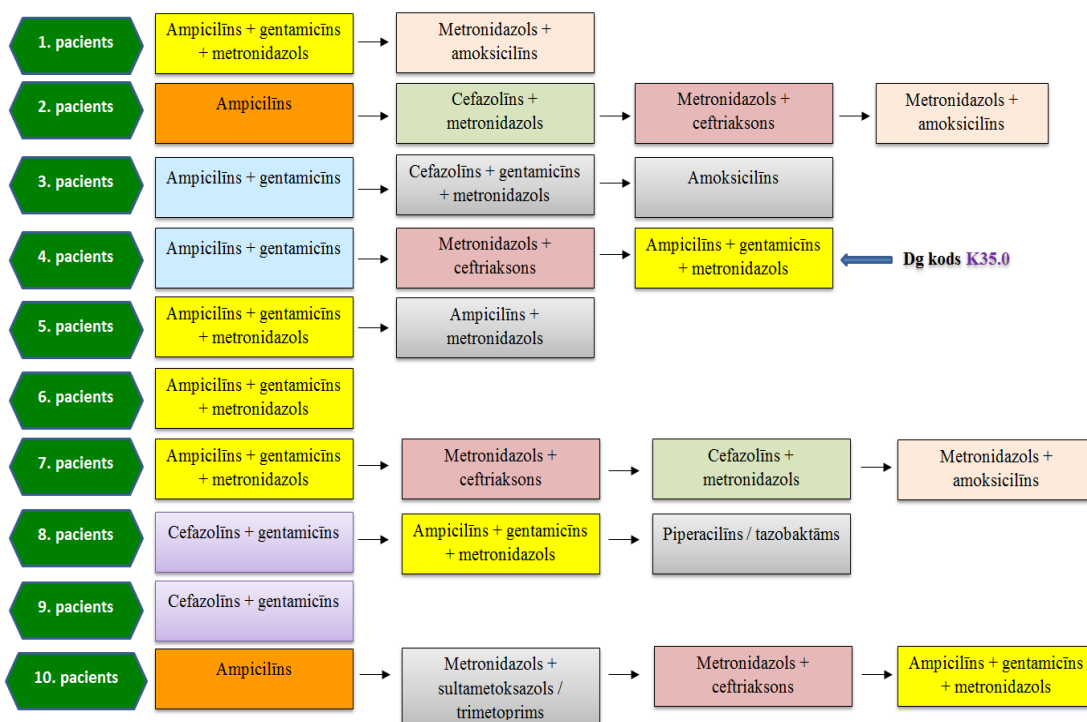
Gads	2011.–2013.			2001.–2003.		
	Kopā N (%)	Meitenes N (%)	Zēni N (%)	Kopā N (%)	Meitenes N (%)	Zēni N (%)
0 – < 1 mēnesim	0	0	0	0	0	0
≥ 1 mēneša – < 1 gadam	1 (0,2)	0	1 (0,2)	0	0	0
≥ 1 – < 5 gadiem	26 (5,0)	9 (1,7)	17 (3,3)	44 (5,7)	18 (2,3)	26 (3,4)
≥ 5 – < 12 gadiem	257 (49,4)	103 (19,8)	154 (29,6)	344 (44,5)	153 (19,8)	191 (24,7)
≥ 12 – < 18 gadiem	236 (45,4)	97 (18,7)	139 (26,7)	385 (49,8)	153 (19,8)	232 (30,0)

2011.–2013. gadā operāciju neveica 29/520 (5,6%) pacientiem ar diagnozi akūts apendicīts: 10 (34,5%) meitenēm un 19 (65,5%) zēniem. Diagnožu kodi: 28 pacientiem bija K35.9 un 2 pacientiem – K35.1. Pieci pacienti nesaņēma ārstēšanu ar AB. Pārējo 24 pacientu ārstēšanā izmantotās AB un to kombinācijas aplūkojamas 3.35. attēlā.



3.35. att. Pacientu, kuriem neveica operāciju, ārstēšanā izmantotās AB un to kombinācijas 2011.–2013. gadā

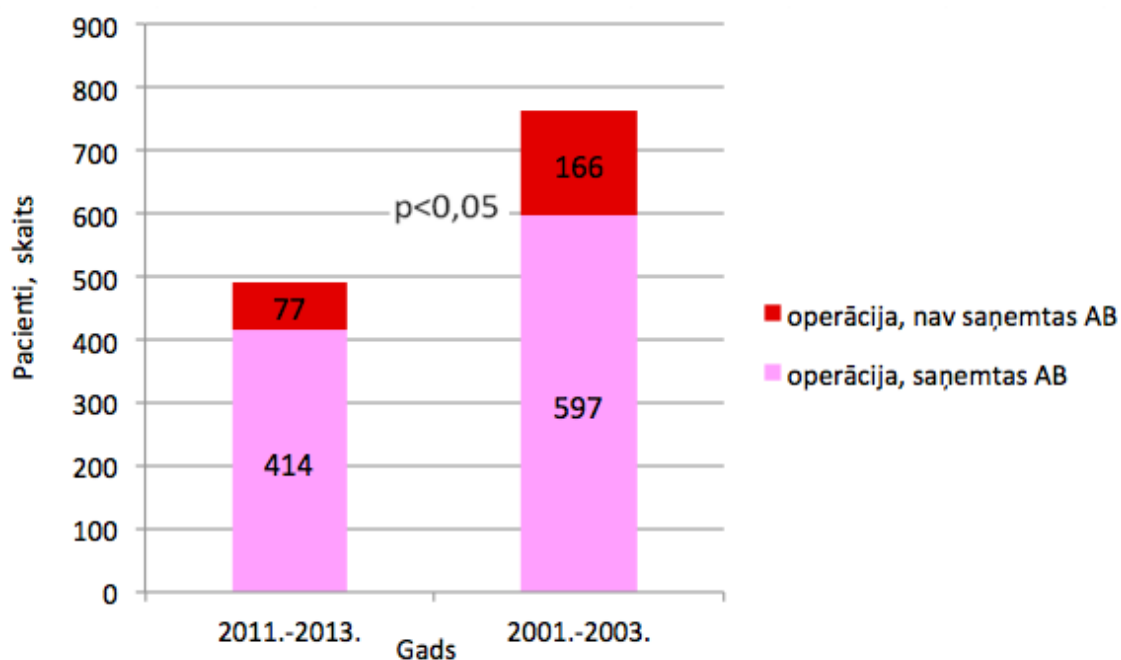
2001.–2003. gadā operāciju neveica 10/773 (1,3%) pacientiem: 7 (70,0%) meitenēm un 3 (30,0%) zēniem. Diagnožu kodi: 9 pacientiem – K351, 1 pacientam – K350. Pacienti konservatīvā ārstēšanā izmantotās AB kombinācijas aplūkojamas 3.36. attēlā.



3.36. att. Pacientu, kuriem neveica operāciju, ārstēšanā izmantotās AB un to kombinācijas 2001.–2003. gadā

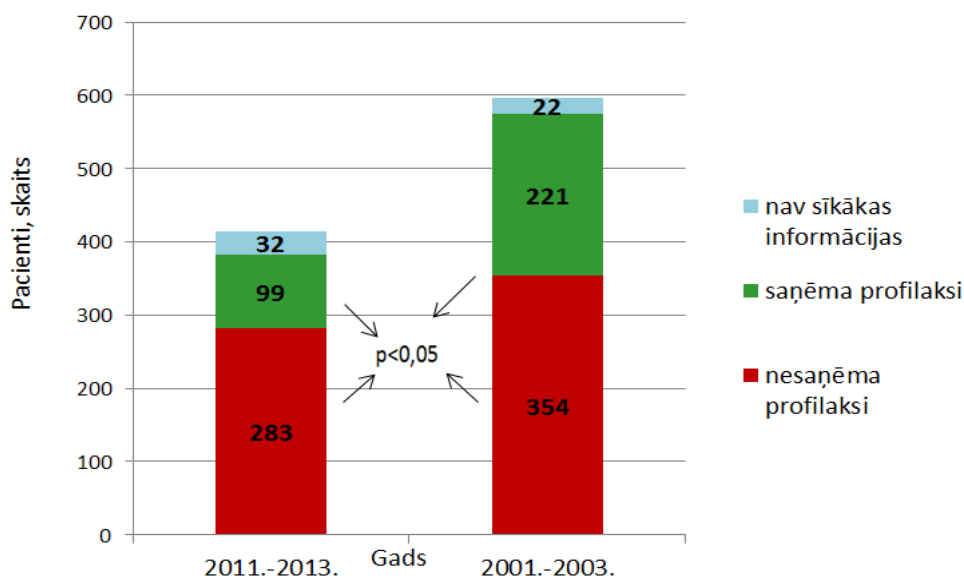
Perforējis appendicīts bija 79/520 (15,2%) pacientiem 2011.-2013. gadā un 110/773 (14,2%) pacientiem 2001.-2003. gadā. Visiem pacientiem veikta operācija. Savlaicīgu profilaksi saņēma 6 (7,6%) 2011.–2013. gadā un 6 (5,5%) 2001.–2003. gadā.

Pacientu skaita attiecība, kam veica operāciju, un kas saņēma vai nesaņēma AB 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā, atspoguļota 3.37. attēlā. Pārbaudot ar Hī kvadrāta testu, tika novērota statistiski ticama atšķirība ($p < 0,05$). 18,6% pacientu 2011.–2013. gadā un 27,8% 2001.–2003. gadā, kam veica operāciju, nesaņēma AB.



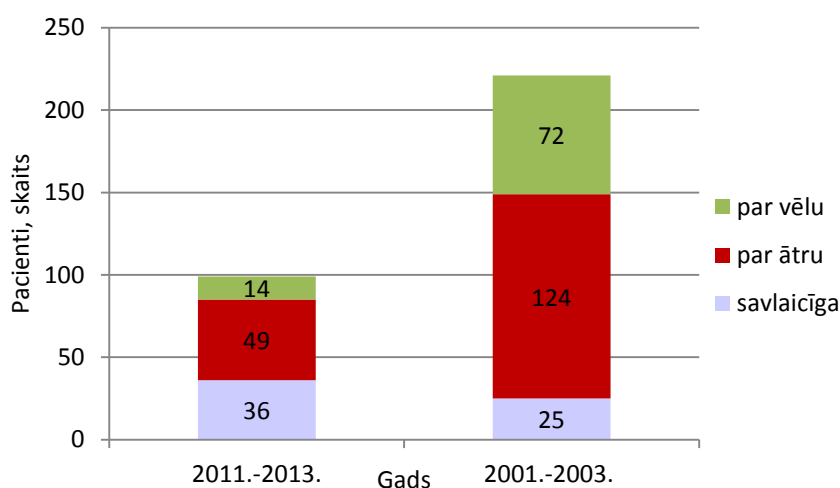
3.37. att. **Pacienti, kam veikta operācija, un kas saņēma vai nesaņēma AB 2001.–2003. gadā un 2011.–2013. gadā**

2011.–2013. gadā 68,4% (TI 63,9–72,9) pacienti nesaņēma profilaksi, bet 23,9% (TI 19,8–28,0) – saņēma, savukārt par 7,7% (TI 5,1–10,3) gadījumiem nebija sīkākas informācijas, vai AB lietošana uzsākta pirms operācijas. Ķirurģisko profilaksi 2001.–2003. gadā nesaņēma 59,3% (TI 55,4–63,2) pacienti, kam veica operāciju un nozīmēja AB, bet saņēma 37,0% (TI 33,1–40,9) pacients, nebija precīzas informācijas par AB ievadi – 3,7% (TI 2,2–5,2) pacientu (3.38. attēls). Pārbaudot ar Hī kvadrātu, novērota statistiski ticama atšķirība ($p < 0,05$) starp ķirurģisko profilaksi saņemošiem un nesaņemošiem pacientiem 2011. –2013. gadā un 2001. –2003. gadā.



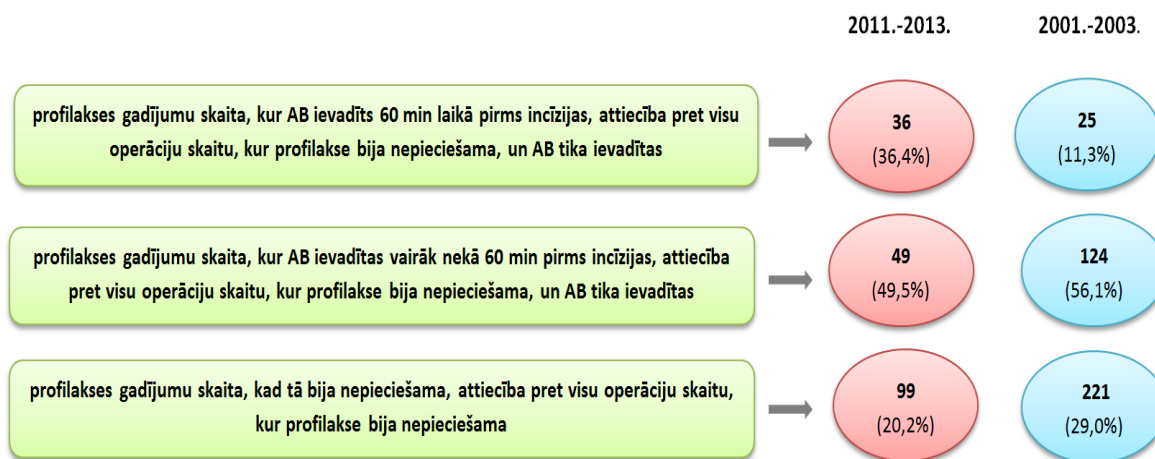
3.38. att. **AB profilaksi saņemošo un nesaņemošo pacientu skaits 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā**

No ķirurģisko profilaksi saņemošiem pacientiem 2011.–2013. gadā, 18/99 (18,2%; TI 10,6-25,8) pacienti bija ar diagnozes kodu K350, 9 (9,1%; TI 3,4–14,8) – ar K351 un 72 (72,7%; TI 63,9–81,5) – K359. 2001.-2003. gadā 38/221 (17,2%; TI 12,2–22,2) pacienti bija ar diagnozes kodu K350, 11 (5,0%; TI 2,1–7,9) – ar K351 un 172 (77,8%; TI 72,3–83,3) – ar K359. 2011.–2013. gadā savlaicīgu profilaksi saņēma 36,4% pacientu, bet 2001.-2003. gadā – 11,3% pacientu. Pacientu skaits, kas saņēma ķirurģisko savlaicīgu (≤ 1 h pirms operācijas), novēlotu (operācijas laikā vai pēc tās, bez norādēm, ka AB sāktas lietot ārstēšanas nolūkos), pārāk ātru (> 1 h pirms operācijas) profilaksi, atspoguļots 3.39. attēlā.



3.39. att. **Ķirurģiskās profilakses laiks 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā**

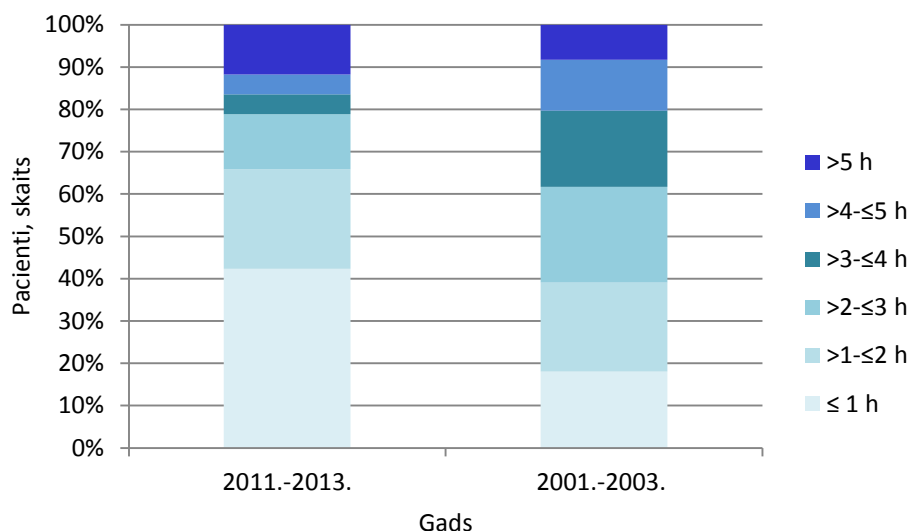
Izvērtējot ķirurģisko profilaksi pēc trīs ECDC ieteiktajiem kvalitātes indikatoriem, tika konstatēts, ka 2011.–2013. gadā palielinājies, piemēram, to gadījumu skaits, kad AB ievadītas 60 min laikā pirms operācijas (3.40. attēls).



3.40. att. **Ķirurģiskās profilakses izvērtējums pēc ECDC kvalitātes indikatoriem 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā.**

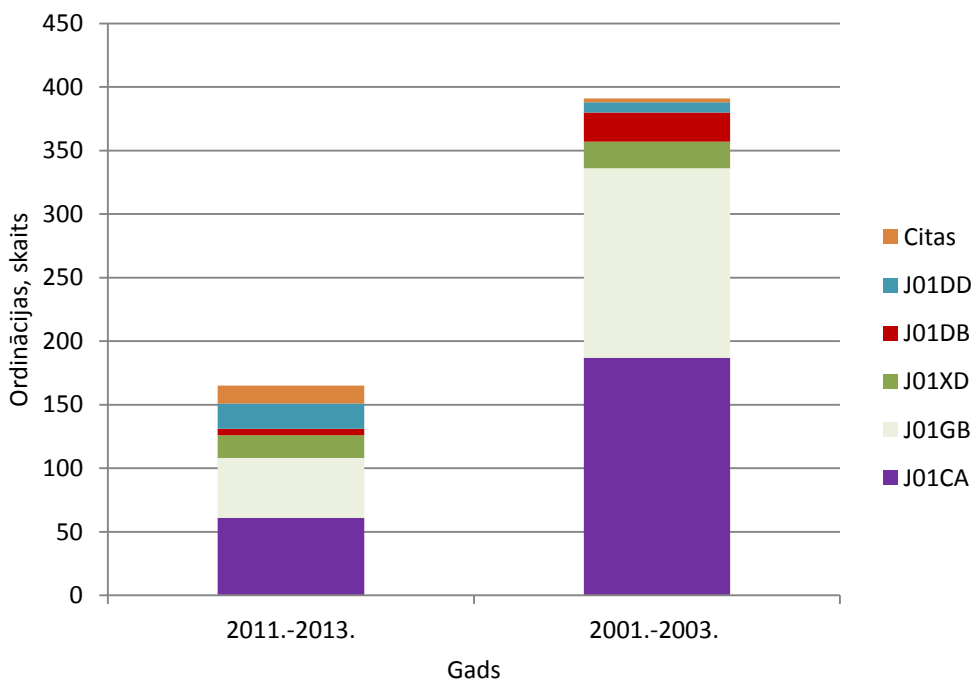
2011.–2013. gadā no ķirurģisko profilaksi saņēmušiem 99 pacientiem 50 (50,5%) bija ar diagnozi akūts flegmanozs apendicīts un 2 (2,0%) – ar akūtu katarālu apendicītu. Astoņi (15,4%) no šiem 52 pacientiem saņēma 1 AB devu, 15 (28,8%) – vairākas AB devas 24 stundu laikā, bet 29 (55,8%) – AB saņēma ilgāk par 24 stundām. Savukārt 2001.–2003. gadā no ķirurģisko profilaksi saņēmušā 221 pacienta, 109 (49,3%) bija akūts flegmanozs apendicīts un 22 (10,0%) pacientiem – akūts katarāls apendicīts. Vienu AB devu saņēma 7/131 (5,3%) pacienti, 66 (50,4%) pacients saņēma vairākas AB devas 24 stundu laikā un 58 (44,3%) pacients – ilgāk par 24 stundām.

Konkrēts profilaktiski lietoto AB ievades laiks pirms operācijas bija norādīts 85/99 (85,9%; TI 79,0–98,8) pacientiem 2011.–2013. gadā un 133/221 (60,2%; TI 53,8–66,7) pacientiem 2001.–2003. gadā. Pārbaudot ar Hī kvadrāta testu, tika novērotas statistiski ticamas atšķirības starp šīm pacientu grupām 2011.–2013. un 2001.–2003. gadā ($p < 0,05$). 2011.–2013. gadā AB savlaicīgi tika ievadītas 36 (42,4%) pacientiem, bet 2001.–2003. gadā – 24 (18,0%) pacientiem. Visbiežāk par ātru AB tika ievadītas $> 1 - \leq 2$ stundu laikā pirms operācijas 2001.–2003. gadā – 20 (23,5%) pacientiem, bet 2001.–2003. gadā – $> 2 - \leq 3$ stundas pirms operācijas – 30 (22,6%) pacientiem. AB ievades laiks pirms operācijas atspoguļots 3.41. attēlā.



3.41. att. AB ievades laiks pirms operācijas 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā

2011.–2013. gadā 99 pacientiem bija 165 AB ordinācijas ķirurģiskai profilaksei, bet 2001.–2003. gadā 221 pacientam bija 391 AB ordinācija. Biežāk lietotās AB grupas bija plaša darbības spektra penicilīni (J01CA) 61 (37,0%) ordinācija 2011.–2013. gadā un 187 (47,8%) ordinācijas 2001.–2003. gadā un citas aminoglikozīdu AB (J01GB) – 47 (28,5%) ordinācijas 2011.–2013. gadā un 149 (38,1%) 2001.–2003. gadā. Ķirurģiskai profilaksei ordinētās AB grupas atspoguļotas 3.42. attēlā.



3.42. att. Ķirurģiskā profilaksē izmantotās AB grupas 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā

AB, ko lietoja monoprolaksē un kombinētā profilaksē (divas vai trīs AB vienlaicīgi), atspoguļotas 3.13. tabulā.

3.13. tabula

Ķirurģiskai profilaksei atsevišķi un kombinācijā ordinētās AB 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā

Gads	2011.–2013.		2001.–2003.	
Kopā (ordinācijas)	165		391	
Nosaukums	Mono N (%)	Kombinācijā N (%)	Mono N (%)	Kombinācijā N (%)
Ampicilīns	12 (7,3)	49 (29,7)	45 (11,5)	141 (36,1)
Gentamicīns	0	47 (28,5)	0	149 (38,1)
Metronidazols	0	18 (10,9)	0	21 (5,4)
Ceftriaksons	6 (3,6)	13 (7,9)	4 (1,0)	3 (0,8)
Cefuroksīms	14 (8,5)	0	0	0
Cefazolīns	3 (1,8)	2 (1,2)	9 (2,3)	14 (3,6)
Cefotaksīms	1 (0,6)	0	1 (0,3)	0
Ceftazidīms	0	0	0	1 (0,3)
Penicilīns G	0	0	1 (0,3)	0
Klindamicīns	0	0	1 (0,3)	0
Amoksicilīns	0	0	0	1 (0,3)

Biežāk ordinētā AB kombinācija 2011.–2013. gadā bija ampicilīns ar gentamicīnu – 45 (27,3%) ordinācijas, bet 2001.–2003. gadā – 114 (29,2%) ordinācijas. Otra biežāk izmantotā AB kombinācija 2011.–2013. gadā bija ceftriaksons ar metronidazolu – 13 (7,9%) ordinācijas, bet cefazolīns ar gentamicīnu 12 (3,1%) ordinācijas 2001.–2003. gadā. 2011.–2013. gadā 1 (0,6%) gadījumā ordinēts ampicilīns ar gentamicīnu un metronidazolu, bet 2001.–2003. gadā 8 (2,0%) gadījumos. Pamatojums AB lietošanai nebija norādīts 174/414 (42,0%) vēsturēs tiem pacientiem, kam tika veikta operācija, 2011.–2013. gadā un 392/597 (65,7%) vēsturēs 2001.–2003. gadā.

2011.–2013. gadā no 414 operētiem un AB saņemošiem pacientiem 185 (44,7%) bija flegmanozs apendicīts, bet 5 (1,2%) – katarāls apendicīts. 30 (15,8%) pacientam bija ņemts bioloģiskā materiāla uzņēmums, kas negatīvs bija 27 (90,9%) pacientiem. Vienam pacientam konstatēja *Staphylococcus aureus*, koagulāzes negatīvu, meticilīn jutīgu, otram – *Streptococcus gordonii*, bet trešam – *Lactococcus reffinolactis* un *Pseudomonas aeruginosa*. No 187 pacientiem, kam bioloģiskā materiāla uzņēmums nebija ņemts vai tas bija negatīvs, AB ilgāk par 24 stundām saņēma 150 (80,2%) pacienti. Vidējais AB lietošanas ilgums šiem pacientiem bija 3,6 dienas. Viens patients AB saņēma 12 dienas, bet cits – 14 dienas, bez skaidri norādītām indikācijām AB lietošanas nepieciešamībai. 2001.–2003. gadā no 597 operētiem un

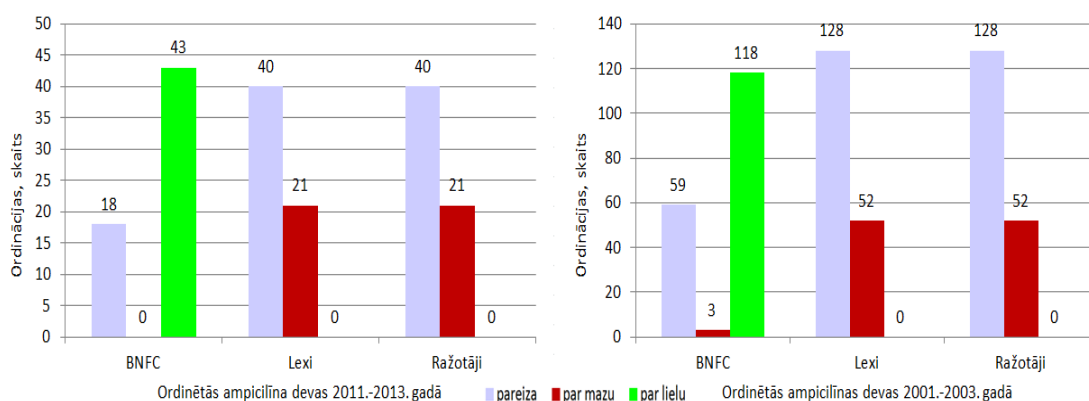
AB saņemošiem pacientiem 234 (39,2%) bija flegmanozs apendicīts, bet 42 (7,0%) – katarāls apendicīts. 183 (66,3%) pacienti saņēma AB ilgāk par vienu dienu.

3.4.2. Ķirurģiskai profilaksei biežāk lietoto antibiotiku devu analīze

Devas tika analizētas ampicilīnam, gentamicīnam, metronidazolam, ceftriaksonam, cefazolīnam un cefuroksīmam.

Ampicilīns

2011.–2013. gadā ampicilīna devas bija pareizas 18 (29,5%) ordinācijās, bet par lielu – 43 (70,5%) ordinācijās saskaņā ar BNFC. Devas bija pareizas 40 (65,6%) ordinācijās, bet par mazu 21 (34,4%) ordinācijās saskaņā ar Lexi un ražotāju ieteikumiem. 2001.–2003. gadā devas netika rēķinātas 6 pacientiem, kuriem nebija norādīts ķermeņa svars. Devas bija pareizas 59 (32,8%) ordinācijās, par mazu – 3 (1,7%), par lielu – 118 (65,6%) ordinācijās saskaņā ar BNFC. Devas bija pareizas 128 (71,1%), par mazu 52 (28,9%) ordinācijās saskaņā ar Lexi un ražotāju ieteikumiem (3.43. attēls).



3.43. att. Ampicilīna devu atbilstība slimnīcas, Lexi un ražotāju ieteikumiem 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā

Saskaņā ar BNFC devas visbiežāk bija par lielu, bet Lexi un ražotāju gadījumā – par mazu (bērniem līdz 12 gadiem) (3.14. un 3.15. tabula).

3.14. tabula

Ordinētās ampicilīna devas pacientiem līdz 12 gadu vecumam 2011.–2013. gadā

Informācijas avots	BNFC: 25 mg/kg (maksimāli 500 mg) katras 6 h		Lexi: 25–50 mg/kg katras 6 h		Ražotāji: 100–300 mg/kg/dienā	
	N (38)	%	N (38)	%	N (38)	%
Kopā	N (38)	%	N (38)	%	N (38)	%
Pareiza	18	47,4	17	44,7	17	44,7
Par mazu	0	0	21	55,3	21	55,3
Par lielu	20	52,6	0	0	0	0

Ordinētās ampicilīna devas pacientiem līdz 12 gadu vecumam 2001.–2003. gadā

Informācijas avots	BNFC: 25 mg/kg (maksimāli 500 mg) katras 6 h		Lexi: 25–50 mg/kg katras 6 h		Ražotāji: 100–300 mg/kg/dienā	
	N (86)	%	N (86)	%	N (86)	%
Kopā						
Pareiza	49	57,0	34	39,5	34	39,5
Par mazu	3	3,5	52	60,5	52	60,5
Par lielu	34	39,5	0	0	0	0

Ordinētās ampicilīna devas bērniem no 12 gadiem atspoguļotas 3.16. un 3.17. tabulā. Pārbaudot ar Hī kvadrāta testu pareizo un nepareizo devu attiecības, netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības ne ar BNFC ($p = 0,636$), ne ražotāju un Lexi ($p = 0,416$) ieteikumiem salīdzinātām devām 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā.

Ordinētās ampicilīna devas pacientiem no 12 gadu vecuma 2011.–2013. gadā

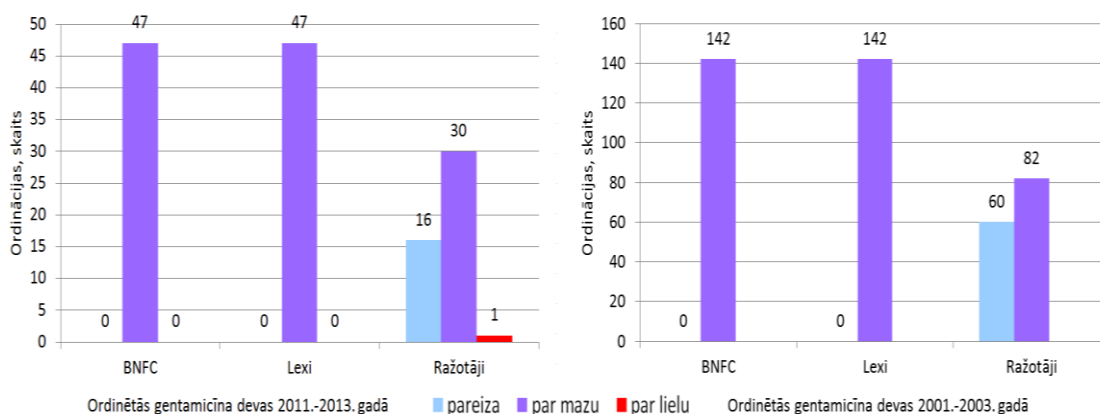
Informācijas avots	BNFC: 25 mg/kg (maksimāli 500 mg) katras 6 h		Lexi: 500 mg–3 g katras 6 h		Ražotāji 100–300 mg/kg/dienā	
	N (23)	%	N (23)	%	N (23)	%
Kopā						
Pareiza	0	0	23	100	23	100
Par mazu	0	0	0	0	0	0
Par lielu	23	100	0	0	0	0

Ordinētās ampicilīna devas pacientiem no 12 gadu vecuma 2001.–2003. gadā

Informācijas avots	BNFC: 25 mg/kg (maksimāli 500 mg) katras 6 h		Lexi: 500 mg–3 g katras 6 h		Ražotāji 100–300 mg/kg/dienā	
	N (94)	%	N (94)	%	N (94)	%
Kopā						
Pareiza	10	10,6	94	100	94	100
Par mazu	0	0	0	0	0	0
Par lielu	84	100	0	0	0	0

Gentamicīns

Gentamicīna devas netika rēķinātas 7 (4,7%) no 149 ordinācijām 2001.–2003. gadā, jo medicīniskajās kartēs nebija norādīts vai nu pacientu ķermeņa svars vai gentamicīna ievades biežums. 2011.–2013. gadā devas bija par mazu 30 (63,8%) ordinācijās saskaņā ar ražotāju ieteikumiem. 2001.–2003. gadā deva bija par mazu 82/142 (57,7%) ordinācijās saskaņā ar ražotāju ieteikumiem. Saskaņā ar BNFC un Lexi ieteikumiem devas visos gadījumos bija par mazu (3.44. attēls). Pārbaudot ar Hī kvadrāta testu, netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības pareizām un nepareizām devām ($p > 0,05$) saskaņā ar ražotāju ieteikumiem 2011.–2013. un 2001.–2003. gadā.



3.44. att. Gentamicīna devu atbilstība slimnīcas, Lexi un ražotāju ieteikumiem 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā

Ordinētās gentamicīna devas divās vecuma grupās atspoguļotas 3.18.–3.21. tabulā. Saskaņā ar BNFC un Lexi ieteikumiem devas visos gadījumos bija par mazu, savukārt saskaņā ar ražotāju ieteikumiem devas visbiežāk arī bija par mazu, izņemot bērniem līdz 12 gadu vecumam 2001.–2003. gadā, kad devas bija pareizas 84,3% ordināciju.

3.18. tabula

Ordinētās gentamicīna devas pacientiem līdz 12 gadu vecumam 2011.–2013. gadā

Informācijas avots	BNFC/Lexi: 2,5 mg katras 8 h (7,5 mg/kg/dienā)		Ražotāji: 3–6 mg/kg/dienā	
	N (30)	%	N (30)	%
Kopā				
Pareiza	0	0	13	43,3
Par mazu	30	100	16	53,4
Par lielu	0	0	1	3,3

3.19. tabula

Ordinētās gentamicīna devas pacientiem līdz 12 gadu vecumam 2001.–2003. gadā

Informācijas avots	BNFC/Lexi: 2,5 mg katras 8 h (7,5 mg/kg/dienā)		Ražotāji: 3–6 mg/kg/dienā	
	N (70)	%	N (70)	%
Kopā				
Pareiza	0	0	59	84,3
Par mazu	70	100	11	15,7
Par lielu	0	0	0	0

3.20. tabula

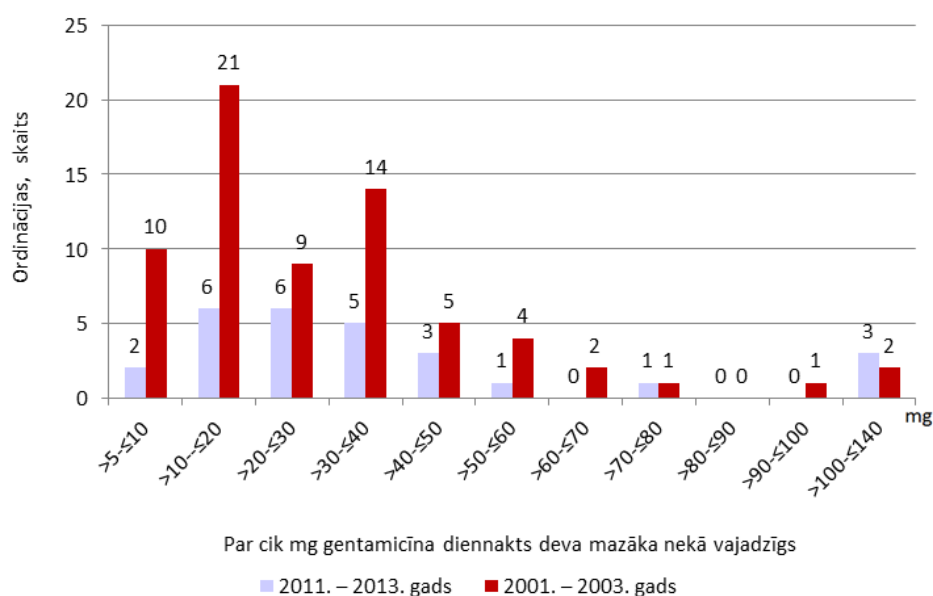
Ordinētās gentamicīna devas pacientiem no 12 gadu vecuma 2011.–2013. gadā

Informācijas avots	BNFC: 2 mg katras 8 h jeb 6 mg/kg/dienā		Lexi: 2-2,5 mg katras 8 h jeb 5–7,5 mg/kg/dienā		Ražotāji: 3–6 mg/kg/dienā	
	N (17)	%	N (17)	%	N (17)	%
Kopā						
Pareiza	0	0	0	0	3	17,6
Par mazu	17	100	17	100	14	82,4
Par lielu	0	0	0	0	0	0

Ordinētās gentamicīna devas pacientiem no 12 gadu vecuma 2001.–2003. gadā

Informācijas avots	BNFC: 2 mg katras 8 h jeb 6 mg/kg/dienā		Lexi: 2-2,5 mg katras 8 h jeb 5–7,5 mg/kg/dienā		Ražotāji: 3–6 mg/kg/dienā	
	N (72)	%	N (72)	%	N (72)	%
Kopā						
Pareiza	0	0	0	0	1	1,4
Par mazu	72	100	72	100	71	98,6
Par lielu	0	0	0	0	0	0

Gentamicīna diennakts deva bija atšķirīgas atkarībā no ražotāju ieteikumiem diapazonā no aptuveni 5–133 mg (3.45. attēls).



3.45. att. Gentamicīna diennakts devu atšķirības: ordinētās un ražotāju ieteiktās 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā

2011.–2013. gadā vienam 15,9 gadus vecam pacientam ordinētā gentamicīna diennakts deva bija par 121 mg mazāka nekā nepieciešams (1,2 mg/kg/dienā), bet vienam 17,3 gadus vecam pacientam – par 98 mg (1,6 mg/kg/diennaktī). 2001.–2003. gadā vienam 11,2 gadus vecam pacientam diennakts deva bija par 94 mg mazāka nekā nepieciešams (1,4 mg/kg/diennaktī), vienai 14,6 pacientei ordinētā diennakts deva bija 0,8 mg/kg, bet vienam 17,3 gadus vecam pacientam – 1,1 mg/kg/diennaktī. 2001.–2003. gadā vienam 17,3 gadus vecam pacientam ar ķermeņa svaru 71 kg gentamicīns bija ordinēts 80 mg jeb ~1,1 mg/kg/diennaktī. 2011.–2013. gadā bija divi pacienti – 14,7 un 15,9 gadus veci, abiem ķermeņa svars 67 kg, un gentamicīns bija ordinēts 80 mg jeb ~1,2 mg/kg/diennaktī. 2011.–2013. gadā vienam 17,3 gadus vecam pacientam ar ķermeņa svaru ~100 kg un garumu 1,92 m, ķermeņa svars bija jāpārrēķina uz ideālo ķermeņa svaru, kas iznāca 85,9 kg.

Metronidazols

2011.–2013. gadā metronidazola devas bija pareizas 5 (27,8%) ordinācijās, par mazu – 12 (66,6%) un par lielu – 1 (5,6%) ordinācijā saskaņā gan ar BNFC, gan ražotāju (*Metronidazole B. Braun*, 2014) ieteikumiem. Visbiežāk devas bija par mazu bērniem līdz 12 gadiem (20. un 21. tabula). 2001.–2003. gadā metronidazola devas bija pareizas 12 (57,1%) ordinācijās un par mazu – 9 (42,9%) ordinācijās saskaņā gan ar BNFC, gan ražotāju (*Metronidazole B. Braun*, 2014) ieteikumiem. 2001.–2003. gadā devas arī visbiežāk bija par mazu bērniem līdz 12 gadiem (3.23. tabula). Pārbaudot ar Hī kvadrāta testu pareizo un nepareizo devu attiecības, netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības ne ar BNFC, ne ražotāju ($p = 0,065$) ieteikumiem salīdzinātām devām 2011.–2013. un 2001.–2003. gadā.

3.22. tabula

Ordinētās metronidazola devas pacientiem 2011.–2013. gadā

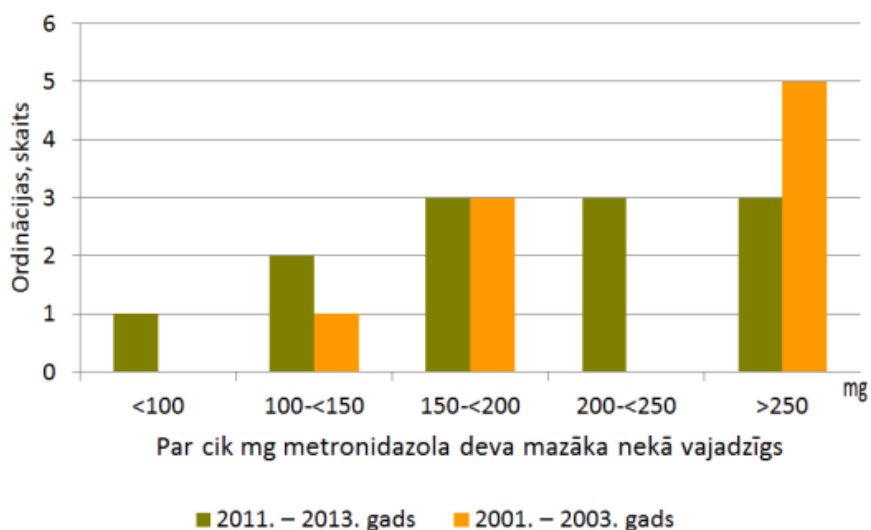
Vecums	< 12 gadiem		> 12 gadiem	
	BNFC: 30 mg/kg (maksimāli 500 mg); Ražotāji: 20–30 mg/kg		BNFC / Ražotāji: 500 mg	
Informācijas avots	N (13)	%	N (5)	%
Kopā	N (13)	%	N (5)	%
Pareiza	2	15,4	3	60,0
Par mazu	11	84,6	1	20,0
Par lielu	0	0	1	20,0

3.23. tabula

Ordinētās metronidazola devas pacientiem 2001.–2003. gadā

Vecums	< 12 gadiem		> 12 gadiem	
	BNFC: 30 mg/kg (maksimāli 500 mg); Ražotāji: 20–30 mg/kg		BNFC / Ražotāji: 500 mg	
Informācijas avots	N (10)	%	N (11)	%
Kopā	N (10)	%	N (11)	%
Pareiza	2	20,0	10	90,9
Par mazu	8	80,0	1	9,1
Par lielu	0	0	0	0

Metronidazola reizes devu atšķirības no ražotāju ieteiktā bija robežās no 90–400 mg (3.46. attēls).



3.46. att. **Metronidazola reizes devu atšķirības: ordinētās un ražotāju ieteiktās 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā**

Cefuroksīms

2011.–2013. gadā cefuroksīma devas bija pareizas 3 (21,4%) ordinācijās, bet par mazu – 11 (78,6%) ordinācijās saskaņā ar ražotāju ieteikumiem (*Axetine* (2011) un *Cefuroxime MIP* (2013)). Pacienti līdz 12 gadiem devas bija pareizas 3 (50%) ordinācijās un par mazu – 3 (50%) ordinācijās, bet pacientiem no 12 gadiem tās bija visos 8 gadījumos par mazu. Saskaņā ar BNFC un Lexi ieteikumiem devas bija par mazu visos 14 gadījumos (6 ordinācijās pacientiem līdz 12 gadiem un 8 ordinācijās pacientiem no 12 gadiem). Devas nebija par lielu nevienā ordinācijā. Cefuroksīms nebija lietots profilaksei 2001.–2003. gadā.

Ceftriaksons

2011.–2013. gadā ceftriaksona devas bija pareizas 17 (89,5%) ordinācijās, bet par mazu – 2 (12,5%) ordinācijās saskaņā ar ražotāju ieteikumiem. Pacienti līdz 12 gadiem devas bija pareizas 11 (84,6%) ordinācijās, bet par mazu – 2 (15,4%) ordinācijās. Pacienti no 12 gadiem tās bija pareizas visās – 6 ordinācijās. Saskaņā ar BNFC un Lexi ieteikumiem devas bija pareizas 10 (52,6%) ordinācijās, bet par mazu – 9 (47,4%) ordinācijās. Pacienti līdz 12 gadiem devas bija pareizas 5 (38,5%) ordinācijās, bet par mazu – 8 (61,5%) ordinācijās. Savukārt pacientiem no 12 gadiem tās bija pareizas 5 (83,3%) ordinācijās, bet par mazu – 1 (16,7%) ordinācijā. Devas nebija par lielu nevienā ordinācijā. 2001.–2003. gadā devas bija pareizas 6 (85,7%) ordinācijās, bet par mazu – 1 (14,3%) ordinācijā saskaņā ar ražotāju ieteikumiem. Pacienti līdz 12 gadiem devas bija pareizas 2 (66,7%) ordinācijās, bet par mazu – 1 (33,3%) ordinācijā. Pacienti no 12 gadiem tās bija pareizas visās – 4 ordinācijās gan saskaņā ar ražotāju ieteikumiem, gan BNFC un Lexi ieteikumiem. Saskaņā ar

BNFC un Lexi ieteikumiem devas bija pareizas 5 (71,4%) ordinācijās, bet par mazu – 2 (28,6%) ordinācijās. Pacienti līdz 12 gadiem devas bija pareizas 1 (33,3%) ordinācijā, bet par mazu – 2 (66,7%) ordinācijās.

Cefazolīns

2011.–2013. gadā cefazolīna devas bija pareizas 4 (80%) ordinācijās saskaņā ar ražotāju un Lexi ieteikumiem, bet par mazu – 1 (20,0%) ordinācijā. Pacienti līdz 12 gadiem devas bija pareizas 3 (75,0%) ordinācijās, bet par mazu – 1 (25,0%) ordinācijā. Pacienti no 12 gadiem cefazolīns bija ordinēts vienu reizi, un deva bija pareiza. Saskaņā ar slimnīcas Rekomendācijām devas bija pareizas 2 (40,0%) ordinācijās, par mazu arī 2 (40,0%) ordinācijās, bet par lielu – 1 (20,0%) ordinācijā. Pacienti līdz 12 gadiem devas bija pareizas 1 (25,0%) ordinācijā, par mazu 2 (50,0%) ordinācijās un par lielu – 1 (25,0%) ordinācijā. 2001.–2003. gadā cefazolīna deva netika rēķināta vienam pacientam, kuram nebija norādīts ķermeņa svars. Cefazolīna deva bija pareiza 7 (31,8%) ordinācijās, par mazu – 6 (27,3%), bet par lielu – 9 (40,9%) ordinācijās saskaņā ar slimnīcas Rekomendācijām. Pacienti līdz 12 gadiem devas bija pareizas 2 (16,7%), par mazu – 4 (33,3%), bet par lielu – 6 (50%) ordinācijās. Pacienti no 12 gadiem devas bija pareizas 5 (50%) ordinācijās, par mazu – 2 (20%), par lielu – 3 (30%) ordinācijās. Saskaņā ar BNFC devas bija pareizas 16 (72,7%), par mazu – 6 (27,3%) ordinācijās. Saskaņā ar Lexi ieteikumiem devas bija pareizas 15 (68,2%) ordinācijās, par mazu – 6 (27,3%), par lielu – 1 (4,5%) ordinācijā. Pacienti līdz 12 gadiem devas bija pareizas 8 (66,7%) ordinācijās, bet par mazu – 4 (33,3%) ordinācijās saskaņā gan ar BNFC, gan Lexi ieteikumiem. Pacienti no 12 gadiem devas bija pareizas 7 (70,0%) ordinācijās, par mazu – 2 (20,0%), par lielu – 1 (10,0%) ordinācijā pēc BNFC ieteikumiem. Savukārt saskaņā ar Lexi ieteikumiem tās bija pareizas 8 (80,0%) ordinācijās, bet par mazu 2 (20,0%) ordinācijās.

3.4.3. Antibiotiku nekondicionāla lietošana

Lietošana neatbilstoši vecuma grupai paredzētai indikācijai

2011.–2013. gadā AB bija ordinētas, neatbilstoši vecumam paredzētai indikācijai 131/164 (analizēto ampicilīna, gentamicīna, metronidazola, ceftriaksona, cefuroksīma un cefazolīna ordināciju kopskaits) (79,9%) reizi, bet 2001.–2003. gadā – 337/372 (90,6%) reizes.

Atsevišķu AB analīze

Ampicilīns

Visi lietošanas gadījumi: 61 2011.–2013. gadā un 180 2001.–2003. gadā bija uzskatāmi par lietošanu neatbilstoši indikācijai saskaņā ar *Pamecil* (2008), ne *Pan-Ampicillin* (2010), zāļu aprakstiem, kā arī BNFC (2013) un Lexi (*Taketomo*, 2011).

Gentamicīns

Saskaņā ar *Gentamicin Sopharma* (2014) zāļu aprakstu lietošana neatbilstoši indikācijai bija 47 reizes 2011.–2013. gadā un 142 reizes 2001.–2003. gadā.

Metronidazols

Metronidazola gadījumā tā lietošana bija uzskatāma par atbilstošu indikācijai un vecuma grupai visos gadījumos: 18 reizes 2011.–2013. gadā un 21 reize 2001.–2003. gadā.

Cefazolīns

2011.–2013. gadā ordinēšana, neatbilstoši vecuma grupai, bija 4 (80,0%) reizes, bet 2001.–2003. gadā – 12 (54,5%) saskaņā ar *Cefazolin-IPP* (2014) zāļu aprakstu, kur tā lietošana ķirurģiskai profilaksei paredzēta bērniem no 12 gadiem un ar ķermeņa svaru no 40 kg).

Cefuroksīms

Saskaņā ar *Cefuroxime MIP* zāļu aprakstu lietošana, neatbilstoši vecuma grupai, bija 6 (42,9%) gadījumos 2011.–2013. gadā, jo ražotājs minējis zāļu lietošanu bērniem ar ķermeņa svaru no 40 kg. 2001.–2003. gadā cefuroksīmu nelietoja ķirurģiskai profilaksei.

Ceftriaksons

2011.–2013. gadā ceftriaksonu lietoja ķirurģiskai profilaksei neatbilstoši vecuma grupai 13 (68,4%) reizes, bet 2001.–2003. gadā – 3 (42,9%) reizes.

Ražotāju ieteikumiem neatbilstošas devas

Devu atbilstība ražotāju ieteikumiem tika analizētas ampicilīnam, gentamicīnam un metronidazolam. AB devas bija ordinētas, neatbilstoši ražotāju ieteikumiem 65/126 (51,6%) reizes 2011.–2013. gadā un 143/343 (41,7%) reizes 2001.–2003. gadā. Lai varētu veikt detalizētāku analīzi, pacienti tika sadalīti sekojošās vecuma grupās: līdz 2 gadiem, no 2–5 gadiem, no 5–12 gadiem, no 12–18 gadiem. Gan 2011.–2013. gadā, gan 2001.–2003. gadā lielākais pacientu skaits ar ražotāju ieteikumiem neatbilstošām devām bija bērniem no 5–12 gadiem: 25/65 (38,5%) un 87/143 (60,8%).

Ampicilīns

2011.–2013. gadā ražotāju ieteikumiem neatbilstošas devas bija ordinētas 21 (34,4%) reizi – visos gadījumos bērniem no 5–12 gadiem, bet 2001.–2003. gadā – 52 (28,9%) reizes. 2001.–2003. gadā vecuma grupā no 2–5 gadiem nepareizas devas bija 3 (5,8%) ordinācijās, bet no 5–12 gadiem – 49 (94,2%) ordinācijās. Vecuma grupās līdz 2 gadiem un no 12–18 gadiem nebija nepareizas devu ordinācijas.

Gentamicīns

2011.–2013. gadā ražotāju ieteikumiem neatbilstošas devas bija ordinētas 31 (66,0%) reizi, 2001.–2003. gadā – 82 (57,7%) reizes. 2011.–2013. gadā vecuma grupā no 2–5 gadiem nepareizas devas bija 1 (3,2%) ordinācijā, no 5–12 gadiem – 16 (51,6%) un no 12–18 gadiem – 14 (45,2%) ordinācijās. 2001.–2003. gadā nepareizas devas bija 4 (4,9%) ordinācijās vecuma grupā no 2–5 gadiem, 31 (37,8%) – no 5–12 gadiem un 47 (57,3%) ordinācijās no 12–18 gadiem. Vecuma grupā līdz 2 gadiem nebija nepareizas devu ordinācijas.

Metronidazols

2011.–2013. gadā ražotāju ieteikumiem neatbilstošas devas bija ordinētas 13 (72,2%) reizes, 2001.–2003. gadā – 9 (42,9%) reizes. 2011.–2013. gadā vecuma grupā no 2–5 gadiem nepareizas devas bija 2 (15,4%) ordinācijās, no 5–12 gadiem – 9 (69,2%) un no 12–18 gadiem – 2 (15,4%) ordinācijās. 2001.–2003. gadā vecuma grupā no 2–5 gadiem nepareizas devas bija 1 (11,1%) ordinācijā, no 5–12 gadiem – 7 (77,8%) ordinācijā un no 12–18 gadiem – 1 (11,1%) ordinācijā. Vecuma grupā līdz 2 gadiem nebija nepareizas devu ordinācijas.

3.5. Mezenādenīts: pacientu raksturojums un antibiotiku lietošanas analīze

3.5.1. Pacientu raksturojums un veiktās ārstēšanas analīze

Laika posmā no 2011. gada 1. janvāra līdz 2013. gada 31. decembrim slimnīcā stacionējā 181 pacientu ar diagnozi mezenādenīts (1880), bet no 2001. gada 1. janvāra līdz 2003. gada 31. decembrim – 399 pacientus. Pacientu raksturojums pa vecuma grupām atspoguļots 3.24. tabulā.

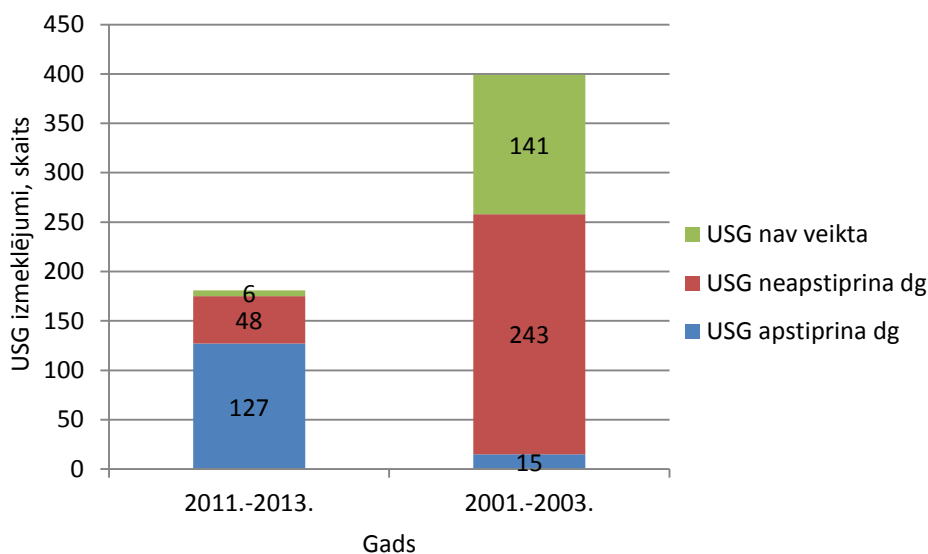
3.24. tabula

Pacientu ar mezenādenīta diagnozi raksturojums 2001.–2003. un 2011.–2013. gadā

Gads	2011.–2013.			2001.–2003.		
Pacienti	N (%) [95% TI]			N (%) [95% TI]		
Zēni	87 (48,1) [40,8–55,4]			192 (48,1) [43,2–53,0]		
Meitenes	94 (51,9) [44,6–59,2]			207 (51,9) [47,0–56,8]		
Vidējais vecums (gadi ± SD)	10,4 ± 4,3			11,0 ± 4,3		
Mediānais vecums (gadi)	10,5			11,8		
Minimāli (gadi)	0,7			1,3		
Maksimāli (gadi)	17,6			17,7		
Amplitūda (gadi)	16,9			16,4		
Asimetrijas koeficients A	–0,157			–0,532		
Ekscesa koeficients E	–0,723			–0,582		
Vecuma moda (gadi)	11,1			12,3		
Vidējais stacionēšanas ilgums (dienas)	3,4			2,9		
Vecuma grupas	Kopā N (%)	Meitenes N (%)	Zēni N (%)	Kopā N (%)	Meitenes N (%)	Zēni N (%)
0 – < 1 mēnesim	0	0	0	0	0	0
≥ 1 mēneša – < 1 gadam	2 (1,1)	1 (0,6)	1 (0,6)	1 (0,3)	1 (0,3)	0
≥ 1 – < 5 gadiem	24 (13,3)	14 (7,7)	10 (5,5)	42 (10,5)	24 (6,0)	18 (4,5)
≥ 5 – < 12 gadiem	90 (49,7)	51 (28,2)	39 (21,5)	171 (42,9)	81 (20,3)	90 (22,5)
≥ 12 – < 18 gadiem	65 (35,9)	28 (15,5)	37 (20,4)	185 (46,3)	101 (25,3)	84 (21,1)

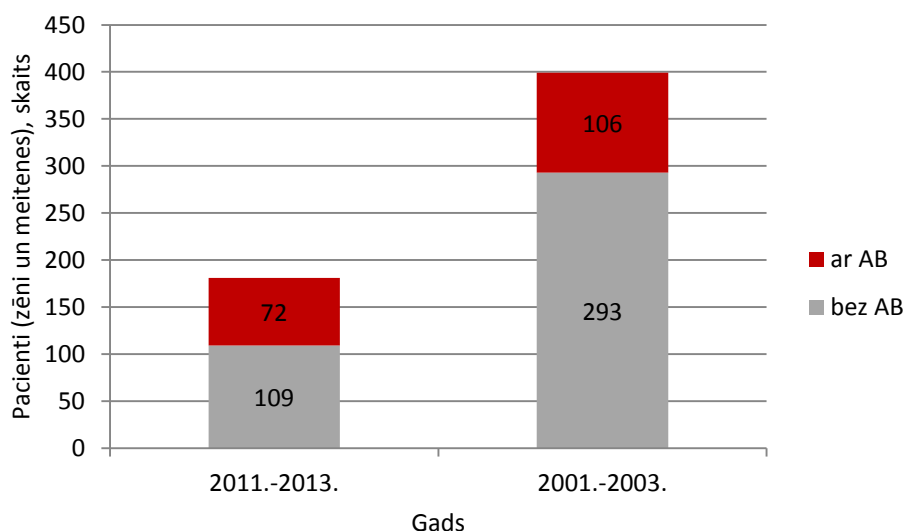
USG diagnozi apstiprināja 70,2% pacientiem 2011.–2013. gadā un 3,8% 2001.–2003. gadā, USG diagnozi neapstiprināja 26,5% pacientiem 2011.–2013. gadā un 60,9% 2001.–

2003. gadā, bet izmeklējums netika veikts 3,3% pacientiem 2011.–2013. gadā un 35,3% pacientiem 2001.–2003. gadā (3.47.attēls).



3.47. att. USG izmeklējumi 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā

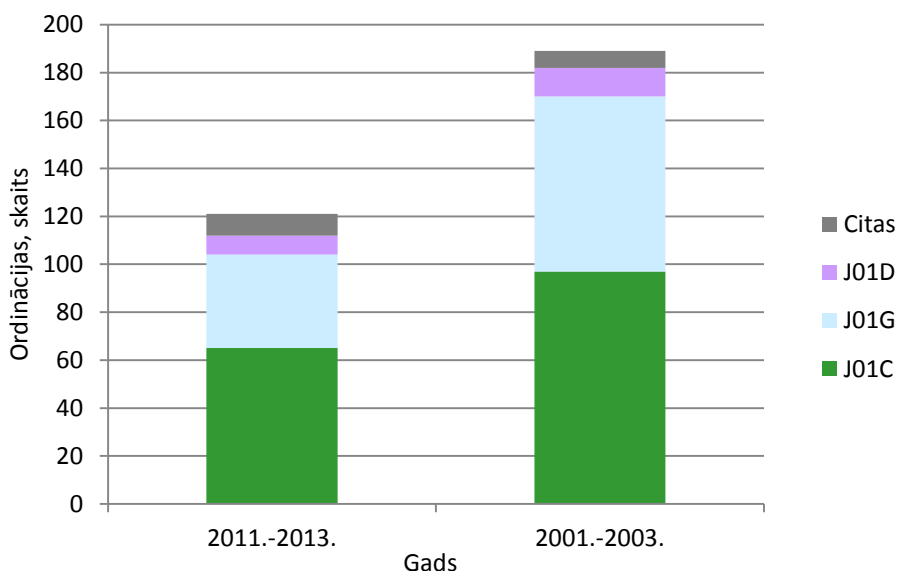
2011.–2013. gadā AB saņēma 39,8% pacientu: 40 (55,6%; TI 44,1–67,1) zēni un 32 (44,4%; TI 32,9–55,9) meitenes, bet 2001.–2003. gadā – 26,6% pacientu: 54 (50,9%; TI 41,4–60,4) zēni un 52 (49,1%; TI 39,6–58,6) meitenes (3.48. attēls).



3.48. att. AB saņemošo un nesaņemošo pacientu skaits 2001.–2003. gadā un 2011.–2013. gadā

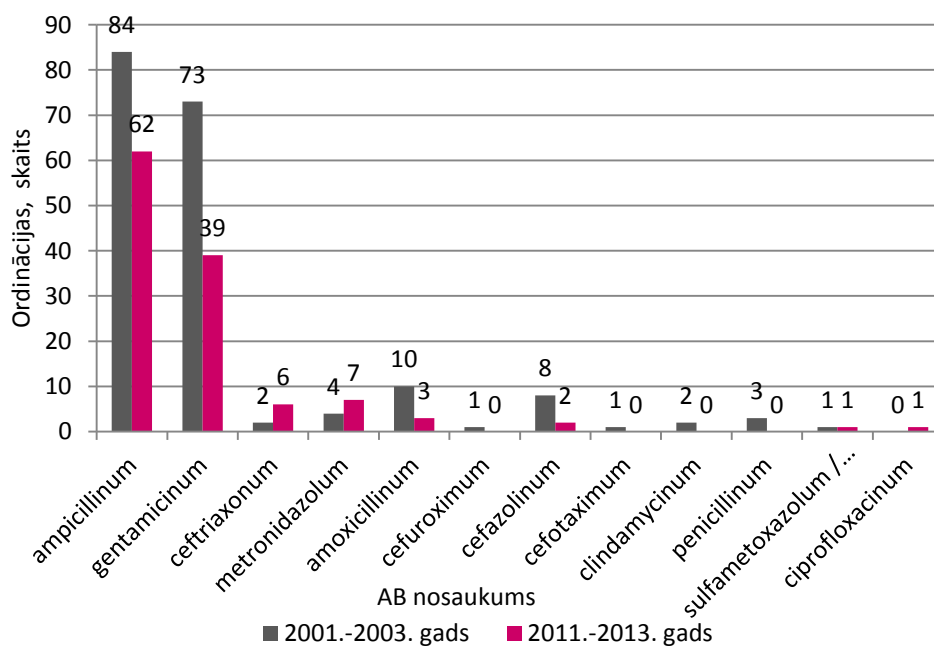
2011.–2013. gadā AB vidēji lietoja 2,9 dienas, bet 2001.–2003. gadā – 2,3 dienas. Ar Hī kvadrāta testu pārbaudot, tika konstatēts, ka nebija statistiskas atšķirības starp AB

saņemošiem zēniem un meitenēm ne 2011.–2013. gadā ($p > 0,05$), ne 2001.–2003. gadā ($p > 0,05$). Mezadenītu ārstēšanai visvairāk izmantoja β laktāma grupas AB, penicilīnus (J01C): 53,7% 2011.–2013. gadā un 51,3% 2001.–2003. gadā un aminoglikozīdus (J01G): 32,2% 2011.–2013. gadā un 38,6% 2001.–2003. gadā (3.49. attēls).



3.49. att. Mezadenītu ārstēšanai izmantotās AB grupas 2001.–2003. gadā un 2011.–2013. gadā

No penicilīniem visvairāk lietoja plaša darbības spektra penicilīnus (J01CA): 65/121 (53,7%) ordinācijas 2011.–2013. gadā un 94/189 (49,7%) ordinācijas 2001.–2003. gadā. Aminoglikozīdu grupā visbiežāk lietoja citus aminoglikozīdus (J01GB): 39 (32,1%) ordinācijas 2011.–2013. gadā un 73 (38,6%) ordinācijas 2001.–2003. gadā. Cefalosporīnu grupas AB izmantoja minimāli: 8 (6,6%) ordinācijas 2011.–2013. gadā un 12 (6,3%) ordinācijas 2001.–2003. gadā. 2011.–2013. gadā 6 (75,0%) gadījumos tie bija 3. paaudzes cefalosporīni, bet 2001.–2003. gadā 8 (66,7%) gadījumos ordinēja 1. paaudzes cefalosporīnus. 2011.–2013. gadā lietoja 8 AB, bet 2001.–2003. gadā – 11 dažādas AB (3.50. attēls).



3.50. att. 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā mezadenītu ārstēšanā lietotās AB

Biežāk lietotās AB gan 2011.–2013. gadā, gan 2001.–2003. gadā bija ampicilīns un gentamicīns (3.25. tabula).

3.25. tabula

Mezadenītu ārstēšanai lietotās AB 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā

Gads	2011.–2013.		2001.–2003.	
	Mono N (%)	Kombinācijā N (%)	Mono N (%)	Kombinācijā N (%)
Kopā (ordinācijas)	121		189	
Nosaukums				
Ampicilīns	21 (17,4)	41 (33,9)	13 (6,9)	71 (37,6)
Gentamicīns	0	39 (32,2)	0	73 (38,6)
Ceftriaksons	2 (1,7)	4 (3,3)	0	2 (1,1)
Metronidazols	0	7 (5,8)	1 (0,5)	3 (1,6)
Amoksicilīns	2 (1,7)	1 (0,8)	10 (5,3)	0
Cefuroksīms	0	0	1 (0,5)	0
Cefazolīns	2 (1,7)	0	4 (2,1)	4 (2,1)
Sulfametoksazols / trimetoprimis	1 (0,8)	0	0	1 (0,5)
Klindamicīns	0	0	1 (0,5)	1 (0,5)
Penicilīns G	0	0	3 (1,6)	0
Cefotaksīms	0	0	0	1 (0,5)
Ciprofloksacīns	1 (0,8)	0	0	0

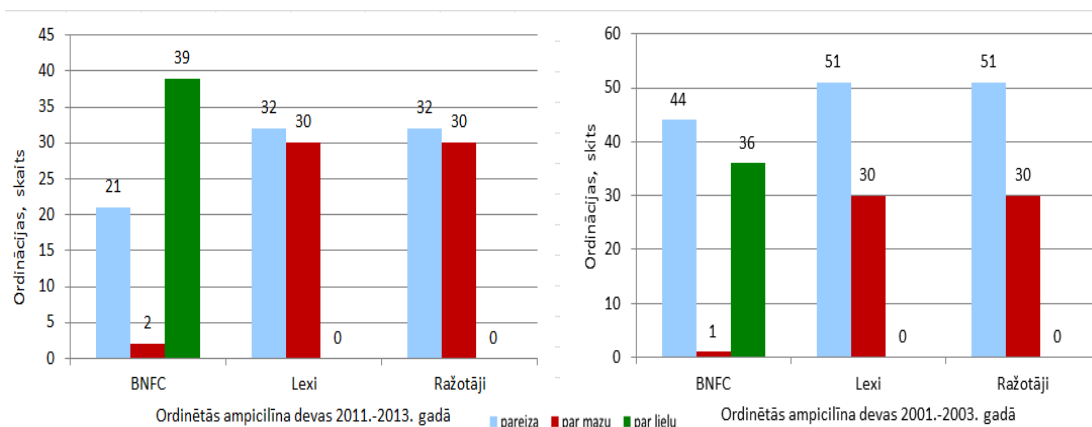
Pamatojums AB lietošanai nebija norādīts 22/72 (30,6%) pacientu vēsturēs 2011.–2013. gadā un 79/106 (74,5%) vēsturēs 2001.–2003. gadā.

3.5.2. Mezadenīta ārstēšanā biežāk lietoto antibiotiku devu analīze

Devas tika analizētas ampicilīnam un gentamicīnam.

Ampicilīns

2011.–2013. gadā devas bija pareizas 33,9% ordināciju, par mazu – 3,2% un par lielu – 62,9% ordināciju saskaņā ar BNFC. Devas bija pareizas 51,6% ordināciju un par mazu – 48,4% ordināciju saskaņā ar Lexi un ražotāju ieteikumiem. 2001.–2003. gadā devas netika rēķinātas 2 pacientiem, kuriem nebija norādīts ķermeņa svars. 2001.–2003. gadā devas bija pareizas 54,3% ordināciju, par mazu – 1,2% un par lielu – 44,4% ordināciju saskaņā ar BNFC. Devas bija pareizas 63,0% ordināciju un par mazu 37% ordināciju saskaņā ar Lexi un ražotāju ieteikumiem (3.51. attēls).



3.51. att. Ampicilīna devu atbilstība BNFC, Lexi un ražotāju ieteikumiem 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā

Devas visbiežāk bija nepareizas bērniem līdz 12 gadiem: 81,1% ordināciju 2011.–2013. gadā un 60,0% 2001.–2003. gadā saskaņā ar Lexi un ražotāju ieteikumiem (3.26. un 3.27. tabula).

3.26. tabula

Ordinētās ampicilīna devas pacientiem līdz 12 gadu vecumam 2011.–2013. gadā

Informācijas avots	BNFC: 25 mg/kg (maksimāli 500 mg) katras 6 h		Lexi: 100–200 mg/kg/dienā, sadalot katras 6 h		Ražotāji: 100–300 mg/kg/dienā	
	N (37)	%	N (37)	%	N (37)	%
Kopā						
Pareiza	20	54,1	7	18,9	7	18,9
Par mazu	2	5,4	30	81,1	30	81,1
Par lielu	15	40,5	0	0,0	0	0

Ordinētās ampicilīna devas pacientiem līdz 12 gadu vecumam 2001.–2003. gadā

Informācijas avots	BNFC: 25 mg/kg (maksimāli 500 mg) katras 6 h		Lexi: 100–200 mg/kg/dienā, sadalot katras 6 h		Ražotāji: 100–300 mg/kg/dienā	
	N (50)	%	N (50)	%	N (50)	%
Kopā						
Pareiza	38	76,0	20	40,0	20	40,0
Par mazu	1	2,0	30	60,0	30	60,0
Par lielu	11	22,0	0	0,0	0	0

Saskaņā ar BNFC devas visbiežāk bija nepareizas bērniem no 12 gadiem: 96,0% ordināciju 2011.–2013. gadā un 80,6% 2001.–2003. gadā. (3.28. un 3.29. tabula).

Ordinētās ampicilīna devas pacientiem no 12 gadu vecuma 2011.–2013. gadā

Informācijas avots	BNFC: 25 mg/kg (maksimāli 500 mg) katras 6 h		Lexi: 500 mg–3 g katras 6 h		Ražotāji: 100–300 mg/kg/dienā	
	N (25)	%	N (25)	%	N (25)	%
Kopā						
Pareiza	1	4,0	25	100	25	100
Par mazu	0	0	0	0	0	0
Par lielu	24	96,0	0	0	0	0

Ordinētās ampicilīna devas pacientiem no 12 gadu vecuma 2001.–2003. gadā

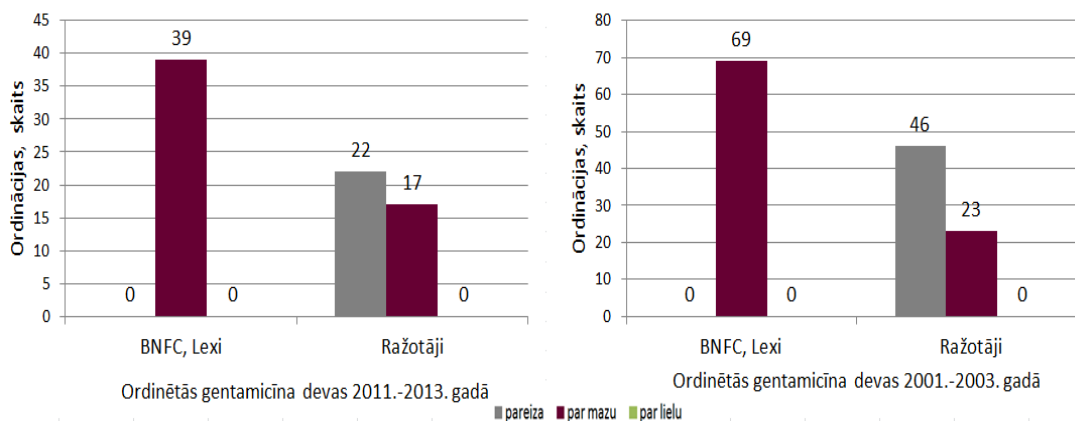
Informācijas avots	BNFC: 25 mg/kg (maksimāli 500 mg) katras 6 h		Lexi: 500 mg–3 g katras 6 h		Ražotāji: 100–300 mg/kg/dienā	
	N (31)	%	N (31)	%	N (31)	%
Kopā						
Pareiza	6	19,4	31	100	31	100
Par mazu	0	0	0	0	0	0
Par lielu	25	80,6	0	0	0	0

Pārbaudot ar Hī kvadrāta testu pareizo un nepareizo devu attiecības, tika konstatētas statistiski ticamas atšķirības BNFC ($p < 0,05$), bet netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības ražotāju, kā arī Lexi ($p > 0,05$) ieteikumiem salīdzinātām devām 2011.–2013. un 2001.–2003. gadā.

Gentamicīns

2011.–2013. gadā devas bija pareizas 56,4% ordināciju, bet par mazu – 43,6% ordināciju saskaņā ar ražotāju ieteikumiem. Devas bija par mazu visās 39 ordinācijās saskaņā ar BNFC un Lexi ieteikumiem. 2001.–2003. gadā devas netika rēķinātas 4 pacientiem, kuram nebija norādīts ķermeņa svars. Devas bija pareizas 66,7% ordināciju, bet par mazu – 33,3%

ordināciju saskaņā ar ražotāju ieteikumiem. Saskaņā ar BNFC un Lexi ieteikumiem devas bija visās 69 ordinācijās par mazu (3.52. attēls).



3.52. att. Gentamicīna devu atbilstība BNFC, Lexi un ražotāju ieteikumiem 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā

Devas visbiežāk bija pareizas bērniem līdz 12 gadiem saskaņā ar ražotāju ieteikumiem (3.30. un 3.31. tabula).

3.30. tabula

Ordinētās gentamicīna devas pacientiem līdz 12 gadu vecumam 2011.–2013. gadā

Informācijas avots	BNFC/Lexi: 2,5 mg katras 8 h		Ražotāji: 3–6 mg/kg/dienā	
	N (20)	%	N (20)	%
Kopā	N (20)	%	N (20)	%
Pareiza	0	0	18	90
Par mazu	20	100	2	10
Par lielu	0	0	0	0

3.31. tabula

Ordinētās gentamicīna devas pacientiem līdz 12 gadu vecumam 2001.–2003. gadā

Informācijas avots	BNFC/Lexi: 2,5 mg katras 8 h		Ražotāji: 3–6 mg/kg/dienā	
	N (43)	%	N (43)	%
Kopā	N (43)	%	N (43)	%
Pareiza	0	0	29	67,4
Par mazu	43	100	14	32,6
Par lielu	0	0	0	0

Devas bija par mazu 78,9% ordināciju bērniem no 12 gadu vecuma 2011.–2013. gadā un 34,6% ordināciju – 2001.–2003. gadā (3.32. un 3.33. tabula).

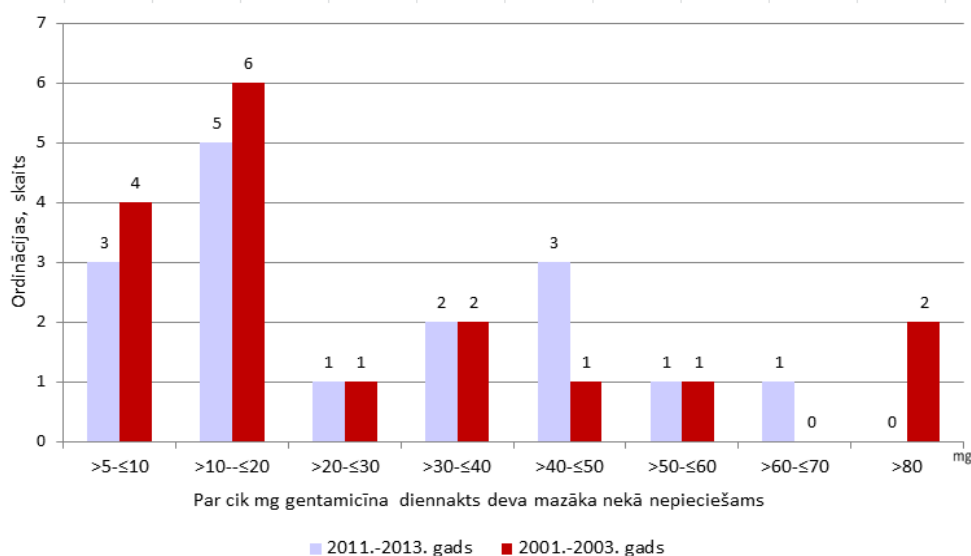
Ordinētās gentamīna devas pacientiem no 12 gadu vecuma 2011.–2013. gadā

Informācijas avots	BNFC: 2 mg katras 8 h		Lexi: 2–2,5 mg katras 8 h jeb 5–7,5 mg/kg/deva		Ražotāji: 3–6 mg/kg/dienā	
	N (19)	%	N (19)	%	N (19)	%
Kopā						
Pareiza	0	0	0	0	4	21,1
Par mazu	19	100	19	100	15	78,9
Par lielu	0	0	0	0	0	0

Ordinētās gentamīna devas pacientiem no 12 gadu vecuma 2001.–2003. gadā

Informācijas avots	BNFC: 2 mg katras 8 h		Lexi: 2–2,5 mg katras 8 h jeb 5–7,5 mg/kg/deva		Ražotāji: 3–6 mg/kg/dienā	
	N (26)	%	N (26)	%	N (26)	%
Kopā						
Pareiza	0	0	0	0	17	65,4
Par mazu	26	100	26	100	9	34,6
Par lielu	0	0	0	0	0	0

Pārbaudot ar Hī kvadrāta testu pareizo un nepareizo devu attiecības, netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības ($p = 0,289$) ražotāju ieteikumiem salīdzinātām devām 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā. 2011.–2013. gadā 2 pacientiem devu starpība – faktiskā un aprēķinātā, bija mazāka par 5 mg/kg/dienā, bet 2001.–2003. gadā – 6 pacientiem. Sešpadsmit pacientiem 2011.–2013. gadā un 17 pacientiem 2001.–2003. gadā devu starpība bija lielāka par 5 mg/kg/dienā (3.53. attēls).



3.53. att. Gentamicīna devu atšķirības: ordinētās un ražotāju ieteiktās 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā

2001.–2003. gadā vienam 13,8 gadus vecam pacientam dienas deva nozīmēta par 80 mg mazāka nekā nepieciešams – 2 mg/kg/dienā (rēķinot ražotāju ieteikto mazāko dienas devu – 3 mg/kg), lai gan devai būtu jābūt no 3–6 mg/kg/dienā saskaņā ar ražotāju ieteikumiem. Vienai 15,4 gadus vecai pacientei gentamicīna dienas deva bija par 104 mg mazāka nekā nepieciešams – 1,8 mg/kg/dienā (rēķinot ražotāju ieteikto mazāko dienas devu – 3 mg/kg).

3.5.3. Antibiotiku nekondicionāla lietošana

Ražotāju ieteikumiem neatbilstošas devas

Devu atbilstību ražotāju ieteikumiem tika analizētas ampicilīnam un gentamicīnam.

Ampicilīns

2011.–2013. gadā ražotāju ieteikumiem neatbilstošas devas bija ordinētas 30 (48,4%) gadījumos, bet 2001.–2003. gadā – 30 (37,0%) ordinācijās. 2011.–2013. gadā ražotāju ieteikumiem neatbilstošas devas bija ordinētas 5 (16,7%) gadījumos bērniem no 2–5 gadiem un 25 (83,3%) gadījumos – no 5-12 gadiem. 2001.–2003. gadā vecuma grupā no 2–5 gadiem nepareizas devas bija 2 (6,7%) ordinācijās, bet no 5–12 gadiem – 28 (93,3%) ordinācijās. Vecuma grupā no 12–18 gadiem nebija nepareizas devu ordinācijas. Savukārt vecuma grupā līdz 2 gadiem nebija pacientu, kuriem būtu ordinēts ampicilīns.

Gentamicīns

2011.–2013. gadā ražotāju ieteikumiem neatbilstošas devas bija ordinētas 17 (43,6%) reizes, 2001.–2003. gadā – 23 (33,3%) reizes. 2011.–2013. gadā vecuma grupā no 5-12 gadiem – 3 (17,6%) un no 12-18 gadiem – 14 (82,4%) ordinācijās. Nepareizas devas nebija ordinētas bērniem līdz 2 gadiem. 2001.–2003. gadā vecuma grupā līdz 2 gadiem nepareiza deva bija 1 (4,3%) pacientam, no 2–5 gadiem – 2 (8,7%), no 5–12 gadiem – 11 (47,8%) un no 12–18 gadiem – 9 (39,1%) pacientiem.

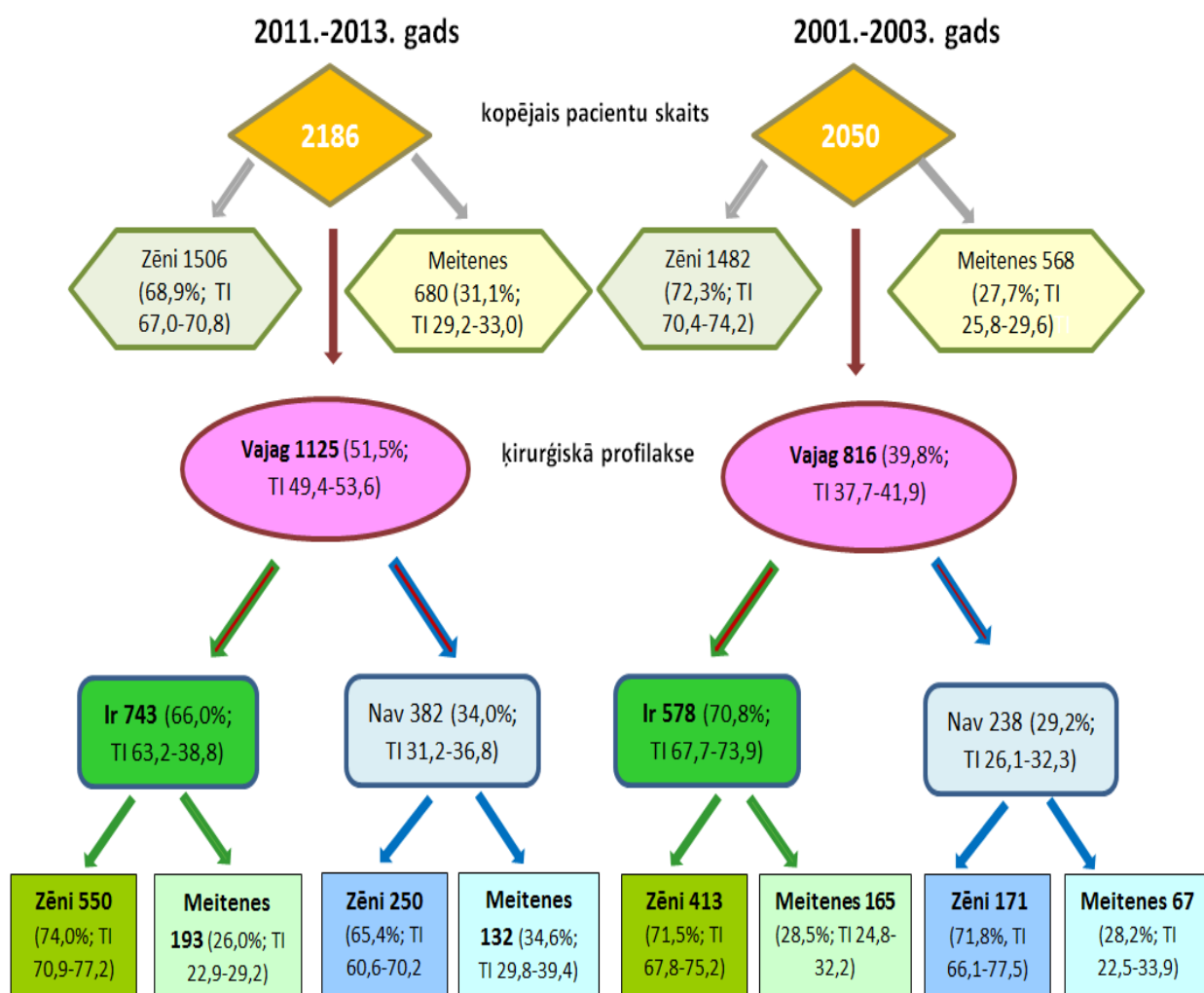
Ievades biežums

2011.–2013. gadā ražotāju ieteikumiem neatbilstošs ievades biežums – katras 8 stundas nevis katras 4–6 stundas ampicilīnam bija 15/62 (24,2%) reizes, bet 2001.–2003. gadā – 4/83 (4,8%) reizes un 1 (1,2%) reizi – katras 12 stundas. Gentamicīna ordinētais ievades biežums visiem pacientiem bija katras 12 stundas, kas ir saskaņā ar ražotāju ieteikumiem.

3.6. Augšējo un apakšējo ekstremitāšu lūzumi: pacientu raksturojums un antibiotiku lietošanas analīze

3.6.1. Pacientu, veikto operāciju raksturojums un ķirurģiskās profilakses analīze

Laika posmā no 2011. gada 1. janvāra līdz 2013. gada 31. decembrim slimnīcā tika stacionēti 2186 pacienti ar diagnožu kodiem S42, S52, S62, S72, S82 un S92, bet no 2001. gada 1. janvāra līdz 2003. gada 31. decembrim – 2050 pacienti. Abās pētījuma grupās (2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā) zēnu skaits bija vairāk nekā divas reizes lielāks nekā meiteņu. Detalizēts pacientu raksturojums atspoguļots 3.54. attēlā.



3.54. att. Pacientu raksturojums 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā

Gan 2011.–2013. gadā, gan 2001.–2003. gadā pacientu vidējais vecums bija līdzīgs, savukārt vidējais ārstēšanas ilgums bija lielāks 2001.–2003. gadā (3.34. tabula).

Pacientu raksturojums 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā

Pacientu raksturojums	2011.–2013. gads	2001.–2003. gads
Pacientu skaits (kopā)	2186	2050
Vidējais vecums (gadi ± SD)	9,9 (± 4,0)	10,8 (± 3,8)
Mediānais vecums (gadi)	10,1	11,4
Minimāli (gadi)	0,3	0,3
Maksimāli (gadi)	17,9	17,9
Amplitūda (gadi)	17,6	17,6
Asimetrijas koeficients A	-0,125	-0,472
Ekscesa koeficients E	-0,856	-0,423
Vecuma moda (gadi)	11,4	13,7
Pacientu skaits, kam veiktas atkārtotas operācijas vienā stacionēšanas reizē:	68	66
Zēni	48 (70,6) [59,8–81,4]	51 (77,3) [67,2–87,4]
Meitenes	20 (29,4) [18,6–40,2]	15 (22,7) [12,6–32,8]
Atkārtota stacionēšana pētījuma laikā:	39	60
Zēni	29 (74,4) [60,7–88,1]	46 (76,7) [66,0–87,4]
Meitenes	10 (25,6) [11,9–39,3]	14 (23,3) [12,6–34,0]
Vidējais stacionēšanas ilgums (dienas)	2,1	3,6

2011.–2013. gadā AB saņēma 751/2186 (34,4%; TI 32,4–36,4) pacients: 555/751 (73,9%; TI 70,8–77,0) zēni un 196 (26,1%; TI 23,0–29,2) meitenes. Astoņi pacienti no 751 (1,1%) saņēma AB, bet to lietošana tika uzsākta vienu līdz četras dienas pēc operācijas vai vienu dienu pirms operācijas, tāpēc šie gadījumi netika pieskaitīti ķirurģiskai profilaksei. Vienā no šiem 8 gadījumiem bija slēgta repozīcija bez fiksējošo materiālu ievietošanas un nebija norādīts AB lietošanas iemesls. Pieciem pacientiem veica 2 operācijas ar AB lietošanu vienā hospitalizācijas laikā, no kuriem vienam pacientam AB lietošana uzskatāma kā atsevišķas epizodes, jo starp operācijām bija vairākas dienas un AB netika lietotas. No ķirurģisko profilaksi nesaņēmušiem 382 pacientiem, 2 pacientiem bija 2 operācijas (slēgtas repozīcijas ar fiksējošo materiālu ievietošanu – Kiršnera stieplēm – vienā gadījumā un osteosintēze ar Kiršnera stiepli un Nensī stieni – otrā gadījumā) vienā stacionēšanas reizē, bez AB lietošanas. Vaļējas repozīcijas bija 39 (10,2%), un slēgtas repozīcijas ar fiksējošo materiālu ievietošanu – 345 (89,8%).

2001.–2003. gadā AB saņēma 654/2050 (31,9%; TI 29,9–33,9) pacienti: 472/654 (72,2%; TI 68,8–75,6) zēni un 182 (27,8%; TI 24,4–31,2) meitenes. Septiņdesmi seši pacienti no 654 (11,6%) saņēma AB, bet to lietošana uzsāka vienu vai vairākas dienas pēc operācijas – šos gadījumi netika pieskaitīti ķirurģiskai profilaksei. Trīs pacientiem veica 2 operācijas ar AB lietošanu vienā hospitalizācijas laikā, un šiem pacientiem AB lietošana uzskatāma kā atsevišķas epizodes, jo starp operācijām AB nelietoja. No ķirurģisko profilaksi nesaņēmušiem

238 pacientiem, 2 pacientiem bija divas operācijas (slēgta repozīcija, osteosintēze ar skrūvi un skrūves nomaiņa ar Kiršnera stiepli – vienā gadījumā un sangvinoza repozīcija ar Kiršnera stiepli un šīs operācijas atkārtojums – otrā gadījumā) vienā stacionēšanas reizē, bez AB lietošanas. Vaļējas repozīcijas bija 36 (15,0%), un slēgtas repozīcijas ar fiksējošo materiālu ievietošanu – 204 (85,0%). Ar Hī kvadrāta testu pārbaudot, vai pastāv ar dzimumu saistītas atšķirības ķirurģiskās profilakses saņemšanā, tādas tika konstatētas 2011.–2013. gadā ($p < 0,05$). Gan 2011.–2013. gadā, gan 2001.–2003. gadā lielākais operāciju skaits bija repozīcijas un imobilizācijas bez fiksējošo materiālu ievietošanas, savukārt atkārtotas operācijas vienā stacionēšanas reizē biežāk tika veiktas zēniem (3.35. tabula).

3.35. tabula

Operāciju raksturojums 2001.–2003. gadā un 2011.–2013. gadā

Gads	2011.–2013.	2001.–2003.
Operācijas	N (%) [95% TI]	N (%) [95% TI]
Kopējais operāciju skaits	2116	1907
Repozīcija un imobilizācija bez fiksējošo materiālu ievietošanas	962 (45,5) [43,4–47,6]	1016 (53,3) [51,1–55,5]
Slēgta repozīcija ar fiksējošo materiālu ievietošanu (stieplu, skrūvju, stieņu u.tml.)	928 (43,9) [41,8–46,0]	639 (33,5) [33,4–37,7]
Vaļēja repozīcija	226 (10,7) [9,4–12,0]	252 (24,8) [22,9–26,7]
Operācija netika veikta (pacientu skaits)	140	212

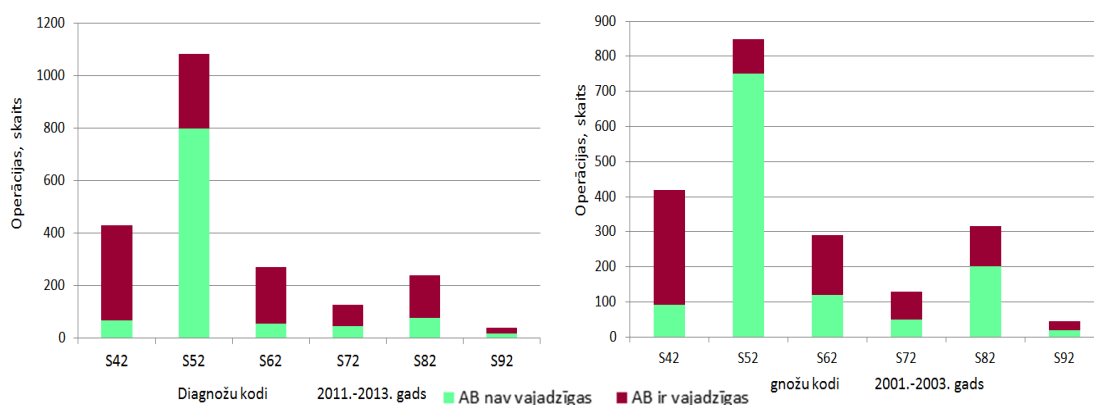
2011.–2013. gadā lielākais pacientu skaits, kas saņēma AB profilaksi, bija vecuma grupā no 5–12 gadiem: 46,7% no kopēja pacientu skaita, bet 2001.–2003. gadā – vecumā no 12–18 gadiem: 50,7%. Ķirurģisko profilaksi saņēmušo pacientu skaits pa vecuma grupām atspoguļots 3.36. tabulā.

3.36. tabula

AB profilaksi saņemošo pacientu skaits pa vecuma grupām 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā

Gads	2011.-2013.			2001.-2003.		
	Kopā N (%)	Zēni N (%)	Meitenes N (%)	Kopā N (%)	Zēni N (%)	Meitenes N (%)
Pacienti	743	550	193	578	413	165
0 – < 1 mēnesim	0	0	0	0	0	0
≥ 1 mēneša – < 1 gadam	0	0	0	1 (0,2)	0	1 (0,6)
≥ 1 – < 5 gadiem	57 (7,7)	26 (4,8)	31 (16,1)	34 (5,9)	21 (5,1)	13 (7,9)
≥ 5 – < 12 gadiem	347 (46,7)	235 (42,7)	112 (58,0)	250 (43,2)	158 (38,3)	92 (55,8)
≥ 12 – < 18 gadiem	339 (45,6)	289 (52,5)	50 (25,9)	293 (50,7)	234 (56,6)	59 (35,7)

Lielākais operāciju skaits, kur nebija vajadzīga AB profilakse gan 2011.–2013. gadā, gan 2001.–2003. gadā bija S52 grupā – attiecīgi 75,3% no 1061 operācijām un 60,9% no 1234 operācijām, bet lielākais operāciju skaits, kur profilakse bija vajadzīga, bija S42 grupā – attiecīgi 32,4% no 1125 operācijām 2011.–2013. gadā un 40,1% no 816 operācijām 2001.–2003. gadā. Operāciju sadalījums pa diagnožu grupām un tas, vai operācijai bijusi nepieciešama AB profilakse vai nē, atspoguļots 3.55. attēlā.



3.55. att. Operācijas pa diagnožu apakšgrupām, kurām bija vai nebija nepieciešama AB profilakse 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā

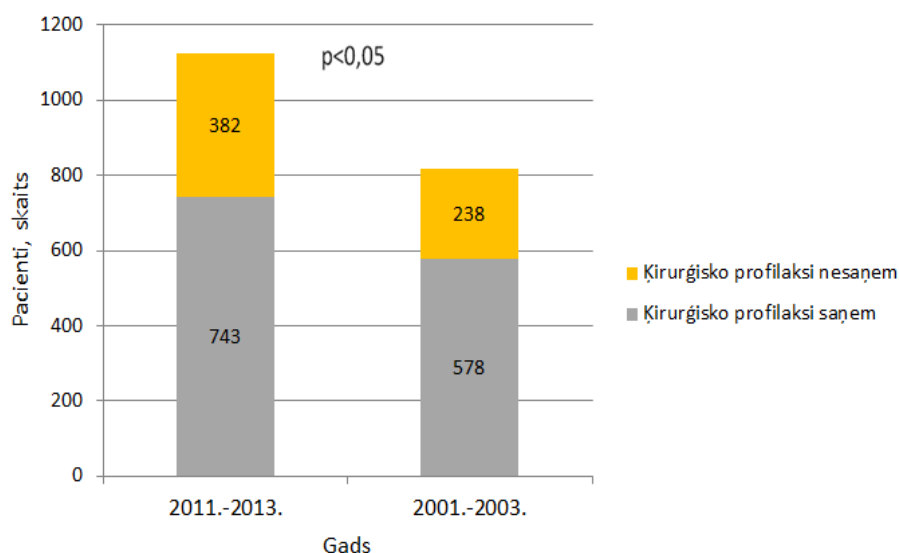
Lielākais pacientu skaits, kas saņēma profilaksi, un tiem, kam būtu jāsaņem profilaksi, bet to nesaņēma, gan 2011.–2013. gadā, gan 2001.–2003. gadā bija S42 grupā (3.37. tabula). Pacientu sadalījums pa diagnožu apgrupām atspoguļots 7. pielikumā.

3.37. tabula

Pacientu skaits, kas saņēma vai nesaņēma AB profilaksi 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā

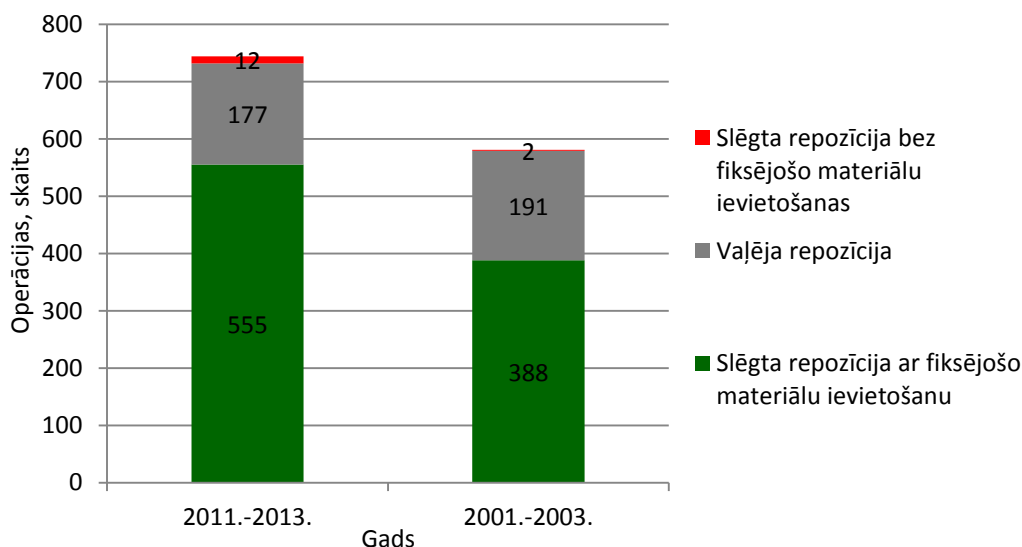
Gads	2011.-2013.				2001.-2003.			
	Saņēma AB		Nesaņēma AB		Saņēma AB		Nesaņēma AB	
	N	%	N	%	N	%	N	%
S42	219	19,5	145	12,9	208	25,5	119	14,6
S52	179	15,9	104	9,2	86	10,5	13	1,6
S62	136	12,1	79	7,0	90	11,0	80	9,8
S72	64	5,7	17	1,5	75	9,2	6	0,7
S82	129	11,5	31	2,8	100	12,3	15	1,8
S92	16	1,4	6	0,5	19	2,3	5	0,6

2011.–2013. gadā bija lielāks pacientu skaits nekā 2001.–2003. gadā, kuri nesaņēma ķirurģisko profilaksi, lai gan tā būtu bijusi nepieciešama: attiecīgi 34,0% un 29,2% pacientu (3.56. attēls), atšķirība bija statistiski ticama (Hī kvadrāta tests, $p < 0,05$).



3.56. att. Ķirurģisko profilaksi saņemošo un nesaņemošo pacientu skaita attiecība 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā

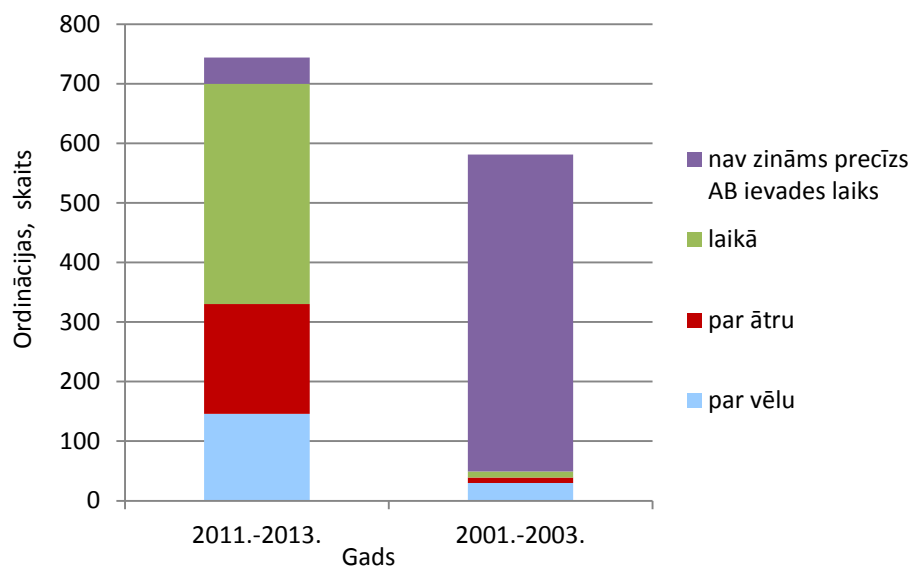
2001.–2003. gadā bija lielāks vaļēju repozīciju skaits ar AB profilaksi nekā 2011.–2013. gadā: attiecīgi 191 (32,9%) un 177 (23,8%) operācijas, bet mazāks to operāciju skaits, kurās profilakse nebija pamatota: attiecīgi 2/1229 (0,2%) – operācijas, kur profilakse nebija nepieciešama 2001.–2003. gadā un 12/1058 (1,1%) operācijas 2011.–2013. gadā. Lielākā daļa operāciju, kur tika lietotas AB, bija slēgtas repozīcijas ar fiksējošo materiālu ievietošanu: attiecīgi 388 (66,8%) un 555 (74,6%) operācijas (3.57. attēls).



3.57. att. Operācijas, kurās lietotas AB, 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā

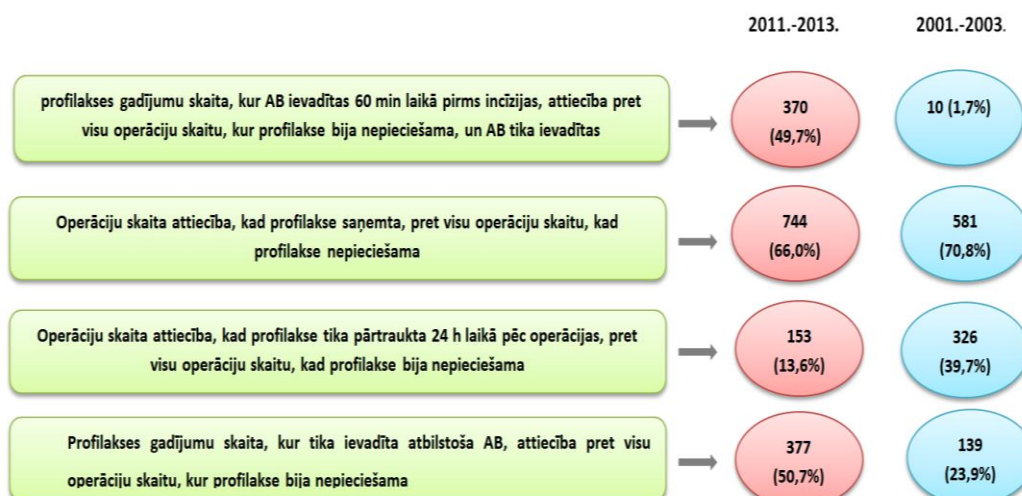
Operāciju skaits, kurās ķirurģiskā profilakse sāka laikus (stundas laikā pirms incīzijas), par ātru (vairāk nekā 1 stundu pirms incīzijas), par vēlu (operācijas laikā vai pēc tās) un operācijas, kurām informācija par AB ievades laiku nebija pieejama, atspoguļots 3.58.

attēlā. 2001.–2003. gadā bija ļoti liels gadījumu skaits, kad pacientu medicīniskajā dokumentācijā nebija minēts konkrēts AB profilakses ievades laiks – 532 (91,6%) operācijas.



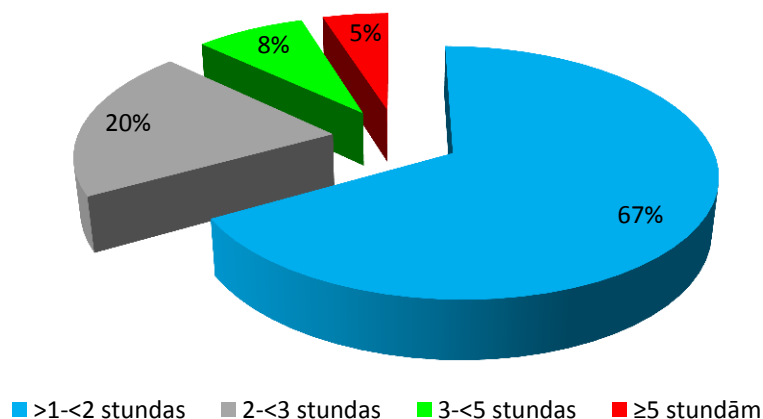
3.58. att. **Ķirurģiskās profilakses uzsākšanas laiks pacientiem ar augšējo un apakšējo ekstremitāšu lūzumiem 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā**

2011.–2013. gadā viena profilaktiskā AB deva tika izmantota 546 (73,4%) operācijās, bet 2001.–2003. gadā – 196 (33,7%) operācijās. 2011.–2013. gadā bija lielāks operāciju skaits, kad profilaktiski saņemta 1 AB deva, savukārt 2001.–2003. gadā lielāks bija to operāciju skaits, kur AB profilaksi saņēma 24 stundas (EDCD kvalitātes indikatori) (3.59. attēls). Ķirurģiskās profilakses ilgums nebija zināms 4/1128 (0,4%) gadījumos 2011.-2013. gadā un 7/821 (0,9%) gadījumos 2001.–2003. gadā.



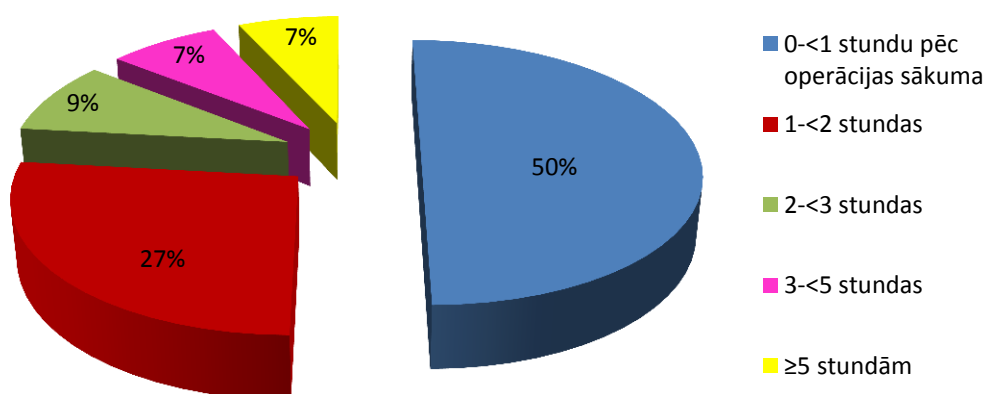
3.59. att. **Ķirurģiskās profilakses izvērtējums pēc ECDC kvalitātes indikatoriem 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā.**

2011.–2013. gadā 123 gadījumos AB profilakse sāka vairāk nekā 1-2 stundas pirms operācijas sākuma (3.60. attēls). Deviņos gadījumos tā sāka vairāk nekā 5 stundas pirms operācijas. 2001.–2003. gadā tikai par 9 gadījumiem zināms, ka profilakse sāka pirms operācijas. Šis gadījumu skaits bija pārāk mazs, lai veiktu sīkāku analīzi.



3.60. att. Par ātru sāktā AB profilakse pacientiem ar augšējo un apakšējo ekstremitāšu lūzumiem 2011.–2013. gadā

Analizējot par vēlu sāktu ķirurģisko profilaksi 2011.–2013. gadā, visbiežāk tā sāka operācijas laikā vai vienas stundas laikā pēc operācijas sākuma – 73 operācijas (3.61. attēls). Vienpadsmit gadījumos AB lietošana sāka 3–5 stundas pēc operācijas sākuma, bet 10 gadījumos – 5 stundas un vēlāk.



3.61. att. Par vēlu sāktā AB profilakse pacientiem ar augšējo un apakšējo ekstremitāšu lūzumiem 2011.–2013. gadā

Izvērtējot ķirurģisko profilaksi pirms un divus mēnešus pēc slimnīcas Rekomendāciju ieviešanas 2013. gada septembrī, konstatēts, ka situācija uzlabojusies tikai atsevišķos

gadījumos: novembrī – decembrī bija procentuāli lielāks pacientu skaits, kas profilaktiski saņēmuši vienu AB devu, un mazāks pacientu skaits, kuru medicīniskajā dokumentācijā nebija minēts konkrēts AB ievades laiks (3.38. tabula). Cefazolīna nepareizo devu skaits bija mazāks novembrī – decembrī nekā jūlijā – augustā: 3/37 (8,1%) pacienti un 16/79 (20,3%) pacienti.

3.38. tabula

**Ķirurģiskās profilakses izvērtējums, pirms un divus mēnešus pēc slimnīcas
Rekomendāciju ieviešanas**

Mēnesis	jūlijs – augusts		novembris – decembris	
	N (201)	%	N (81)	%
Kopējais pacientu skaits	94	46,8	53	65,4
Pacienti, kam nepieciešama profilakse	80	85,1	37	69,8
Pacienti, kas saņēma AB profilaksi	67	83,8	32	86,5
1 reizi	6	7,5	1	2,7
24 stundas	7	8,8	4	10,8
> 1 dienu	40	50,0	9	24,3
Savlaicīgi (1 stundas laikā pirms operācijas)	13	16,3	10	27,0
Par ātru	21	26,3	17	45,9
Par vēlu	6	7,5	1	2,7
Nav informācijas par AB ievades laiku				

Pamatojums AB lietošanai nebija norādīts 80/752 (10,6%) pacientu medicīniskajā dokumentācijā 2011.–2013. gadā un 81/657 (12,3%) pacientu medicīniskajā dokumentācijā 2001.–2003. gadā.

3.6.2. Ķirurģiskai profilaksei biežāk lietoto antibiotiku devu analīze

2011.–2013. gadā profilaksei lietotas 6 AB, bet 2001.–2003. gadā – 4 AB. Biežāk lietotā AB 2011.–2013. gadā bija cefazolīns, bet 2001.–2003. gadā – cefuroksīms (3.39. tabula).

3.39. tabula

Ķirurģiskai profilaksei lietotās AB 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā

Gads	2011.–2013.		2001.–2003.	
	N (744)	%	N (581)	%
Cefazolīns	377	50,7	139	23,9

Gads	2011.–2013.		2001.–2003.	
	N (744)	%	N (581)	%
Cefuroksīms	155	20,8	432	74,4
Ceftriaksons	209	28,2	0	0
Oksacilīns	1	0,1	9	1,5
Ampicilīns	1	0,1	0	0
Amoksicilīns	1	0,1	0	0
Cefoperazons	0	0	1	0,2

Ķirurģiskai profilaksei trīs biežāk lietoto AB patēriņš 2011., 2012. un 2013. gadā atspoguļots 3.40. tabulā.

3.40. tabula

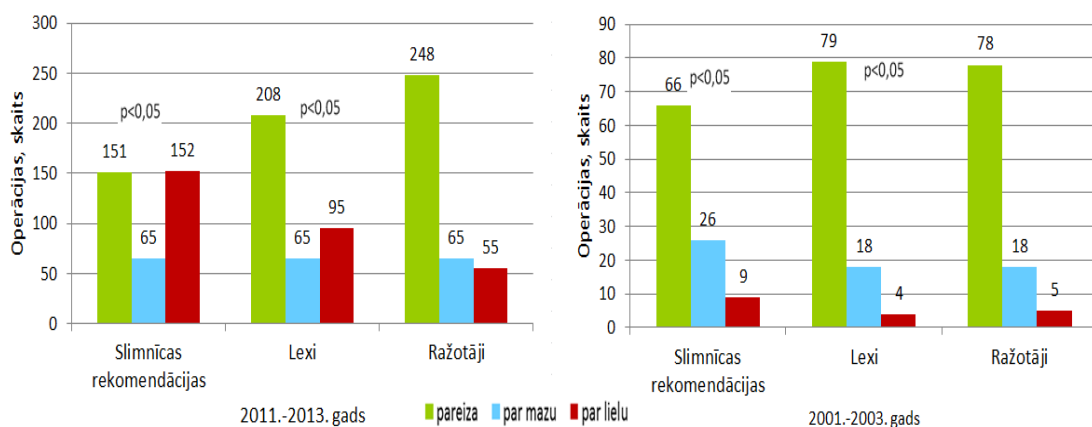
Ķirurģiskai profilaksei trīs biežāk lietotās AB 2011., 2012. un 2013. gadā

Gads	2011.		2012.		2013.	
	N (219)	%	N (231)	%	N (291)	%
Cefazolīns	28	12,8	63	27,3	286	98,3
Cefuroksīms	58	26,5	92	39,8	5	1,7
Ceftriaksons	133	60,7	76	32,9	0	0

2011.–2013. gadā AB devas netika analizētas 20 (2,7%) gadījumos, kad pacienta medicīniskajā kartē nebija norādīts ķermeņa svars: 9 gadījumos bija lietots cefazolīns, 6 – cefuroksīms, un 5 – ceftriaksons. Pārējos gadījumos pa 1 reizei tika lietots ampicilīns, amoksicilīns un oksacilīns. 2001.–2003. gadā AB devas netika analizētas 122 (21,0%) gadījumos, kad nebija norādīts pacienta ķermeņa svars: 38 operācijas, kad lietoja cefazolīnu, un 84 – kad lietoja cefuroksīmu. Ceftriaksonu neizmantoja AB profilaksei šajā laika posmā. Deviņos gadījumos lietoja oksacilīnu un 1 – cefoperazonu.

Cefazolīna devu analīze

2011.–2013. gadā cefazolīna devas nebija pareizas 217 (59,0%) gadījumos saskaņā ar slimnīcas Rekomendācijām, 160 (43,5%) gadījumos saskaņā ar Lexi un 120 (32,6%) gadījumos saskaņā ražotāju ieteiktām devām. 2001.–2003. gadā cefazolīna devas nebija pareizas 35 (34,7%) gadījumos saskaņā ar slimnīcas rekomendācijām, 22 (21,8%) gadījumos saskaņā ar Lexi un 23 (22,8%) gadījumos saskaņā ražotāju ieteiktām devām (3.62. attēls).



3.62. att. Cefazolīna devu atbilstība slimnīcas, Lexi un ražotāju ieteikumiem 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā

Statistiski ticama šī atšķirība bija slimnīcas rekomendācijām (Hī kvadrāta tests, $p < 0,05$) un Lexi ieteikumiem (Hī kvadrāta tests, $p < 0,05$), bet ne ražotāju rekomendācijām (Hī kvadrāta tests, $p = 0,157$). Detalizētāk analizējot ordinētās devas divās vecuma grupās: līdz 12 gadiem (3.41. un 3.42. tabula) un no 12–18 gadiem (3.43. un 3.44. tabula), konstatēts, ka devas bija biežāk pareizi ordinētas bērniem no 12 gadiem. 2011.–2013. gadā bērniem līdz 12 gadiem devas nebija pareizas 152 (80,4%) gadījumos saskaņā ar slimnīcas Rekomendācijām, 103 (54,5%) gadījumos saskaņā ar Lexi ieteikumiem, un 62 (32,8%) gadījumos saskaņā ar ražotāju rekomendācijām (3.41. tabula). 2001.–2003. gadā devas nebija pareizas 23 (88,4%) gadījumos saskaņā ar slimnīcas Rekomendācijām, 14 (53,9%) gadījumos saskaņā ar Lexi ieteikumiem, un 11 (42,3%) gadījumos saskaņā ar ražotāju rekomendācijām (3.42. tabula). Nevienā gadījumā šīs atšķirības nebija statistiski ticamas.

3.41. tabula

Ordinētās cefazolīna devas pacientiem līdz 12 gadu vecumam 2011.–2013. gadā

Informācijas avots	Slimnīcas Rekomendācijas: 25 mg/kg		Ražotāji: 20–50 mg/kg		Lexi: 20–30 mg/kg	
	N	%	N	%	N	%
Kopā	189		189		189	
Pareiza	37	19,6	127	67,2	86	45,5
Par mazu	60	31,7	60	31,7	60	31,7
Par lielu	92	48,7	2	1,1	43	22,8

3.42. tabula

Ordinētās cefazolīna devas pacientiem līdz 12 gadu vecumam 2001.–2003. gadā

Informācijas avots	slimnīcas Rekomendācijas: 25 mg/kg		Ražotāji: 20–50 mg/kg		Lexi: 20–30 mg/kg	
	N	%	N	%	N	%
Kopā	26		26		26	
Pareiza	3	11,5	15	57,7	12	46,2
Par mazu	18	69,2	10	38,5	10	38,5
Par lielu	5	19,2	1	3,8	4	15,4

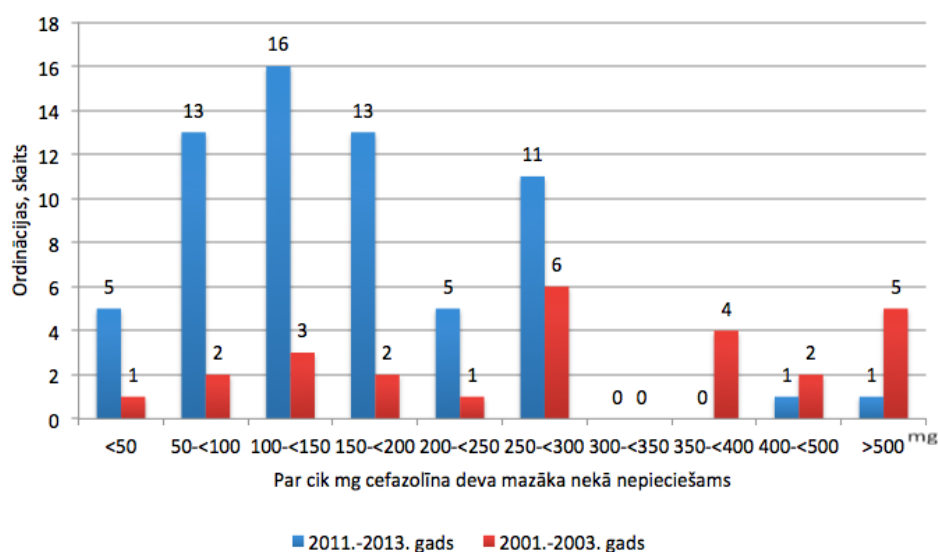
Ordinētās cefazolīna devas pacientiem no 12 gadu vecuma 2011.–2013. gadā

Informācijas avots	Slimnīcas Rekomendācijas: 25 mg/kg		Ražotāji: 1 g		Lexi: 20–30 mg/kg (maksimāli 2g)	
	N (179)	%	N (179)	%	N (179)	%
Kopā						
Pareiza	114	63,	121	67,6	122	68,2
Par mazu	5	2,8	5	2,8	5	2,8
Par lielu	60	33,5	53	29,6	52	29,1

Ordinētās cefazolīna devas pacientiem no 12 gadu vecuma 2001.–2003. gadā

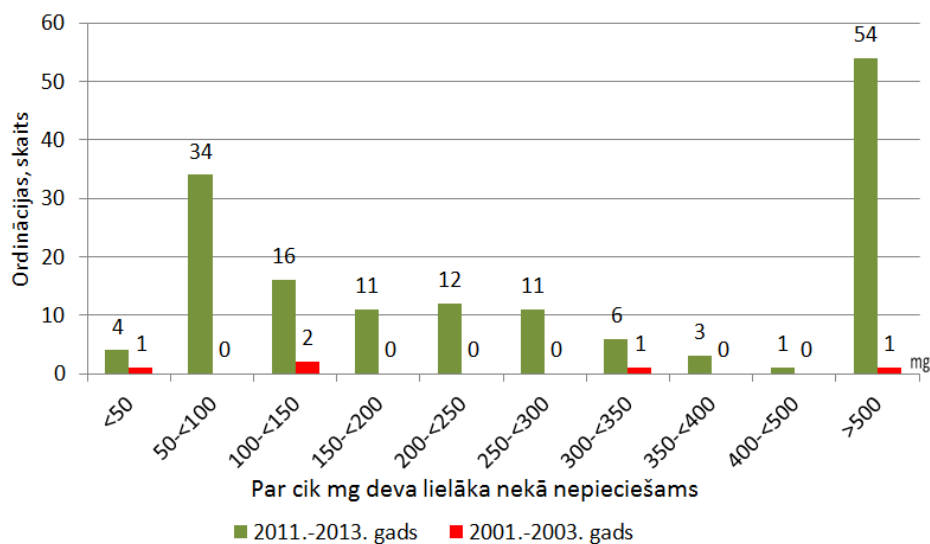
Informācijas avots	Slimnīcas Rekomendācijas: 25 mg/kg		Ražotāji: 1 g		Lexi: 20–30 mg/kg (maksimāli 2g)	
	N (75)	%	N (75)	%	N (75)	%
Kopā						
Pareiza	63	84	63	84	67	89,3
Par mazu	8	10,7	8	10,7	8	10,7
Par lielu	4	5,3	4	5,3	0	0

Cefazolīna devas bija ordinētas par mazu diapazonā no 25–500 mg saskaņā ar slimnīcas Rekomendācijām 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā (3.63. attēls).



3.63. att. Par cik mg cefazolīna devas ordinētas mazākas nekā nepieciešams 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā

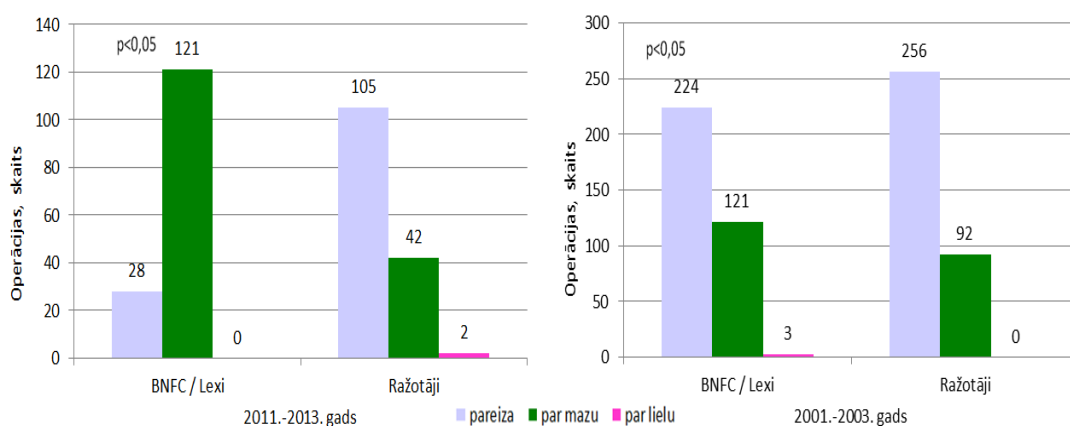
Cefazolīna devas bija ordinētas par lielu diapazonā no 7,5–1000 mg saskaņā ar slimnīcas Rekomendācijām 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā (3.64. attēls).



3.64. att. Par cik mg cefazolīna devas ordinētas lielākas nekā nepieciešams 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā

Cefuroksīma devu analīze

2011.–2013. gadā cefuroksīma devas nebija pareizas 121 (81,2%) gadījumā saskaņā ar BNFC un Lexi ieteikumiem un 45 (30,2%) gadījumos saskaņā ar ražotāju ieteikumiem. 2001.–2003. gadā cefuroksīma devas nebija pareizas 124 (35,6%) ordinācijās saskaņā ar BNFC un Lexi ieteikumiem un 92 (26,4%) ordinācijās saskaņā ar ražotāju ieteikumiem (3.65. attēls). Statistiski ticama šī atšķirība bija BNFC un Lexi ieteikto devu gadījumā ($p < 0,05$), bet nebija statistiski ticama ražotāju ieteikto devu gadījumā (Hī kvadrāta tests, $p = 0,588$).



3.65. att. Cefuroksīma devu atbilstība BNFC, Lexi un ražotāju ieteikumiem 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā

Detalizētāk analizējot ordinētas devas divās vecuma grupās: līdz 12 gadiem un no 12–18 gadiem, tika konstatēts, ka devas biežāk visbiežāk bijušas nepareizas (par mazu) bērniem

līdz 12 gadiem saskaņā ar BNFC un Lexi 2011.–2013. gadā, bet saskaņā ar ražotāju ieteikumiem tās vairumā gadījumu bijušas pareizas (3.45. tabula). 2001.–2003. gadā bija gandrīz vienāds pareizo un nepareizo devu ordināciju skaits saskaņā ar ražotāju ieteikumiem (3.46. tabula).

3.45. tabula

Ordinētās cefuroksīma devas pacientiem līdz 12 gadu vecumam 2011.–2013. gadā

Informācijas avots	BNFC / Lexi \geq 1 mēn: 50 mg/kg (maksimāli 1,5 g)		Ražotāji: 30–100 mg/kg	
	N (81)	%	N (81)	%
Kopā	1	1,2	72	88,9
Pareiza	80	98,8	7	8,6
Par mazu	0	0	2	2,5

3.46. tabula

Ordinētās cefuroksīma devas pacientiem līdz 12 gadu vecumam 2001.–2003. gadā

Informācijas avots	BNFC / Lexi \geq 1 mēn: 50 mg/kg (maksimāli 1,5 g)		Ražotāji: 30–100 mg/kg	
	N (129)	%	N (129)	%
Kopā	37	28,7	69	53,5
Pareiza	89	69,0	60	46,5
Par mazu	3	2,3	0	0

2011.–2013. gadā bērniem no 12 gadiem devas visbiežāk bija par mazu saskaņā ar BNFC/Lexi ieteikumiem (3.47. tabula). Savukārt 2001.–2003. gadā tās lielākoties bija pareizas (3.48. tabula).

3.47. tabula

Ordinētās cefuroksīma devas pacientiem no 12 gadu vecuma 2011.–2013. gadā

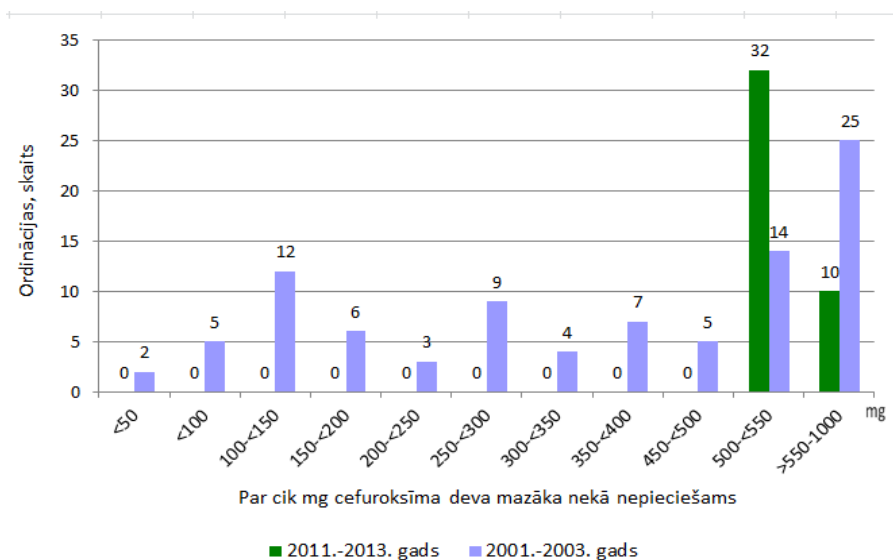
Informācijas avots	BNFC / Lexi \geq 1 mēn: 50 mg/kg (maksimāli 1,5 g)		Ražotāji: 1500 mg	
	N (68)	%	N (68)	%
Kopā	27	39,7	33	48,5
Pareiza	41	60,3	35	51,5
Par mazu	0	0	0	0

3.48. tabula

Ordinētās cefuroksīma devas pacientiem no 12 gadu vecuma 2001.–2003. gadā

Informācijas avots	BNFC / Lexi \geq 1 mēn: 50 mg/kg (maksimāli 1,5 g)		Ražotāji: 1500 mg	
	N (219)	%	N (219)	%
Kopā	187	85,4	187	85,4
Pareiza	32	14,6	32	14,6
Par mazu	0	0	0	0

2011.–2013. gadā cefuroksīma devas bija ordinētas mazākas nekā vajadzīgs diapazonā no 500–1000 mg. Visbiežāk – 32 (76,2%) ordinācijās devas bija mazākas par 500 mg. 2001.–2003. gadā devu atšķirības bija diapazonā no 10–750 mg, un visbiežāk – 25 (27,2%) gadījumos devas bija ordinētas par 750 mg mazākas nekā to iesaka ražotāji ķirurģiskai profilaksei (3.66. attēls).

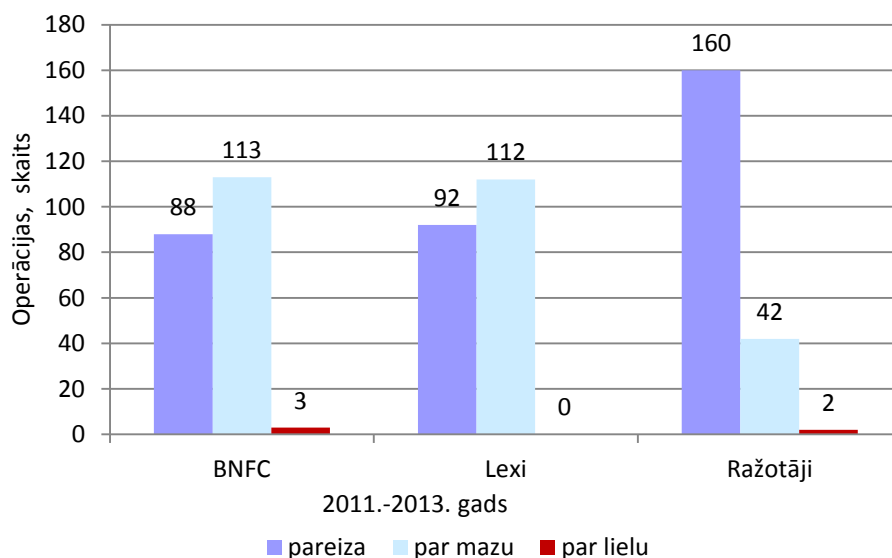


3.66. att. Par cik mg cefuroksīma devas ordinētas mazākas nekā nepieciešams 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā

2011.–2013. gadā cefuroksīma devas bija par lielu divas reizes: bērniem līdz 12 gadiem – par 370 mg un 170 mg. 2001.–2003. gadā devas nebija ordinētas lielākas nekā vajadzīgs.

Ceftriaksona devu analīze

2011.–2013. gadā pareizas devas visvairāk ordinētas saskaņā ar ražotāju ieteikumiem: 160 (78,4%) ordinācijās, bet vismazāk – saskaņā ar BNFC ieteikumiem – 88 (43,1%) ordinācijās (3.67. attēls). Devas bija par mazu visbiežāk saskaņā ar BNFC – 113 (55,4%) ordinācijās, bet vismazāk – saskaņā ar ražotāju ieteikumiem – 42 (20,6%) gadījumos. Ceftriaksona deva bija par lielu saskaņā ar BNFC un ražotāju ieteikumiem (abos gadījumos) 3 (1,5%) ordinācijās.



3.67. att. Ķirurģiskai profilaksei ordinēto ceftriaksona devu atbilstība BNFC, Lexi un ražotāju ieteikumiem 2011.–2013. gadā

Ceftriaksona devas visbiežāk bija nepareizas bērniem līdz 12 gadiem un saskaņā BNFC un Lexi rekomendācijām (3.49. un 3.50. tabula).

3.49. tabula

Ordinētās ceftriaksona devas pacientiem līdz 12 gadiem 2011.–2013. gadā

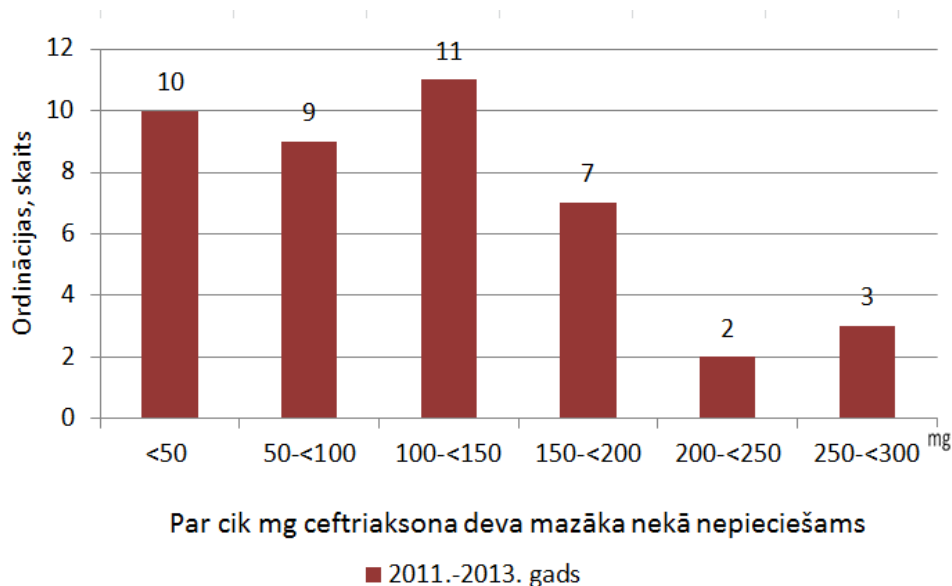
Informācijas avots	BNFC < 50 kg: 50 mg/kg; > 50 kg: 1 g		Lexi: 50–75 mg/kg/dienā		Ražotāji < 50 kg: 20–50 mg/kg; > 50 kg: 1 g	
	N (110)	%	N (110)	%	N (110)	%
Kopā						
Pareiza	6	5,5	6	5,5	72	65,5
Par mazu	104	94,5	104	94,5	38	34,5
Par lielu	0	0	0	0	0	0

3.50. tabula

Ordinētās ceftriaksona devas pacientiem no 12 gadiem 2011.–2013. gadā

Informācijas avots	BNFC < 50 kg: 50 mg/kg; > 50 kg: 1g		Lexi: 1–2 g		Ražotāji < 50 kg: 20–50 mg/kg; > 50 kg: 1 g	
	N (94)	%	N (94)	%	N (94)	%
Kopā						
Pareiza	83	88,3	86	91,5	88	93,6
Par mazu	8	8,5	8	8,5	4	4,3
Par lielu	3	3,2	0	0	2	2,1

Ceftriaksona devas bija ordinētas par mazu diapazonā no 10–250 mg saskaņā ar ražotāja (*Rocephin*) ieteikumiem 2011.–2013. gadā (3.68. attēls).



3.68. att. Par cik mg ceftriaksona devas ordinētas mazākas nekā nepieciešams 2011.–2013. gadā

Ceftriaksona devas bija ordinētas par lielu divas reizes: abos gadījumos bērniem vecumā no 12 gadiem, un devu atšķirības bija 200 mg un 300 mg, salīdzinot ar ražotāja ieteikto devu.

3.6.3. Antibiotiku nekondicionāla lietošana

Lietošana neatbilstoši vecuma grupai paredzētai indikācijai

Neatbilstoši vecuma grupai paredzētai indikācijai AB bija ordinētas 418 (56,2%) gadījumos 2011.–2013. gadā, bet 2001.–2003. gadā – 283 (48,7%) ordinācijās.

Atsevišķu AB analīze

Oksacilīnu lietoja neatbilstoši vecuma grupai paredzētai indikācijai vienu reizi 2011.–2013. gadā un vienu reizi 2001.–2003. gadā.

2001.–2003. gadā bija viena ordinācija, kad **cefoperazonu** lietoja, neatbilstoši vecuma grupai paredzētai indikācijai.

Cefazolīns

2011.–2013. gadā ordinēšana, neatbilstoši vecuma grupai, bija 196 (53,3%) reizes saskaņā ar *Cefazolin–IPP* zāļu aprakstu.

Cefuroksīms

2011.–2013. gadā saskaņā ar *Cefuroxime MIP* zāļu aprakstu, lietošana, neatbilstoši vecuma grupai minētai indikācijai, bija 110 (71%) gadījumos, bet 2001.–2003. gadā – 94 (21,8%) gadījumos.

Ceftriaksons

2011.–2013. gadā ceftriaksonu lietoja ķirurģiskai profilaksei neatbilstoši vecuma grupai 115 (55,0%) reizes. 2001.–2003. gadā to neizmantoja ķirurģiskai profilaksei.

Ražotāju ieteikumiem neatbilstoši ordinētas devas

Pretēji ražotāju ieteikumiem AB devas ordinēja 210 (28,2%) reizes 2011.–2013. gadā un 123 (21,2%) reizes 2001.–2003. gadā. Lai varētu veikt detalizētāku devu analīzi, pacienti līdzīgi kā apendicītu analīzē tika sadalīti sekojošās vecuma grupās: līdz 2 gadiem, no 2–5 gadiem, no 5–12 gadiem, no 12–18 gadiem. 2011.–2013. gadā lielākais pacientu skaits ar nepareizi ordinētām devām bija bērniem no 12–18 gadiem – 99 (47,1%) gadījumi, bet 2001.–2003. gadā – bērniem no 5–12 gadiem – 73 (59,3%).

Cefazolīns

2011.–2013. gadā kopā bija 120 (63,5%) ražotāju ieteikumiem neatbilstošas devu ordinācijas, bet 2001.–2003. gadā – 23 (22,8%) ordinācijas. Visbiežāk devas bija nepareizas divās vecuma grupās: no 5–12 gadiem – 48 (40,0%) reizes 2011.–2013. gadā un 10 (43,5%) 2001.–2003. gadā un no 12–18 gadiem – 58 (48,3%) reizes 2011.–2013. gadā un 12 (52,2%) reizes 2001.–2003. gadā.

Cefuroksīms

2011.–2013. gadā devas bija ordinētas, neatbilstoši ražotāju ieteikumiem 45 (30,2%) gadījumos: 10/45 (22,2%) gadījumos bērniem no 5–12 gadiem un 35 (77,8%) reizes bērniem no 12–18 gadiem. Savukārt 2001.–2003. gadā devas visbiežāk bija nepareizas bērniem no 5–12 gadiem 59/94 (62,8%) gadījumos un no 12–18 gadiem – 31 (33,0%) reizes.

Ceftriaksons

2011.–2013. gadā ceftriaksona devas bija ordinētas neatbilstoši ražotāju ieteikumiem 44 (21,6%) reizes. Visbiežāk šādas zāļu devas bijušas bērniem no 5–12 gadiem: 31/44 (70,5%). Ražotāju ieteikumiem neatbilstošas devu ordinācijas nebija bērniem līdz 2 gadiem.

Oksacilīna devas bija ordinētas neatbilstoši ražotāju ieteikumiem 6/9 (66,7%) reizes 2001.–2003. gadā.

Ampicilīna devas bija ordinētas neatbilstoši ražotāju ieteikumiem 1/1 gadījumā 2011.–2013. gadā.

Intravenozais ievades veids

Zāļu aprakstā paredzētais intravenozais ievades veids tika izmantots visām AB un visiem pacientiem

4. DISKUSIJA

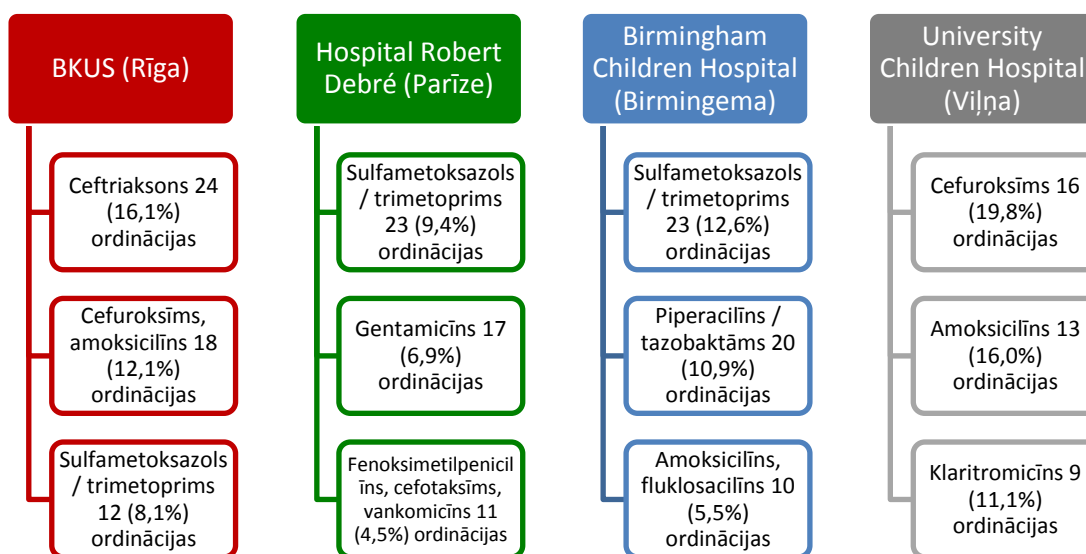
Ņemot vērā pieaugošo mikroorganismu rezistenci pret AB un biežo AB neatbilstošu izmantošanu, arvien lielāka nozīme ir pasākumiem, kuru mērķis ir veicināt AB pareizu lietošanu. Lai to varētu īstenot, ir nepieciešams noskaidrot AB lietošanas ieradumus. Viens no veidiem, kā to ir iespējams izdarīt, ir veikt AB patēriņa pētījumus. Kaut arī Latvijā antimikrobās rezistences un AB patēriņa analīzes jautājumiem uzmanība pievērsta jau kopš 2002./2003. gada (*Dimiņa, 2013*), tomēr situācija bērnu populācijā bija zināmā mērā palikusi novārtā, jo, piemēram, tie nedaudzie PPP, kuros bija iekļauti dati arī par AB lietošanu bērniem, lielākoties tika analizēti kopā ar pieaugušo datiem. Arī Eiropas mērogā situācija bijusi diezgan līdzīga, jo tikai 2012. gadā notika pirmais Eiropas mēroga PPP, kurā ieguva informāciju par AB lietošanas tendencēm bērniem. Lai uzlabotu situāciju ar AB lietošanu bērniem ambulatorajā praksē, šī gada sākumā tika izveidota darba grupa bērnu racionālas antimikrobiālās farmakoterapijas rekomendāciju izstrādei (*Veselības ministrijas rīkojums 01-16.1.17/220, 2015*). Šis promocijas darbs ir pirmais plašākais mēģinājums, analizēt situāciju ar AB lietošanu hospitalizētiem bērniem Latvijā, ņemot vērā to, ka BKUS ir vienīgā daudzprofilu ārstniecības iestāde Latvijā, kurā tiek ārstēti bērni. Tāpēc ir būtiski izziņāt, kādas ir AB lietošanas tendences šajā slimnīcā.

4.1. Prevalences pētījumu metodes izmantošana antibiotiku patēriņa pētījumos

Latvijā ir notikuši vairāki valsts mēroga PPP (2003., 2005., 2007. un 2011. gadā) (*Dimiņa, 2013*), tomēr AB patēriņš tieši hospitalizētiem bērniem atsevišķi analizēts tikai, sākot no 2011. gada, šī promocijas darba pētījuma ietvaros. Līdz ar ARPEC PPP protokola izveidošanu, kļuva vieglāk un bija iespējams korektāk salīdzināt iegūtos rezultātus ar citu valstu slimnīcu rezultātiem. Iepriekš arī citās valstīs veiktajos PPP dati par AB lietošanu bērniem nereti tika analizēti kopā ar pieaugušo datiem (*Ansari et al., 2009, Ansari et al., 2010, Dimiņa et al., 2009, Thu et al., 2012*) vai bija atšķirīgas nianšes izmantotajos protokolos, piemēram, netika vākta informācija par AB devām (*Thu et al., 2012, Xie et al., 2014*). PPP veikšanas mērķis BKUS bija, noskaidrot gan AB lietošanas tendences slimnīcā kopumā, gan tieši Bērnu ķirurģijas klīnikā. PPP rezultāti apliecina, ka BKUS kopumā ir liels cefalosporīnu grupas, jo īpaši 3. paaudzes cefalosporīnu un tieši ceftriaksona patēriņš (3.1. un 3.3. attēls). Cefalosporīnu un arī fluorhinolonu grupas AB ir visbīstamākās no rezistences veidošanās viedokļa, jo, to nepamatota lietošana, veicina selekcijas spiediena attīstību. Tās ir plaša darbības spektra AB, kas sasniedz augstas koncentrācijas organismā un salīdzinoši ilgi

tiek izvadītas. Vislabvēlīgākās šādā aspektā ir šaura darbības spektra penicilīnu grupas AB. BKUS AB patēriņa tendences ir atšķirīgas no citur Eiropā un ārpus tās novērotā. Piemēram, Austrālijā astoņās bērnu slimnīcās 2012. gadā veiktā pētījumā iegūtie rezultāti bija sekojoši – tur visbiežāk izmantotās AB grupas bija šaura darbības spektra penicilīni (piemēram, penicilīns V) (Osowicki J et al., 2014).

Salīdzinot PPP rezultātus trīs slimnīcās: BKUS, Birmingemas Bērnu slimnīcā (Lielbritānijā) un Parīzes Robert Debré slimnīcā (Francijā), tika konstatēts, ka Robert Debré slimnīcā visbiežāk lietotā AB grupa bija sulfonamīdu kombinācijas, ieskaitot trimetoprimu (J01EE), kam sekoja 3. paaudzes cefalosporīni (8. pielikums). BKUS visbiežāk lietotā AB grupa bija 3. paaudzes cefalosporīni, bet otrā vietā – plaša darbības spektra penicilīni (J01CA), savukārt Birmingemas Bērnu slimnīcā tās bija penicilīnu kombinācijas, ieskaitot β laktamāzes inhibitorus (J01CR) un sulfonamīdu kombinācijas, ieskaitot trimetoprimu (J01EE) (Sviestina et al., 2015). Birmingemas Bērnu slimnīcā 3. paaudzes cefalosporīni pieder pie ierobežotas pieejamības AB atšķirībā no amoksicilīna ar klavulānskābi. Viļņas Bērnu slimnīcā (Lietuvā) vairāk lietoti 2. paaudzes cefalosporīni (Usonis et al., 2012). Šie rezultāti apstiprinās, arī salīdzinot AB lietošanas īpatnības ar Viļņas Bērnu slimnīcā un BKUS, kur tika konstatēts, ka Viļņas Bērnu slimnīcā atšķirībā no BKUS vairāk lieto 2. paaudzes cefalosporīnus nevis 3. paaudzes cefalosporīnus (Usonis et al., 2015). Atšķirības tika novērotas arī AB izvēlē: BKUS visbiežāk tika lietots ceftriaksons, Birmingemas un Parīzes bērnu slimnīcās – sulfametoksazols/trimetoprimis, bet Viļņas bērnu slimnīcā – cefuroksīms (4.1. attēls).



4.1. att. Trīs biežāk lietotās AB Rīgas, Parīzes, Birmingemas un Viļņas bērnu slimnīcās PPP 2012. gada novembrī

Šobrīd nav iespējams pilnīgi precīzi pateikt iemeslus biežajai 3. paaudzes cefalosporīnu lietošanai, jo ar PPP nav iespējams iegūt šādu informāciju. Iespējams, to daļēji var skaidrot ar slimnīcā izmantotajām rekomendācijām (*Grope et al.*, 2010, *Zavadska et al.*, 2013), kurās ir daudzas atsauces uz ASV un Lielbritānijā izdotām vadlīnijām (*Bratzler*, 2013, *NICE*, 2008, *SIGN*, 2008) un kurās ir minēti 3. paaudzes cefalosporīni, piemēram, ķirurģiskai profilaksei (cefotaksīms, ceftriaksons) (*Zavadska et al.*, 2013), sabiedrībā iegūtu pneimoniju ārstēšanā (cefotaksīms un ceftriaksons) (*Grope et al.*, 2010). Ziemeļvalstīs izdotās rekomendācijas un ieteikumi (*STRAMA*, 2005), kur daudz biežāk minēts, piemēram, perorālais penicilīns, slimnīcā gandrīz netiek izmantotas. Iespējams, ir nepieciešama ārstu papildus apmācība vai atkārtots skaidrojums par slimnīcā apstiprinātām rekomendācijām un rīcības algoritmiem. Piemēram, BKUS “Rīcības algoritmos bērniem ar drudzi (paaugstinātu temperatūru virs 38°C) līdz 3 mēnešu vecumam un pēc 3 mēnešu vecuma” (*Pavāre et al.*, 2012) kā AB terapijas nepieciešamības gadījumā ir minēti cefotaksīms vai ceftriaksons, taču cefotaksīma lietošana BKUS ir reta, salīdzinot ar ceftriaksona patēriņu. Te iezīmējas atšķirības starp BKUS novietni “Torņakalns” un novietni “Gaiļezers”: Gaiļezerā, gan pirms BKUS izstrādāto rekomendāciju pārņemšanas, gan arī pēc tam gandrīz netika lietots ceftriaksons, bet tā vietā lietoja cefotaksīmu. Ceftriaksons varētu būt ērtāks no lietošanas viedokļa aprūpes personālam, jo ir jāievada reizi 24 stundās (diennakts devu drīkst dalīt divās ievades reizēs ik pa 12 stundām), bet, piemēram, cefotaksīmu – katras 6–8 stundas (*Takemoto*, 2011).

Izvērtējot AB lietojošo pacientu procentuālo attiecību pret kopējo pacientu skaitu (kas ir viens no indikatoriem AB patēriņa analīzē), tika konstatēts, ka BKUS tas ir bijis lielākais pārējo Baltijas valstu slimnīcu vidū. Saskaņā ar ARPEC 2011. gada septembra pilotpētījuma rezultātiem: BKUS 30,0%, Igaunijā (1 slimnīca) – 25,4%, bet Lietuvā (1 slimnīca) – 26,3% (*Versporten et al.*, 2013). Tas ir mazāk nekā tādās valstīs kā Grieķijā (39,8%) vai Spānijā (37,7%), kur AB saņēmuši vairāk pacientu, bet vairāk nekā vidēji Ziemeļeiropā (29,3%) (*Versporten et al.*, 2013). Šī pētījuma rezultāti ir jāvērtē uzmanīgi, jo PPP nav piedalījusies ne Zviedrijā, ne Somijā, nedz arī Norvēģijā. Ziemeļvalstīs šajā pētījumā pārstāv Latvija, Lietuva, Igaunija un Lielbritānija. Ir arī jāatzīmē, ka vidēji maija mēnešos veiktajos PPP AB BKUS saņēmuši 29,5%, bet novembra mēnešos veiktajos PPP – 36,3% pacientu. Austrālijā astoņās bērnu slimnīcās veiktajā pētījumā AB saņēma 46,0% pacientu (*Osowicki et al.*, 2014). Zviedrijā veiktā AB patēriņa analīzē, kur izmantoti PPP rezultāti, konstatēts, ka ar AB ārstēto pacientu skaits pieaudzis par 9,0% laikā no 2003.–2010. gadam (*Hanberger et al.*, 2014). BKUS trīs gadu PPP rezultāti šādu tendenci neapstiprināja, gluži pretēji – AB saņemošo pacientu skaits bija samazinājies. Te gan jāņem vērā, ka šajā Zviedrijas slimnīcās veiktajā

pētījumā (*Hanberger et al.*, 2014) nav atsevišķi analizēta AB lietošana bērniem (nav zināms, vai tie vispār bijuši iekļauti pētījumā). Šajā pētījumā arī novērots, ka samazinājies cefalosporīnu patēriņš, ko aizstājis piperacilīns/tazobaktāms un daļēji – karbapenēmi un šaura darbības spektra penicilīni. BKUS tendence ir gluži pretēja, jo cefalosporīnu patēriņš analizētajā laika posmā pieauga. BKUS rezultāti bija līdzīgi ar pārējās Latvijas slimnīcās konstatētiem rezultātiem, kur 3. paaudzes cefalosporīni bija starp biežāk lietotām AB, un tie nomainījuši 1. paaudzes cefalosporīnus (*Dimiņa*, 2013, *Dimiņa et al.*, 2009). Atšķirībā no kopējām Latvijas slimnīcās novērotām tendencēm attiecībā uz ampicilīna un amoksicilīna lietošanu, BKUS plaši tika lietots amoksicilīns, bet gandrīz netika lietots ampicilīns. Amoksicilīns tika lietots, piemēram, sadzīvē iegūtas pneimonijas ārstēšanai, bet tajā pat laikā daudz tika lietots arī ceftriaksons. BKUS joprojām maz lieto penicilīnu kombinācijas, kas ir vērtējams pozitīvi. Slimnīcas Zāļu listē ir amoksicilīns ar klavulānskābi, bet nav iekļauts ampicilīns ar sulbaktāmu. Kopumā slimnīcā tika novērots ievērojami lielāks plaša darbības spektra AB patēriņš nekā šaura darbības spektra AB izlietojums, lai gan tieši pēdējo izmantošana varētu liecināt par labāku AB lietošanas praksi. Daļēji šaura darbības spektra AB nelietošanu ietekmē atsevišķu šo AB sarežģītā iegāde. Flukloksacilīns nav Latvijas Zāļu reģistrā, penicilīns V – brīžiem ir un nav, kas nozīmē, ka šīs zāles ir jāieved kā neregistrētas, kas savukārt nozīmē ilgāku un nestabilāku piegādi.

Latvijas slimnīcās veiktajā PPP par AB patēriņu hospitalizētiem bērniem 2012. gada novembrī arī tika novērtas līdzīgas tendences BKUS novērotajam – liels citu β laktāma grupas AB un konkrēti 3. paaudzes cefalosporīnu grupas AB patēriņš (3.9.–3.11. attēls). Te gan ir jāņem vērā, ka 66,7% no visiem AB saņemšiem pacientiem PPP veidoja BKUS pacienti. Tā ka dalība pētījuma bija brīvprātīga, tad ne visas slimnīcas izlēma tajā piedalīties. Būtu nepieciešams organizēt citu PPP, kurā tiktu iekļautas visas Latvijas slimnīcas, kurās ir pediatrikā profila nodaļas, lai iegūtu pilnīgāku priekšstatu par AB lietošanas tendencēm hospitalizētiem pediatrikiem pacientiem. Iespējams, ka klindamicīna empīriskā izmantošanā viena pacienta ārstēšanā bija kāda kļūda ārstēšanas iemesla definējumā, jo klindamicīns nevarētu būt izvēles AB sadzīvē iegūtas pneimonijas ārstēšanā, un pētījuma dienā nebija pieejama nekāda papildus informācija, kāpēc būtu vajadzējis lietot šo AB (3.13. attēls). Ceftriaksons tiek minēts kā viena no izvēles AB bērniem vecumā no 3 mēnešiem līdz 5 gadiem, ja pacientam konstatē “smagu pneimoniju”, proti, “klepu un apgrūtinātu elpošanu ar palīg-muskulatūras iesaisti, $T > 38.5$, $EF > 70x/min$ līdz 1 g.v. vai $EF > 50x/min$ pēc 1 g.v.” (*Grope et al.*, 2010). PPP laikā netika vākta papildus informācija par pneimonijas smagumu, tāpēc nebija iespējams izvērtēt AB ceftriaksona lietošanas atbilstību slimnīcas rekomendācijās minētajam.

AB ievades veids arī pieder pie AB lietošanas kvalitātes indikatoriem. BKUS bija liels parenterāli ievadīto AB skaits (3.5. attēls). BKUS līdz šim nav pievērsta pietiekami liela uzmanība pārejai no intravenozo AB lietošanas uz perorālo AB lietošanu – tā ir bijusi katra ārsta izvēle. Lielais intravenozi lietoto AB skaits norāda uz to, ka AB lietošanas pamatotība ne vienmēr tiek izvērtēta pēc 48–72 stundām kā tas tiek darīts, piemēram, Lielbritānijas slimnīcās (*Public Health England*, 2015). Turklāt arī ķirurģiskā profilaksē un ārstēšanā var izmantot perorālās AB. Pāriešana uz perorālo ievades veidu, samazina infekciju risku, ko var radīt injekciju adatas, arī bērnu pašsajūta būs labāka, jo ārstēšana būs mazāk sāpīga. Latvijas slimnīcu kopējā tendence ir perorālo AB lietošanas skaita samazināšanās no 21,8% 2003. gadā līdz 16,5% 2011. gadā (*Dimiņa*, 2013). Te gan ir jāņem vērā pacienti, kuriem ne vienmēr ir iespējama perorālo AB lietošana, piemēram, jaundzimušie un daļa ITN pacientu. Pāreju uz perorālo AB lietošanu apgrūtina arī tas, ka Latvijā ir nepietiekams AB rūpnieciski ražoto bērnu zāļu formu skaits, turklāt arī ektemporālo zāļu, ar kurām reizēm varētu aizstāt rūpnieciski gatavotās zāles, gatavošana Latvijas slimnīcās, tajā skaitā BKUS ir ļoti slikti attīstīta.

Metodes priekšrocības un trūkumi

PPP nepieciešamie dati tiek iegūti no pacientu medicīniskajām kartēm, tāpēc šajos pētījumos ir salīdzinoši mazāka datu vākšanas kļūdu iespēja nekā, piemēram, DDD metodes gadījumā, kur datus iegūst no aptiekas datu bāzes. Turklāt PPP tiek izmantoti individuālie (konkrētu pacientu) dati, bet DDD analīzē – apkopotie (nodaļu, slimnīcas kopumā) dati. PPP ir izmantojami gadījumos, kad nepieciešams iegūt informāciju par AB patēriņu konkrētā laika posmā vai tendencēm (ja tiek veikti atkārtoti PPP), kā arī par slimnīcā kopumā vai kādā konkrētā struktūrvienībā lietoto AB spektru. PPP metode neprasa būtiskus finanšu ieguldījumus, lai to varētu pielietot slimnīcā, un ir diezgan vienkārša, kas būtiski, domājot par tā personāla apmācību, kuram pētījums būtu jāveic. PPP ir arī dažas negatīvās iezīmes. Piemēram, PPP tiek analizēti tikai tie pacienti, kas attiecīgā laika brīdī saņem AB, bet ar PPP palīdzību nevar iegūt informāciju par tiem pacientiem, kuriem varbūt vajadzētu saņemt AB, bet kuri tās nesaņem. PPP nesniedz informāciju par kopējo AB patēriņa apjomu, jo fiksē situāciju konkrētā laika punktā. Ar šķērsgriezuma pētījumiem, pie kuriem pieder PPP, nevar nevar spriest par incidenci (piemēram, kad AB lietošana ir sākusies).

4.2. Definētās diennakts devas metodes izmantošana antibiotiku patēriņa pētījumos

BKUS AB patēriņa dati tika analizēti, izmantojot gan DDD, kas raksturo kopējo AB patēriņu, gan DDD/100 GD un DDD/100 pacientiem, kas raksturo lietošanas intensitāti. 2006.–2013. gadā BKUS novietnē “Torņakalns” samazinājās gan ārstēto pacientu un gultu dienu skaits (3.14. attēls), gan arī vidējais ārstēšanas ilgums. Slimnīcā samazinājās kopējais AB patēriņš, izteikts DDD, kā arī DDD/100 pacientiem, bet pieauga – DDD/100 GD (3.17. attēls). Saskaņā ar *Filius et al.* (2005) antimikrobās rezistences selekcijas spiediena izvērtēšanā slimnīcā ir svarīgi trīs faktori: kopējais AB patēriņš slimnīcā kopumā vai konkrētā nodaļā noteiktā laika posmā, pacientu skaits, kas ārstēts ar AB, un cik proporcionāli liels pacientu skaits saņem AB. Tāpēc nebūtu pareizi, ja AB patēriņu analizētu, tikai ņemot vērā DDD/100 GD. Autori arī min, ka pietrūkst pētījumu, kuros būtu analizēta korelācija starp starp dažādām AB patēriņa pētīšanas metodēm un rezistences līmeni (*Filius et al.*, 2005). Ir pētījumi, kuros mēģināts papildināt DDD/100 GD, piemēram, ar vecumam pielāgoto blakusslimību apkopojumu (DDD/100GD/vecumam pielāgoto blakusslimību apkopojums) (*Aldeyab et al.*, 2014), tomēr šāds analīzes veids ir piemērots AB patēriņu pētījumiem pieaugušajiem. Pētījumā, kurā analizēts AB izlietojums divās bērnu slimnīcās Rijekā (Horvātijā) un Smoļenskā (Krievijā), rezultāti bija izteikti DDD/100 GD un 90%DU, bet nekas nebija minēts par vidējo hospitalizācijas ilgumu. Zināms tikai tas, ka abās slimnīcās bija līdzīgs gultu skaits un sešas klīnikas (*Palcevski et al.*, 2004). Kopējais AB patēriņš Rijekā 2000. gadā bija 29,0 DDD/100 GD, bet Smoļenskā – 8,3 DDD/100 GD. Trīs biežāk lietotās AB Rijekā bija cefuroksīms, ceftriaksons un azitromicīns, bet Smoļenskā – amoksicilīns, midekamicīns un ampicilīns (*Palcevski et al.*, 2004). Ķīnā piecās bērnu slimnīcās 2002.–2006. gadā veiktajā pētījumā kopējais AB patēriņš samazinājās no 68,2 DDD/100 GD līdz 49,9 DDD/100 GD. Trešās paaudzes cefalosporīni bija biežāk lietotā AB grupa šajās slimnīcās (*Zhang*, 2008a). Ķīnā lielo AB patēriņu izdevās samazināt, pateicoties dažādām aktivitātēm ar mērķi, uzlabot AB lietošanu slimnīcās, ko apliecina 2014. gadā veikts pētījums 65 slimnīcās, kurā konstatēts, ka, pateicoties dažādām aktivitātēm ar mērķi, uzlabot AB lietošanu slimnīcās, vidējais gada AB patēriņš ir samazinājies no 76,6 DDD/100 GD līdz 35,9 DDD/100 GD (2010. gada jūlijs – 2014. gada jūnijs) (*Bao et al.*, 2015). BKUS AB patēriņš bija robežās no 39,5 DDD/100 GD līdz 49,4 DDD/100 GD (3.17. attēls). Tas ir mazāk nekā Ķīnā veiktajā pētījumā (*Zhang*, 2008a), kā arī Rijekas slimnīcā, bet vairāk nekā Smoļenskas slimnīcā (*Palcevski et al.*, 2004). Lai labāk izprastu atšķirības AB patēriņā Rijekas, Smoļenskas un Ķīnas slimnīcās, salīdzinot ar BKUS, būtu nepieciešama papildus informācija par šīm ārzemju slimnīcām (gultas dienu skaits, ārstēšanas ilgums, vidējais ārstēšanas ilgums).

AB patēriņš DDD/100 GD var pieaugt tad, ja lielāks skaits pacientu saņem AB, pacientam nozīmē lielāku AB devu vai arī ārstēšana kļūst intensīvāka (*Dimiņa, 2013*). BKUS ordinētās devas tika analizēta tikai pacientiem ar augšējo un apakšējo ekstremitāšu lūzumiem, apendicīta un mezadenīta diagnozēm, un šajās analizēs konstatētais neļauj apgalvot, ka 2011.–2013. gadā ordinētās AB devas būtu bijušas biežāk par lielu nekā 2001.–2003. gadā saskaņā ar slimnīcas Rekomendācijām vai ražotāju zāļu aprakstiem. Piemēram, cefazolīnam devas bija par lielu 1 (20,0%) ordinācijā pacientiem ar apendicīta diagnozi 2011.–2013. gadā un 9 (40,9%) ordinācijās 2001.–2003. gadā saskaņā ar slimnīcas Rekomendācijām. Savukārt pacientiem ar augšējo un apakšējo ekstremitāšu lūzumiem cefazolīna devas saskaņā ar slimnīcas Rekomendācijām biežāk bija par lielu 2011.–2013. gadā (3.62. attēls). Šos rezultātus nevar viennozīmīgi attiecināt uz pārējiem ķirurģiskiem un terapeitiskiem profiļiem. Kopējie DDD analīžu rezultāti BKUS liecina par to, ka no 2006.–2013. gadam ir samazinājies kopējais ārstēto pacientu skaits (3.17. attēls). Tomēr, tā kā dati par AB patēriņu tika ņemti no aptiekas datu bāzes, nav konkrēti zināms, cik liels pacientu skaits šajā laika posmā saņēma AB. To, ka ārstē mazāku pacientu skaitu ar AB, apstiprina PPP rezultāti (3.1. tabula).

Īsākai un intensīvākai terapijai var būt pozitīva iezīme, lai samazinātu rezistentu mikroorganismu izplatību (*Schrag et al., 2001*), tomēr te jāņem vērā arī lietotais AB spektrs. BKUS ir palielinājies cefalosporīnu grupas AB un jo īpaši 3. paaudzes cefalosporīnu patēriņš, ko apliecināja gan DDD metodes, gan prevalences pētījumu rezultāti (3.1. un 3.21. attēls). Cefalosporīni bija arī starp biežāk lietotām AB ķirurģiskā profilaksē augšējo un apakšējo ekstremitāšu lūzumiem (3.39. tabula). Turklāt, turpinot analizēt AB patēriņu slimnīcā 2014. gadā, tika novērots, ka cefalosporīnu patēriņš turpina pieaugt, un 2014. gadā pirmo reizi citu β laktāma AB (J01D) patēriņš bija lielāks nekā β laktāma AB, penicilīnu (J01C) patēriņš pēc visiem trīs rādītājiem: DDD, DDD/100 GD un DDD/100 pacientiem. Trešās paaudzes cefalosporīnu patēriņa pieaugums novērots ne tikai BKUS, bet arī, piemēram, bērnu nodaļās Oslo universitātes slimnīcā, kur AB izlietojums tika izteikts rekomendētās diennakts devās uz 100 kilogramiem dienā. Analizētais laika posms bija 2002.–2009. gads. Trešās paaudzes cefalosporīnu patēriņš pieauga par 6,9%, imidazola atvasinājumu – 6,6%, bet karbapenēmu – 18,0% (*Raastad et al., 2015*). Citā, Austrumnorvēģijā 2002.–2007. gadā veiktā pētījumā par stacionētajiem pieaugušajiem konstatēts, ka pieaudzis plaša darbība spektra AB patēriņš, lai gan tas joprojām ir mazāks nekā citās valstīs, īpaši Dienvidēiropā (*Haug et al., 2011*). Lielbritānijā ar dažādām aktivitātēm (speciālistu izglītošanu, ierobežojošām metodēm u.c.) ir izdevies samazināt 3. paaudzes cefalosporīnu patēriņu. Pētījuma autori gan atzīst, ka, samazinot vienas AB grupas lietošanu, nereti tās vietu ieņem citas AB. Autori (*Cooke et al.,*

2014) min, ka ir jāpievērš uzmanību ievērojami pieaugošajam amoksicilīna/klavulānskābes un karbapenēmu patēriņam, īpaši ņemot vērā pieaugošo rezistenci pret karbapenēmiem.

Analizējot AB sezonālo patēriņu, netika iegūti pierādījumi tam, ka tas būtu bijis vislielākais gada pēdējā ceturksnī, kad to varētu saistīt, piemēram, ar akūto dziļo elpceļu saslimšanu skaita pieaugumu. Piemēram, 2013. gadā otrs lielākais AB patēriņš bija tieši vasaras mēnešos (DDD/100 GD un DDD/100 pacientiem) (3.18. attēls). Savukārt ārstēto pacientu un gultu dienu skaits 3. ceturksnī bija vismazākais, salīdzinot ar pārējiem 2013. gada ceturkšņiem. Šādus rezultātus nevar skaidrot arī ar atsevišķu nodaļu virsmāsu ieradumu, veidot zāļu uzkrājumus, vai nodaļu profilu izmaiņām, kas ir notikušas dažādos ceturkšņos arī 2011. gadā un 2012. gadā. Analizējot biežāk lietoto AB grupu (penicilīnu un cefalosporīnu) sezonālo patēriņu, izmaiņas tika novērotas, rezultātus izsakot gan DDD, gan DDD/100 GD un DDD/100 pacientiem (3.19. un 3.20. attēls). Turklāt ne vienmēr vasaras mēnešos bija mazāks AB patēriņš. Piemēram, cefalosporīniem otrs lielākais patēriņš 2013. gadā bija tieši 3. ceturksnī (DDD/100 GD) (3.20. attēls). Šādi rezultāti varētu liecināt par neracionālu AB izlietojumu, jo īpaši ņemot vērā, ka cefalosporīniem lielāko patēriņa daļu veidoja 3. paaudzes cefalosporīni. Teorētiski precīzākus AB izlietojuma rezultātus varētu iegūt, ja aprēķinos ņemtu vērā nodaļu izlietoto nevis no aptiekas saņemto AB daudzumu. Tomēr BKUS gadījumā šie rezultāti nebūtu ticami, jo zāles netiek norakstītas uz konkrētu pacientu, turklāt nodaļu virsmāsu zāļu atlikumu norakstīšanā mēneša beigās ne vienmēr vadās pēc vienādiem priekšstatiem un principiem.

AB patēriņu var iespaidot arī nodaļās izvietoto gultu profili. 2013. gadā Bērnu ķirurģijas klīnikā bija lielākais AB patēriņš – 10369 DDD (3.24. attēls). Savukārt, izsakot patēriņu DDD/100 GD, Bērnu ķirurģijas klīnikā tas bija ceturtais lielākais pēc onkohematoloģijas, ITN un vispārējās pediatrijas nodaļas – 49,7 DDD/100 GD (3.26. attēls). Šādus Bērnu ķirurģijas klīnikas rezultātus vismaz daļēji var ietekmēt papildzinātā profilakse, kas tika konstatēta 67,3% pacientiem ar akūtā flegmanozā apendicīta diagnozi un augšējo un apakšējo ekstremitāšu lūzumu diagnozēm (3.59. attēls). Šādu pieņēmumu apstiprina arī plaši lietotie cefalosporīni, kas ir minēti slimnīcas Rekomendācijās (*Zavadska et al., 2013*). Ķirurģiskā profilakse pagaidām nav pētīta citos ķirurģijas profilos, tāpēc nav iespējams pateikt, vai arī šajos gadījumos būtu konstatējami nepamatoti papildzinātas profilakses gadījumi.

AB patēriņa pētījumi nepieciešami arī tāpēc, lai izstrādātu darbības plānu rezistences mazināšanai. Antimikrobās rezistences attīstību ietekmē dažādi faktori – higiēnas un dezinfekcijas prasību ievērošana, laboratorijas paraugu ņemšanas atbilstība prasībām, kā arī AB patēriņš. Literatūrā ir pieejami pētījumi, kuros analizēts kā AB patēriņš ietekmē

rezistences attīstību (*Zou et al.*, 2015). BKUS nav veikta AB patēriņa un antimikrobās rezistences iespējamās saistības analīze. Šī pētījuma ietvaros netika atsevišķi analizēti vai un kādos gadījumos ir vai nav notikusi pāreja no viena darbības spektra AB lietošanas uz otra darbības spektra AB – DDD un PPP metodes šādu analīzi nepieļauj, savukārt ķirurģisko pacientu medicīniskās dokumentācijas analīzes rezultāti liecina, ka galvenokārt lietotas plaša darbības spektra AB, bet, ja notikusi AB nomainīšana, tad plaša darbības spektra AB nomainīta arī uz plaša darbības spektra AB (3.13., 3.25. un 3.39. tabula). ASV sešās pieaugušo slimnīcās veikta pētījuma rezultāti rāda, ka empīriskā plaša darbības spektra AB lietošana ir izplatīta, un ka retāk nekā vienam no trīs pacientiem notiek pāreja uz šaura darbības spektra AB piecu dienu laikā pēc terapijas sākšanas (*Braykov et al.*, 2014). Promocijas darba rezultāti rezultāti liecina, ka ir jādomā, kādā veidā pievērst ārstu uzmanību gan pārejai uz perorālo AB lietošanu, gan šaurāka darbības spektra AB tajās situācijās, kad tas ir iespējams. BKUS novietnē “Torņakalns” apstiprinājās citos pētījumos (*MacKenzie et al.*, 2006) konstatētais, ka AB patēriņu vismaz daļēji var ietekmēt arī pieejamo aktīvo vielu daudzums – jo plašāks ir pieejamo aktīvo vielu daudzums, jo lielāks patēriņš (2006. gadā slimnīcā bija lielāks AB patēriņš un pieejamo aktīvo vielu skaits nekā 2013. gadā), tomēr šos rezultātus varēja ietekmēt tas, ka samazinājās ne tikai slimnīcā pieejamo aktīvo vielu skaits, bet arī ārstēto pacientu skaits (3.14. attēls).

Izvērtējot kopējo AB patēriņu slimnīcā pēc 90%DU metodes, tika iegūti daži līdzīgi rezultāti kā *Porta et al.* pētījumā (*Porta et al.*, 2012) – gan BKUS novietnē “Torņakalns”, gan pētījumā analizētajās slimnīcās 90%DU veidoja vidēji 14 AB. Kopējais vidēji lietoto AB skaits gan BKUS novietnē “Torņakalns” bija mazāks nekā pētījumā – 31 AB pret 47. Atšķirības tika novērotas AB, kas veidoja 90%DU: ja BKUS novietnē “Torņakalns” amoksicilīns visu gadus bija starp piecām biežāk lietotām AB pēc 90% DU metodes (3.33. attēls), tad *Porta et al.* pētījumā amoksicilīns nebija starp šīm piecām biežāk lietotām AB, izvērtējot pētījumā iekļauto četru slimnīcu vidējos rezultātus. Tikai vienā no pētījuma centriem (bērnu slimnīcā Grieķijā) amoksicilīns bija starp piecām biežāk lietotām AB pediatriem pacientiem. Savukārt ceftriaksons bija starp 90%DU AB gan BKUS novietnē “Torņakalns” (6. pielikums), gan visās 4 *Porta et al.* pētījumā iekļautajās slimnīcās. Salīdzinot BKUS novietnē “Torņakalns” piecas biežāk lietotās AB pēc 90%DU metodes 2006. gadā ar Ķīnā piecās bērnu slimnīcās veikto AB patēriņa analīzi pēc 90%DU metodes arī 2006. gadā, (*Zhang et al.*, 2008a), konstatēts, ka tikai penicilīnu G arī lietoja kādā no Ķīnas slimnīcām, bet gentamicīnu – divās bērnu slimnīcās Ķīnā (4.1. tabula). Ar promocijas darbā izmantoto metožu palīdzību nav iespējams pateikt, kas ir bijis par iemeslu AB ordinēšanas taktikas izmaiņām, salīdzinot 2006. gadu un 2013. gadu, kad ceftriaksons un cefuroksīms jau

bija starp trīs biežāk lietotām AB, bet penicilīna G un ampicilīna lietošana samazinājās (3.33. attēls un 4.1. tabula).

4.1. tabula

Piecas biežāk lietotās AB pēc 90%DU metodes BKUS novietnē “Torņakalns” un piecās Ķīnas bērnu slimnīcās 2006. gadā

Latvija		Ķīna									
BKUS novietne “Torņakalns”		Slimnīca B		Slimnīca SA		Slimnīca SB		Slimnīca C		Slimnīca G	
AB nosaukums	90% DU	AB nosaukums	90% DU	AB nosaukums	90% DU	AB nosaukums	90% DU	AB nosaukums	90% DU	AB nosaukums	90% DU
Ampicilīns	20,5	Azitromicīns	15,8	Amoksicilīns / klavulānskābe	28,7	Cefazolīns	14,5	Cefuroksīms	12,8	Amoksicilīns / klavulānskābe	15,3
Penicilīns G	13,3	Cefotīams ^a	9	Cefuroksīms	10,7	Ceftriaksons	11,5	Amoksicilīns / klavulānskābe	12	Azitromicīns	12,3
Amoksicilīns	12,3	Cefuroksīms	8,8	Azitromicīns	9,9	Gentamicīns	10,9	Penicilīns G	9,2	Ceftriaksons	8,3
Oksacilīns	9,5	Cefoperazons / sulbaktāms ^a	8,5	Cefotaksīms	9,4	Amoksicilīns / klavulānskābe	7,8	Gentamicīns	7,7	Metronidazols	8,2
Gentamicīns	5,8	Sulbaktāms ^a	5,8	Eritromicīns	3,9	Cefotaksīms	6,3	Cefazolīns	7,3	Amoksicilīns	6,8

^aAB nav Latvijas Zāļu reģistrā

Metodes priekšrocības un trūkumi

DDD metodes priekšrocība ir tāda, ka ar tās palīdzību var iegūt informāciju par AB patēriņu (DDD) un lietošanas intensitāti (DDD/100 GD, DDD/100 pacientiem) konkrētā nodaļā, klīnikā vai slimnīcā (slimnīcās) kopumā. DDD metode līdzīgi kā PPP neprasa lielus finansiālus ieguldījumus no slimnīcas puses, lai varētu veikt analīzi. Viens no DDD metodes trūkumiem ir tāds, ka tā neatspoguļo reālo izlietoto AB daudzumu, jo DDD ir mākslīgi radīta nevis reāla vērtība. PVO izveidotās DDD vērtības var atšķirties no AB rekomendētās un arī ordinētās devas. (Haug *et al.*, 2014, Müller *et al.*, 2006). Turklāt, lai arī konkrētai AB ir viena DDD vērtība, ļoti bieži praktiski tiek lietotas dažādas devas (piemēram, 375 mg amoksicilīna UTI ārstēšanai un 2 grami sešas reizes dienā meningīta ārstēšanai, bet DDD abos gadījumos ir 1). Metodes izmantošanai ir nepieciešama datu elektroniskā uzskaitē – slimnīcas aptiekā saņemto un izsniegto AB daudzums. Metode ir aptuveni tikpat laikietilpīga cik PPP. Aptiekas datu bāzē pieejamie dati par AB apgrozījumu vispirms ir jāpārreķina no tablešu, flakonu, ampulu vai iepakojumu skaita gramos un tad DDD. Datu iegūšana prasīs vairāk laika arī tādus gadījumos, ja AB patēriņš tiks apkopots pa mēnešiem nevis pa ceturkšņiem un gadiem. Analīze pa ceturkšņiem ir nepieciešama tādēļ, lai iegūtu informāciju par AB patēriņa sezonālām izmaiņām (Dimiņa, 2013, Vander Stichele *et al.*, 2006).

AB patēriņa analīze pa mēnešiem, kas būtu precīzāka par ceturkšņa un gada datu apkopojumu un atbilstošāka laika sēriju analīzei, netika izmantota tāpēc, ka tai ir savi

trūkumi: AB patēriņu pa mēnešiem var ietekmēt tas, vai nodaļas virsmāsa ir vai nav atvaļinājumā (nodaļā var veidoties lielāki uzkrājumi, virsmāsei aizejot atvaļinājumā, neskatoties uz to, ka Ministru Kabineta 2007. gada 27. marta noteikumu Nr. 220 “Zāļu iegādes, uzglabāšanas, izlietošanas, uzskaites un iznīcināšanas kārtība ārstniecības iestādēs un sociālās aprūpes institūcijās” 45. punktā noteikts, ka struktūrvienībās zāles uzglabā ne vairāk kā piecu dienu patēriņam (*Ministru kabineta noteikumi Nr.220, 2007*), darbinieku atvaļinājumi vasaras mēnešos (vasaras periodā dažas nodaļas uz mēnesi tika slēgtas, un pacienti pārvietoti uz citām nodaļām).

AB patēriņa analīzi pa slimnīcas struktūrvienībām apgrūtināja tas, ka laikā no 2006.–2013. gadam un jo īpaši laika posmā no 2011.–2013. gadam nodaļu struktūra ļoti mainījās – nodaļas tika apvienotas, mainīti nodaļu profili, dažas nodaļas slēgtas, savukārt slimnīcas aptieka turpināja AB apgrozījuma uzskaiti pēc iepriekšējā nodaļu principa un, neveicot detalizētāku AB izsniegšanas uzskaiti pa profiliem. Tāpēc bija iespējama situācija, ka nodaļā, kurā iepriekš tika stacionēti gastroenteroloģiskā un endokrinoloģiskā profila pacienti, pēc reorganizācijas papildus jau minētajām pacientu grupām tika stacionēti arī reimatoloģiskā un nefroloģiskā profila pacienti. Šīs administratīvās norises negatīvi iespaidoja rezultātu kvalitāti, tāpēc rezultātu analīzei atsevišķās nodaļās vairs nebija būtiskas vērtības – šajā darbā AB patēriņa dati tika apkopoti un analizēti tikai Bērnu ķirurģijas klīnikā, kurā apvienotas vairākas nodaļas. 2006. gadā BKUS bija četras ķirurģijas un traumatoloģijas un ortopēdijas nodaļas, bet 2013. gadā – tikai divas nodaļas. 2008.–2012. gada rezultātus ietekmēja arī tas, ka abdominālā ķirurģija bija iekļauta Interdisciplinārajā nodaļā kopā ar gastroenteroloģiju un endokrinoloģiju. Nebija iespējams precīzi pateikt, cik daudz un kādas AB saņēma tieši ķirurģiskā profila pacienti. Līdzīga problēma vērojama vēl citā ķirurģijas nodaļā visā analizējamā laika posmā, jo šajā nodaļā ārstē arī kardioloģiskos pacientus. Traumatoloģijas un ortopēdijas profila pacienti līdz 2012. gada 2. ceturksnim tika stacionēti atsevišķā nodaļā, bet, sākot ar 3. ceturksni, jau atradās vienā nodaļā ar uroloģijas un apdegumu pacientiem. Analizējot AB izlietojumu, netika ņemti vērā otolaringoloģijas nodaļas dati (otolaringoloģijas nodaļa tika iekļauta Bērnu ķirurģijas klīnikā 2013. gadā).

Būtiskākais trūkums saistībā ar patēriņa pētījumiem bērniem ir tāds, ka DDD nav veidota bērniem – izmantojot šo analīzes metodi, netiek ņemts vērā bērna ķermeņa svars. AB patēriņa analīzi visiem stacionētiem bērniem Latvijā varētu apgrūtināt tas, ka pagaidām nav ieviesti vienoti AB patēriņa analīžu principi ne Latvijas slimnīcās, ne citās ārstniecības iestādēs, bet viss notiek, galvenokārt balstoties uz brīvprātības un pētnieku entuziasma principa. Tomēr tā nav tikai Latvijas problēma, bet par to raksta pētnieki arī citās valstīs (*Norberg et al., 2014*). Latvijā slimnīcas pagaidām var izvēlēties, veikt vai neveikt AB

patēriņa analīzi, cik bieži to darīt un kādas metodes izmantot. Neskatoties uz DDD metodes nepilnībām, to izmanto pētījumos par AB izlietojumu bērniem (1.5. tabula). Dažos pētījumos analizēta AB lietošana konkrēta profila nodaļās, piemēram, jaundzimušajiem (*Liem et al.*, 2010b). Reizēm tiek izmantotas abas metodes (PPP un DDD), lai iegūtu pilnīgāku informāciju par AB patēriņa tendencēm (*Cooke et al.*, 2014, *Zarb et al.*, 2011). Ir AB patēriņa pētījumi bērniem, kuros izmantota gan PPP, gan DDD, 90%DU un ordinētā diennakts deva (*Porta et al.*, 2012) vai arī tikai DDD un 90%DU (*Arcavi et al.*, 2010, *Palcevski et al.*, 2004). Daži autori (*Irwin et al.*, 2013) tomēr uzskata, ka ir nepieciešams izveidot bērnu DDD, lai varētu veikt AB patēriņa salīdzinājumus starp dažādām valstīm un reģioniem. Promocijas darbā DDD metode bija izmantojama tāpēc, ka viens no būtiskākajiem uzdevumiem bija, noskaidrot AB lietošanas īpatnības, kādas AB un AB grupas biežāk lietotas un kādas tendences novērotas laika gaitā, ko šī metode ļauj veikt.

4.3. Ķirurģiskā profilakse

AB lietošana ķirurģiskai profilaksei ir nozīmīgs kvalitātes indikators, kas norāda, cik korekti AB tiek lietotas slimnīcā. ARPEC veiktajā prevalences pētījumā 33,0% ķirurģisko pacientu saņēma AB (*Versporten et al.*, 2013), bet šajā pētījumā nebija sīkāk norādīts, cik daudz ķirurģisko pacientu saņēma AB profilaktiski.

Visus ECDC (2013b) piedāvātos kvalitātes indikatorus pacientu ar akūta apendicīta un augšējo un apakšējo ekstremitāšu lūzumu diagnozēm datu analīzē nebija iespējams izmantot, jo ne vienmēr bija pieejama visa nepieciešamā informācija, šo indikatoru izmantošanai (piemēram, cikos AB ir ievadītas pirms operācijas).

Ķirurģiskā profilakse PPP

Ķirurģiskās profilakses ordināciju skaits visos BKUS veiktajos PPP bija ļoti neliels, tas variēja no 11,8% 2011. gada maija PPP līdz 30,0% 2013. gada novembra PPP. Lielākā daļa pacientu saņēma AB ilgāk par 24 stundām – no 50% (4 ordinācijas) 2011. gada novembrī līdz 100% (7 ordinācijas 2011. gada maijā un 12 ordinācijas 2012. gada novembrī). Tik neliels pētījuma dalībnieku skaits liedz izdarīt plašākus secinājumus par profilakses korektumu, balstoties tikai uz PPP rezultātiem. Latvijas slimnīcās veiktajos PPP procentuālais pacientu skaits, kas saņēma AB ilgāk par 24 stundām, bija liels – 55,3% (*Dimiņa*, 2013), kas varētu liecināt par to, ka Latvijas slimnīcās kopumā netiek pievērsta pietiekama uzmanība pareizas ķirurģiskai profilakses ievērošanai. Prospektīvā pētījumā, ko veica 2013. gadā trīs

Itālijas bērnu slimnīcās, analizējot ķirurģiskās profilakses atbilstību (AB ievades laiku, lietošanas ilgumu, AB izvēli saskaņā ar vadlīnijām) konstatēja, ka nepieciešami uzlabojumi, jo atbilstība vadlīnijām tika konstatēta tikai 8% no 206 procedūrām, kur profilakse bija nepieciešama (*Ciofi Degli Atti et al.*, 2015). Joprojām, neskatoties uz to, ka ir notikušas vairākas prezentācijas par ķirurģisko profilaksi, ne visiem BKUS ārstiem ir pilnīga izpratne par to, ka AB profilaktiski ir jāievada vienas stundas laikā pirms incīzijas. Dažkārt pareiza AB ievades laika ievērošanu traucē loģistikas problēmas, piemēram, no operāciju bloka tiek paziņots, kad pacientu var vest uz operāciju, nodaļā tiek ievadītas AB, bet kaut kādu iemeslu dēļ operācija aizkavējas. Kā viens no risinājumiem šādām situācijām varētu būt tas, ka AB ievada anesteziologs jau operāciju blokā nevis māsa nodaļā.

Ķirurģiskā profilakse pacientiem ar akūtu apendicītu

Salīdzinot 2001.–2003. gada un 2011.–2013. gada datus, savlaicīgi veiktās profilakses gadījumu skaits pacientiem ar akūta apendicīta diagnozi ir nedaudz palielinājies 2011.–2013. gadā, tomēr joprojām ir liels nesavlaicīgi veiktās profilakses gadījumu skaits (3.39. attēls). Salīdzinot ķirurģiskās profilakses ilgumu (viena deva, vairākas devas 24 stundu laikā un AB lietošana ilgāk par 24 stundām), situācija ir pat pasliktinājusies, jo 2001.–2003. gadā 44,3% pacienti ar diagnozi akūts flegmonozs vai katarāls apendicīts saņēma AB ilgāk par 24 stundām, savukārt 2011.–2013. gadā – 55,8% pacienti. Šo pacientu medicīniskajā dokumentācijā nebija minēts apstiprinājums tam, ka būtu nepieciešams turpināt AB lietošanu. Situācija nav arī uzlabojusies ar AB ievades laika norādīšanu – ja 2001.–2003. gadā tas nebija norādīts 60,2% jeb 133 pacientiem, tad 2011.–2013. gadā – 85,9% jeb 85 pacientiem. BKUS veiktā pētījumā (*Mozgis et al.*, 1999) par apendicītu ārstēšanas taktikas maiņu, sākot no BKUS pirmsākumiem simts gadu laikā, minēts, ka AB profilakse tika uzsākta 1997. gadā, izmantojot cefuroksīmu vai cefobidu (*Mozgis et al.*, 1999). Tajā laikā AB izvēli vismaz daļēji varēja ietekmēt pieejamo AB daudzums un to izvēles iespējas. Slimnīcas Rekomendācijās (*Zavadska et al.*, 2013) ir norādīts, ka profilakse nepieciešama destruktīva apendicīta gadījumos un kā izvēles AB minēts cefotaksīms. Dažādu valstu un organizāciju AB rekomendācijās ir rakstīts, ka AB profilakse būtu nepieciešama pirms visām apendektomijām: gan nekomplīcētu, gan komplīcētu apendicītu gadījumos (*Andersen et al.*, 2005, *Daskalakis et al.*, 2014, *Hopkins*, 2010, *Lee et al.*, 2010, *SCHTA*, 2010, *SIGN*, 2008). Saskaņā ar dažu autoru domām (*Vons et al.*, 2011) AB profilakse visu operēt plānoto apendicītu gadījumā ir nepieciešama tāpēc, ka rutīnveidā izmantotās diagnostikas metodes neļauj pirms operācijas viennozīmīgi noteikt, vai pacientam būs vai nebūs destruktīvs apendicīts. *Cochrane*

sistemātiskā pārskata autori (*Andersen et al.*, 2005) arī norāda, ka AB lietošana ir efektīva, lai pasargātu no pēcoperācijas KĶBI rašanās, neskatoties uz to, vai AB lietotas pirms, pēc operācijas vai operācijas laikā. Nav gan korekti nosaukt par ķirurģisko profilaksi tos gadījumus, kad AB ievade notikusi operācijas laikā vai pēc operācijas. Šādos gadījumos tas jau ir uzskatāms par ārstēšanu.

Minētas tiek dažādas AB, piemēram, *UpToDate* datu bāzē rakstīts, ka bērniem profilaksē izmantojamās AB varētu būt cefoksitīns, cefotetāns, piperacilīns/tazobaktāms, ceftriaksons ar metronidazolu vai gentamicīns un vai nu klindamicīns vai metronidazols pacientiem ar alerģiju uz penicilīniem un cefalosporīniem. Diskutabls ir ieteikums, izmantot, piemēram, ceftriaksonu jo īpaši tajās situācijās, kad nav nepieciešama tālāka ārstēšana ar AB, ņemot vērā ceftriaksona ilgo eliminācijas pusperiodu, kā arī to, ka trešās paaudzes cefalosporīnu, jo īpaši ceftriaksona lietošana ievērojami palielina ESBL un MRSA attīstību.

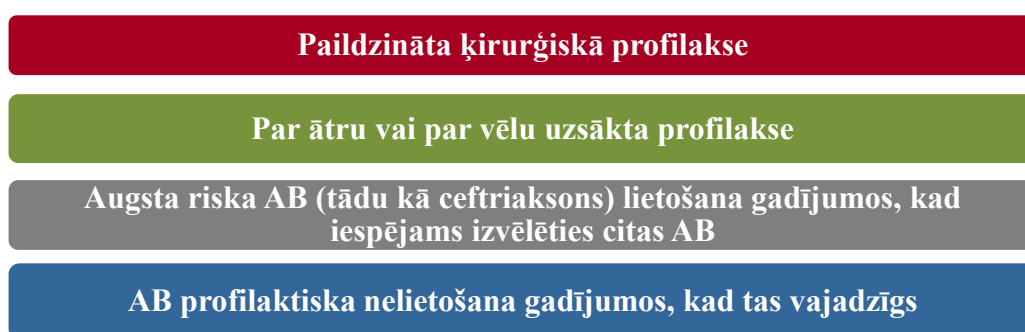
Ķirurģiskā profilakse pacientiem ar augšējo un apakšējo ekstremitāšu lūzumiem

Lielākais hospitalizēto pacientu skaits gan 2011.–2013. gadā, gan 2001.–2003. gadā bija ar diagnozes kodu S52 (3.55. attēls). Šie rezultāti ir līdzīgi SPKC sniegtai informācijai par hospitalizētiem bērniem (1.16. attēls). 2011.–2013. gadā, salīdzinot ar 2001.–2003. gadu, palielinājies to operāciju skaits, kad profilaktiski saņemta 1 AB deva – attiecīgi 73,4% un 33,7% operāciju. Samazinājies to operāciju skaits, kad profilaktiski lietotas AB (attiecībā pret visu operāciju skaitu, kur bijusi nepieciešama profilakse), un samazinājies arī to operāciju skaits, kur profilakse ilgusi ilgāk par 24 stundām (3.59. attēls). 2011.–2013. gadā ir samazinājusies ceftriaksona un cefuroksīma lietošana profilaksē, bet pieaudzis cefazolīna patēriņš (3.39. tabula). Jāmin gan arī tas, ka 2001.–2003. gadā ceftriaksonu nelietoja profilaksei, bet tā lietošana sākusies vēlākos gados. Savukārt, salīdzinot situāciju 2011., 2012. un 2013. gadā, ceftriaksona patēriņš ir samazinājies no 60,7% 2011. gadā līdz 0% 2013. gadā (3.40. tabula). Izmaiņas nevar izskaidrot ar disertācijā izmantoto kvantitatīvo metožu palīdzību, jo ir nepieciešams kvalitatīvs pētījums, lai noskaidrotu, kāpēc notikušas izmaiņas AB izvēlē.

2011.–2013. gadā, salīdzinot ar 2001.–2003. gadu, ir palielinājies to pacientu skaits, kuri nav saņēmuši ķirurģisko profilaksi vaļēju un slēgtu repozīciju gadījumā, kuru laikā ievietots kāds fiksējošais materiāls (3.57. attēls). Literatūrā minēts, ka šādiem pacientiem būtu jāsaņem AB profilaksi, turklāt vairumā gadījumu pietiek ar vienu AB devu (*Bratzler et al.*, 2013, *Darouiche et al.*, 2004, *Gosselin et al.*, 2004, *INESSS*, 2005b, *SAAGAR*, 2014, *SCHTA*, 2010, *SFAR et al.*, 2011). BKUS traumatologu un ortopēdu vidū nav vienprātības, kādos

gadījumos profilakse ir nepieciešama, kādos nē. Daži ķirurgi savu izvēli, nelietot AB profilaktiski minimāli invazīvu manipulāciju gadījumos un operācijās, kad tiek ievietoti fiksējošie materiāli, piemēram, stieples, pamato ar atsauci uz *Formaini et al.* (2012) rakstu, kurā minēts, ka minimāli invazīvu operāciju gadījumos, nelietojot AB profilaksei, ĶBI risks bērniem ir mazāks par 0,01%, un to, ka bērni, kam tiek veiktas slēgtas repozīcijas ar fiksējošo materiālu ievietošanu, lielākoties ir veseli un bez hroniskām saslimšanām, turklāt reti stājas atkārtoti sakarā ar ĶBI. Tomēr BKUS nav pieejama korekta statistika par to, cik daudzi pacienti ir stājušies atkārtoti ĶBI dēļ, vai informācija no citām veselības aprūpes iestādēm, kur šādi pacienti varētu būt vērsušies, lai varētu izvērtēt atsevišķu BKUS ķirurģu apgalvojuma korektumu. Ja vērtē to, vai profilakse nav vispār bijusi vai AB lietošana uzsākta par vēlu (un faktiski nav uzskatāma par profilaksi, turklāt šādā gadījumā AB lietošana nav pamatota), tad par nevēlamāku noteikti uzskatāms pēdējais variants, jo AB nepamatota lietošana veicina rezistences attīstību, nevar pilnībā izslēgt arī kaitējuma nodarīšanu pacienta veselībai, ņemot vērā, piemēram, daudzās AB blaknes, kā arī tie ir nevajadzīgi izdevumi slimnīcai. BKUS 2011.–2013. gadā AB profilakse bija sākta par vēlu 19,6% jeb 146 pacientiem. Salīdzināt ar 2001.–2003. gadu nebūtu korekti, jo šajā laika posmā bija liels to gadījumu skaits, kad konkrēts AB ievades laiks nebija minēts.

Kopējās novērotās problēmas BKUS Bērnu ķirurģijas klīnikas pacientiem ir līdzīgas citur literatūrā aprakstītām (*Amadeo et al.*, 2010b, *Kesler et al.*, 1982, *Rangel et al.*, 2011, *Voit et al.*, 2005) (4.2. attēls).



4.2. att. Ķirurģiskās profilakses problēmas BKUS Bērnu ķirurģijas klīnikā

Ir pieejami retrospektīvi pētījumi par ķirurģiskās profilakses vadlīniju ievērošanu, kuros analizē izmantota pacientu medicīniskā dokumentācija un slimnīcu informācijas sistēmas (*Klinger et al.*, 2015, *Rangel et al.*, 2011), prospektīvi pētījumi (*Khoshbin et al.*, 2014) un pirms un pēc intervences pētījumi (*So et al.*, 2014) vai tādi, kuros notikusi randomizēta pacientu sadalīšana grupās (*Levy et al.*, 2013). Pētījumā, kurā tika analizēts, vai

ķirurgi ievēro AB lietošanas rekomendācijas – dati apkopoti par laika posmu no 1980.–2011. gadam (Ng *et al.*, 2012), secināts, ka vadlīniju ievērošana ir bijusi no 0–71,9%. Visbiežāk nav ievērota atbilstošu AB izvēle, ievades laiks un lietošanas ilgums. Savukārt kā iemesli vadlīniju neievērošanai minēti nezināšana par vadlīniju esamību, nepieņemšana vadlīnijās rakstītajam, augstskolā iegūtās izglītības par AB profilaksi ietekme, kolēģu ietekme un AB lietošanas stratēģijas neesamība slimnīcā. BKUS ir nepieciešama ķirurgu papildu izglītošana par AB lietošanu, jo tas varētu palīdzēt uzlabot AB lietošanas praksi slimnīcā. Turklāt situācija BKUS pierāda, ka ķirurgi nepievērš pietiekamu uzmanību AB ordinēšanai. Kā papildus trūkums jāmin tas, ka pēdējo gadu laikā slimnīcā ir notikušas tikai dažas prezentācijas ķirurģiem par mikrobu rezistenci un pareizu AB ordinēšanu. BKUS slimnīcas Rekomendācijas tika apstiprinātas slimnīcas valdē 2013. gada septembrī, un tās tika pirms apstiprināšanas saskaņotas ar Bērnu ķirurģijas klīnikas ārstiem, no kuriem daži piedalījās rekomendāciju izstrādē, tomēr šo rekomendāciju, kā arī AB terapijas ordinācijas pamatojuma veidlapas ieviešana nav uzlabojusi situāciju ar ķirurģisko profilaksi, kas nozīmē, ka ir jāmeklē citi veidi pareizas Pētījumā tika konstatēts, ka vismaz neilgā posmā (divus mēnešus) pēc slimnīcas Rekomendāciju ieviešanas, AB profilakse pēc dažiem kritērijiem (cik pacienti no tiem, kam būtu jāsaņem ķirurģisko profilaksi, to saņem, AB lietošanas pārtraukšana 24 stundu laikā pēc operācijas) pat bija sliktāka nekā pirms rekomendāciju ieviešanas (3.38. tabula). Viens no veidiem, kā mazināt ordinācijas kļūdu skaitu Bērnu ķirurģijas klīnikā, būtu situācija, kad zāles ordinētu pediatrs nevis ķirurgs. Vācijā 2008.–2009. gadā septiņās slimnīcās veiktā pētījumā konstatēja, ka daudzos gadījumos ķirurģiskie pacienti nesaņēma AB saskaņā ar rekomendācijām, bet šo situāciju uzlaboja farmācijas studentu klātbūtne nodaļās, kuri sekoja līdz tam, kādas AB un cik ilgu laiku pacientiem ordinēja (Hohmann *et al.*, 2012). 2015. gada aprīlī tika uzsākts izmēģinājuma projekts, kura ietvaros klīniskais farmaceits visu aprīļa mēnesi vairākas reizes nedēļā klīnikā pārbaudīja ordinētās AB devas un ievades intervālus.

4.4. Pacientu ārstēšana akūta apendicīta gadījumā

Izvērtējot apendicītu ārstēšanā izmantotās AB, jāsecina, ka 2011.–2013. gadā ir samazinājies to gadījumu skaits, kad notikusi neskaidra, medicīniskajā dokumentācijā nepamatota AB maiņa, piemēram, ampicilīna un gentamicīna nomaina uz ceftriaksonu un metronidazolu, bet pēc tam uz ampicilīnu, gentamicīnu un metronidazolu (3.36. attēls). Literatūrā minētas dažādas AB un to kombinācijas, ko iespējams izmantot gan apendicītu profilaksē, gan komplikētu apendicītu ārstēšanā (Adibe *et al.*, 2008, Laterre *et al.*, 2006, Morrow *et al.*, 2007, Rodriguez *et al.*, 2000). Ja metronidazola pievienošanu ceftriaksonam

BKUS pacientam varētu skaidrot ar nepieciešamību nosegt anaerobo floru, tad nav skaidra ampililīna un gentamicīna nomaiņa uz ceftriaksonu un pēc tam atpakaļ uz ampililīnu un gentamicīnu (3.36. attēls). 2011.–2013. gadā to pacientu īpatsvars, kas saņēma AB ilgāk par 24 stundām bija lielāks – 80,2% (150) pacientu flegmonoza vai katarāla apendicīta gadījumā turklāt bez pēcooperāciju komplikācijām, 2001.–2003. gadā tie bija 66,3% (183) pacienti. Saskaņā ar literatūras datiem nekomplicētu apendicītu gadījumā AB ne vienmēr nepieciešamas pēcooperācijas periodā (*Hughes et al.*, 2013, *Laterre et al.*, 2006). 2008. gadā veiktajā sistemātiskajā pārskatā par AB profilaktisku lietošanu nekomplicēta (akūta vai gangrenoza) apendicīta gadījumā bērniem minēts, ka AB var lietot 24 stundas vai mazāk (*Nadler et al.*, 2008). Pētījumā arī norādīts, ka, lai arī trīskāršā AB kombinācija tiek uzskatīta par zelta standartu bērniem, tomēr līdzīga efektivitāte varētu būt, lietojot plaša darbības spektra AB monoterapijā. Šī pētījuma autori (*Nadler et al.*, 2008) arī uzskata, ka pierādījumi pieļauj pieaugušo rekomendāciju attiecināšanu uz pediatriko populāciju. Citā analizē minēts, ka nav nepieciešama rutīnveida plaša darbības spektra AB lietošana bērniem ar drudzi un sāpēm vēderā, ja ir mazas aizdomas par komplicētu apendicītu vai citu intraabdominālu infekciju (B III pierādījumi) (*Solomkin et al.*, 2010). BKUS veiktajā pētījumā nevar izslēgt to, ka kāda informācija, kas varētu pamatot ilgo AB lietošanu, medicīniskajā dokumentācijā nebija norādīta, jo dati tika vākti retrospektīvi, tomēr, neskatoties uz šo iespējamo jāucēfaktoru, to pacientu skaits, kas nekomplicēta apendicīta gadījumā ilgstoši saņēma AB, bija liels. Tas tomēr liecina arī par neracionālu AB lietošanas praksi. Analizē nevarēja paļauties tikai uz SSK–10 diagnožu kodiem, bet bija jāņem vērā arī vārdiskais diagnozes apraksts, jo 2001.–2003. gadā bija 14 pacienti, kuriem apendicīts ar peritonītu bija apzīmēts ar kodu K35.9 nevis K35.0.

4.5. Pacientu ārstēšana akūta mezadenīta gadījumā

2011.–2013. gadā ir palielinājies to pacientu skaits, kuriem diagnoze apstiprināta ar USG, salīdzinot ar 2001.–2003. gadu (3.47.attēls). Iespējams, to varētu skaidrot ar USG izmeklējumu veikšanas tehnikas pilnveidošanu, kā arī biežāku USG veikšanu tajos gadījumos, kad ārstam ir bijušas aizdomas par mezadenītu. BKUS pieredze mezadenītu diagnosticēšanā un ārstēšanā laika gaitā ir pilnveidojusies, par ko liecina, piemēram, E. Jakobsona rakstā minētais, ka no 1953. gada līdz 1959. gada 1. ceturksnim ieskaitot, slimnīcā reģistrēts 101 mezadenīta gadījums. To skaits laika gaitā pieaudzis, kad šai diagnozei pievērsta lielāka uzmanība, vairāk veikti arī histoloģiskie un bakterioloģiskie izmeklējumi. Šajā gadījumā runa ir par operētiem pacientiem, jo, piemēram, 1957. gadā bijis 1 akūta mezenterīāla limfadenīta

gadījums uz 10 akūtiem apendicītiem, bet 1958. gadā – 1:6. Tāpat arī atsevišķos gadījumos novērota literatūrā minētā hroniskā apendicīta saistība ar akūto mezadenītu (11 gadījumos). Visbiežāk slimojuši bērni vecumā no 6–10 gadiem (48 bērni) un meitenes vairāk nekā zēni – 59:42 (*Jakobsons, 1959*). 2011.–2013. gadā 13 (2,3%) pacientiem papildus apendicītam tika konstatēts arī mezadenīts, bet 2001.–2003. gadā tāds tika diagnosticēts 24 (2,7%) pacientiem.

Pamatojums AB lietošanai nebija norādīts lielākam pacientu skaitam 2001.–2003. gadā, salīdzinot ar 2011.–2013. gadu (74,% un 30,6%), kas apstiprina gan pacientu ar akūta apendicīta, gan pacientu ar augšējo un apakšējo ekstremitāšu lūzumiem datu analīzē konstatēto, ka ārstam ne vienmēr ir bijuši pārliecinoši argumenti AB lietošanai, kā arī to, ka medicīniskās dokumentācijas aizpildīšanā joprojām vērojamas nepilnības. Lai arī akūta mezadenīta ārstēšanā vairumā gadījumu AB nav nepieciešamas (*East Cheshire NHS Trust, 2013, Mao clinic, 2013*), 2011.–2013. gadā ir lielāks to pacientu īpatsvars, kas tika ārstēti ar AB – 39,9%, attiecīgi 2001.–2003. gadā – 26,6%. Tā kā dati ir vākti retrospektīvi, tad nav iespējams precīzi pateikt, ar ko skaidrojams šāds procentuāli lielāks AB patēriņš 2011.–2013. gadā. Vai tā, piemēram, nav bijusi ārstu vēlme nodrošināties, lai pacientam neattīstītos kādas komplikācijas, tāpēc arī nozīmētas AB. Ārzemju literatūrā ir aprakstīti AB nekorektas ordinēšanas iemesli, kur minēta arī vēlme speciālistam sevi pasargāt no tiesas procesiem un nodrošināties pret varbūtējiem nelabvēlīgiem ārstēšanas rezultātiem, kas ir par iemeslu AB nevajadzīgai ordinēšanai (*Binyos et al., 2000*). Zināmā mērā par neskaidrību, kā labāk ārstēt šos pacientus, liecina arī ļoti dažādā AB izvēle – gan dažādu aktīvo vielu, gan AB lietošana monoterapijā vai kombinācijā ar citām AB (3.25. tabula). Akūto mezadenītu ne vienmēr ir viegli nošķirt no citiem iespējamiem sāpju iemesliem vēderā. Dienvidkorejā universitātes slimnīcā no 2005. gada marta līdz 2010. gada maijam veica pētījumu, cenšoties rast jaunu klasifikāciju bērniem vēdera sāpju gadījumā. Līdzās mezadenītam un apendicītam kā vēdersāpju cēloņi tika norādīti arī peptiskas čūlas, gastroduodenīts, gastroenterīts, febrila vīrusu saslimšana ar ārpusintestinālu infekciju u.c. (*Kim et al., 2014*).

Vēsturiska kontroles grupa un vēsturiskā izpratne par apendicītu

Vēsturiskai kontroles grupai, kas tika izmantota pacientu ar apendicīta, mezadenīta un augšējo un apakšējo ekstremitāšu lūzumu diagnozēm analīzē, ir sekojošas priekšrocības: tiek ietaupīts pētījuma veikšanai nepieciešamais laiks un līdzekļi, jo kontroles grupai tiek izmantoti dati par iepriekš BKUS ārstētiem pacientiem ar tādām pašām diagnozēm. Vēsturiskai kontroles grupai ir arī trūkumi: sevišķa jūtība pret atlases sistemātisko kļūdu, piemēram, izmaiņas diagnostiskajos kritērijos laika gaitā (piemēram, mezadenītu diagnosticēšanā) un iespējama nepilnīga informācija pacientu medicīniskajā dokumentācijā,

uz ko norāda, piemēram, lielais gadījumu skaits (91,6%) pacientiem ar augšējo un apakšējo ekstremitāšu lūzumiem 2001.–2003. gadā, kad nebija precīzi norādīts, cik pacientam ir ievadītas AB.

Vēsturiskā izpratne tikai apendicīta gadījumā minēta tāpēc, ka tieši par šīs diagnozes (nevis mezadenītu vai augšējo un apakšējo ekstremitāšu lūzumu) ārstēšanu kopš tās minēšanas pirms 129 gadiem joprojām arī mūsdienās ir daudz neskaidrību un pretrunu tā ārstēšanā (nogaidoša taktika vai operācijas nekavējoša veikšana, līdz ar AB atklāšanu – atbilstošākā AB vai AB kombinācija, apendicīta izcelsme). Jāmin arī tas, ka tieši Latvijā bērnu slimnīcā strādājošais ķirurgs P. Klemms ir savulaik viens no pirmajiem formulējis, ka apendicīts ir ķirurģiska infekcijas slimība un tāpēc analizējams kompleksi.

4.6. Zāļu devu informācijas avoti

Analizējot to informāciju, kas pieejama par AB devām un indikācijām, jāsecina, ka tā nereti ir nepilnīga un pat pretrunīga. Piemēram, *Pamecil* (2008) zāļu aprakstā rakstīts, ka “bērniem līdz 2 gadu vecumam jālieto ¼ daļa no pieaugušo devas, bērniem no 2 līdz 10 gadu vecumam jālieto ½ pieaugušo devas. Devu daudz precīzāk var aprēķināt atbilstoši ķermeņa masai, lietojot 25 mg–50 mg/kg ķermeņa masas dienā”. Deva 25–50 mg/kg/dienā ir 2-4 reizes mazāka nekā tas minēts otra Latvijā reģistrētā ražotāja zāļu aprakstā (*Pan-ampicillin*, 2010) vai BNFC (2013) (4.2. tabula). Devas dalījums ¼ un ½ daļā no pieaugušo devas atkarībā no pacienta vecuma ir līdzvērtīgs *Ahmed et al.* (2011) aprakstītajam senajam fenoksimetilpenicilīna devas dalījuma principam: “Liels bērns = puse no pieaugušo devas, mazs bērns = puse no liela bērna devas, zīdains = puse no maza bērna devas.” BNFC raksta devas aprēķina iedalījumu pa vecuma grupām, bet ļoti reti, ņemot vērā ķermeņa svaru, Lexi ir dalījums pēc gadiem. Micromedex 2,0 datu bāzē – pēc kilogramiem. *Pamecil* zāļu aprakstā – visiem vienots devas aprēķina princips, *Pan-Ampicillin* – divas grupas: jaundzimušie un zīdaiņi un bērni, bet nekas nav teikts par pusaudžiem (4.2. tabula).

4.2. tabula

Ampicilīna IV un IM devu piemēri dažādos informācijas avotos

Informācijas avots	Vecums vai svars	Ievades veids	Lietošanas veids
BNFC (2013)	1 mēnesis – 18 gadiem	IV, IM	25 mg/kg (maksimāli 500 mg) katras 6 stundas (devu dubultot smagas infekcijas gadījumā)
Lexi (<i>Takemoto</i> , 2011)	< 12 gadiem	IV, IM	100–200 mg/kg/dienā, sadalot katras 6 stundas
Micromedex 2.0	> 12 gadiem	IV, IM	500 mg–3 g katras 6 stundas; maksimālā deva 14 g/dienā
	≥ 40 kg	IV, IM	500 mg katras 6–8 stundas (zarnu trakta infekcijas)

Informācijas avots	Vecums vai svars	Ievades veids	Lietošanas veids
Pan-Ampicillin (2010)	bērni	Nav konkrēti minēts	puse no pieaugušo devas 250 mg katras 4-6 stundas vai:
	bērni un zīdaiņi	IM	50 mg/kg diennaktī
	bērni un zīdaiņi, arī jaundzimušie	IV	100–300 mg/ kg diennaktī
Pamecil (2008)	≤ 17 gadiem	IV	25–50 mg/kg/dienā Maksimālā IV deva: 400 mg/kg/dienā Maksimālā kopējā dienas deva: 10–12 g/dienā

Ceftriaksonam atšķiras, vai norādīta konkrēta reizes deva – 50 mg/kg vienu reizi dienā bērniem līdz 12 gadiem (BNFC, 2013) vai devas diapazons – 50–75 mg/kg vienu reizi dienā vai, devu dalot ievadei divas reizes dienā (Takemoto, 2011). Ceftriaksonam atšķiras arī vecums, no kāda zāles drīkst sākt lietot (vecāki par 7 vai vecāki par 15 dienām, no 1 mēneša), ievades biežums (vienu vai divas reizes dienā), ķirurģiskās profilakses deva bērniem no 12 gadiem (4.3. tabula).

4.3. tabula

Ceftriaksona ķirurģiskās profilakses devu un no kāda vecuma AB var sākt lietot ārstēšanā piemēri

Informācijas avots	Vecuma grupa	Devā	Indikācija
BNFC (2013)	12–18 gadiem	1 grams 30 min. pirms operācijas	Ķirurģiskā profilakse, IV, IM
		2 gramī 30 min. pirms operācijas	Ķirurģiskā profilakse – kolorektālā ķirurģija, IV, IM
	Ārstēšanai var lietot, sākot no: jaundzimušajiem; 1 reizi dienā		
Lexi (Takemoto, 2011)	Nav konkrēti norādīta	50–75 mg/kg, maksimāli 2 gramī	Ķirurģiskā profilakse
	Ārstēšanai var lietot, sākot no: postnatālais vecums <7 dienām; 1 vai 2 reizes dienā		
Rocephin (2010)	≥ 12 gadiem, ≥ 50 kg	1 grams 1/2–2 h pirms operācijas	Ķirurģiskā profilakse, IV, IM
Rocephin (2015)		2 gramī	Ķirurģiskā profilakse
	Ārstēšanai var lietot, sākot no: > 29 dienām (2010), > 15 dienām (2015); 1 vai 2 reizes dienā (ja deva > 2 gramī)		
Ceftriaxone-BCPP (2015)	> 15 dienām – 12 gadiem, <50 kg	50–80 mg/kg 1 reizi pirms operācijas	Ķirurģiskā profilakse
	≥ 12 gadiem, ≥ 50 kg	2 gramī	Ķirurģiskā profilakse
	Ārstēšanai var lietot, sākot no: > 15 dienām; 1 vai 2 reizes dienā (ja deva > 2 g)		

Cefuroksīma gadījumā divi ražotāji raksta, ka AB profilaksi pēc operācijas var turpināt ar cefuroksīma intramuskulāru ievadi (*Cefuroxime Actavis*, 2011, *Cefuroxime MIP*, 2013). Intramuskulāra ievade varētu būt drīzāk kā izņēmuma gadījums. Intravenozās AB profilakses laiks ir norādīts pat līdz divām stundām pirms operācijas (*Ciplacef*, 2011, *Oframax*, 2015), lai gan zinātniskajā literatūrā ir minēts, ka optimālais laiks ir līdz vienai stundai (*Classen et al.*, 1992). *Cefuroxime MIP* (2010) zāļu aprakstā minēts, ka to var lietot bērniem ar ķermeņa svaru no 40 kg. Cefuroksīms ķirurģiskai profilaksei bija minēts gan BNFC, gan Lexi. Atšķiras arī metronidazola ievadāmās devas un ievades veids ķirurģiskai profilaksei: vai var lietot perorāli, intravenozi un *per rectum* (BNFC, 2013) vai tikai intravenozi (*Takemoto*, 2011), intravenozi ievadāmās devas, ievades laiks pirms operācijas, no kāda vecuma zāles drīkst lietot ķirurģiskai profilaksei (4.4. tabula). Lexi nebija definētas devas ķirurģiskai profilaksei bērniem līdz 12 gadiem, tāpēc šis izdevums analizē netika ņemts vērā.

4.4. tabula

Metronidazola lietošana ķirurģiskai profilaksei dažādos informācijas avotos

Informācijas avots	Vecums	Ievades veids	Deva	Ievades laiks
BNFC (2013)	< 40 nedēļām ^a	IV	10 mg/kg	30 min. laikā pirms operācijas
	> 40 nedēļām ^a	IV	20–30 mg/kg	30 min. laikā pirms operācijas
	≥ 1 mēn.–12 gadiem	IV	30 mg/kg (maksimāli 500 mg)	30 min. laikā pirms operācijas
		PO	30 mg/kg (maksimāli 500 mg)	2 stundas pirms operācijas
	12–18 gadiem	IV	500 mg	30 min. laikā pirms operācijas ^b
		PO	400–500 mg	2 stundas pirms operācijas ^c
	5–10 gadiem	<i>Per rectum</i>	500 mg	2 stundas pirms operācijas ^b
12–18 gadiem	1 g		2 stundas pirms operācijas ^d	
Lexi (<i>Takemoto</i> , 2011)	> 12 gadiem	IV	15 mg/kg	1 stundu pirms operācijas ^e
Metronidazole B. Braun (2014)	< 40 nedēļām ^f	IV	10 mg/kg	pirms operācijas (laiks nav norādīts)
	< 12 gadiem	IV	20–30 mg/kg	1–2 stundas pirms operācijas
	> 12 gadiem	IV	500 mg	1 stundu pirms operācijas ^g
Metronidazole Fresenius (2014)	Nav konkrēti minēts	IV	15 mg/kg	1 stundu pirms operācijas ^h

^a Gestācijas vecums + postnatālais vecums

^b Var ievadīt līdz trīs 500 mg devām 8 stundu laikā pēc operācijas augsta riska operācijām

^c Var ievadīt līdz trīs 400–500 mg devām 8 stundu laikā pēc operācijas augsta riska operācijām

^d Var ievadīt līdz trīs 1 g devām 8 stundu laikā pēc operācijas augsta riska operācijām

^e Kolorektālām operācijām. Ievadīt 7,5 mg/kg 6 un 12 stundas pēc operācijas

^f Gestācijas vecums

^g Pēc 8 un 16 stundām šo devu atkārto

^h 7,5mg/kg ķermeņa masas ik pēc 6 vai 12 stundām

Cefazolin–IPP (2014) zāļu aprakstā norādīta lietošana ķirurģiskai profilaksei paredzēta bērniem no 12 gadiem un ar ķermeņa svaru no 40 kg. BNFC cefazolīns nav minēts, savukārt Lexi tas ir paredzēts ķirurģiskai profilaksei. *Pan–oxacillin* (2014) zāļu aprakstā ķirurģiskā profilakse bērniem nav minēta (tikai infekciju ārstēšanai), bet cefoperazona *Medocef* (2012) zāļu aprakstā minēts, ka “zāļu drošība un efektivitāte bērniem nav pierādīta”.

BKUS nav noteikts oficiālais zāļu devu atsauču dokuments kā tas ir, piemēram, Lielbritānijā, kur tiek izmantots BNFC. Latvijas slimnīcās situāciju apgrūtina arī tas, ka praktiski neviena no zāļu datu bāzēm, kuru lietošana uzskatāma par ikdienu daudzu Eiropas valstu slimnīcu aptiekās (*Meylers Side Effects of Drugs, Micromedex 2.0, Stockley's Drug Interactions*) netiek abonētas, kā arī tādu zāļu grāmatu kā BNFC, Lexi, *Neofax* u.c. pieejamība ir atkarīga no konkrētā speciālista iespējām attiecīgo literatūru iegādāties. BKUS, pateicoties sadarbībai ar RSU bibliotēku, ir iespējams piekļūt tikai *DynaMed* datu bāzei.

4.7. Antibiotiku ordinēšanas problēmas Bērnu ķirurģijas klīnikas pacientiem

Nepareizi ordinētas antibiotiku devas

Nepareizi ordinētās zāļu devas ir vienas no biežākiem medikamentozās terapijas kļūdu veidiem (*Stultz et al., 2015, Wong et al., 2004*). Pēc autoru domām, patiesais kļūdu skaits Anglijā katru gadu ir ap 50000 (*Wong et al., 2004*). BKUS pētījuma rezultāti liecina, ka Bērnu ķirurģijas klīnikā AB devas tika biežāk nepareizi ordinētas bērniem līdz 12 gadiem (3.16., 3.17., 3.18., 3.19., 3.26., 3.27. un 3.41. tabula). Bērniem līdz 12 gadiem devas visbiežāk rēķina, par pamatu ņemot ķermeņa svaru, savukārt bērniem no 12 gadiem jau tiek norādītas konkrētas devas, piemēram, cefazolīna deva bērniem līdz 12 gadiem Lexi (*Takemoto, 2011*) ir norādīta 25–100 mg/kg/dienā, bet bērniem no 12 gadiem – 250–500 mg katras 8 stundas. Situāciju apgrūtina arī tas, ka dažādās zāļu grāmatās nereti ir minētas dažādas AB devas. Piemēram, ampicilīna gadījumā BNFC (2013) ieteikums ir neievadīt vairāk par 500 mg vienā reizē, kas nav šādi definēts Lexi (*Takemoto, 2011*) un ražotāju (*Pamecil, 2008, Pan–Ampicillin, 2010*) ieteikumos. Gentamicīnam ražotāju (*Gentamicin KRKA, 2011, Gentamicin Sopharma, 2014*) ieteiktā diennakts deva bērniem līdz 12 gadiem ir no 3–6 mg/kg, savukārt BNFC un Lexi ieteiktā diennakts deva ir 7,5 mg/kg. Cefuroksīma gadījumā liela atšķirība starp pareizajām devām saskaņā ar ražotāju (*Cefuroxime Actavis, 2011, Cefuroxime MIP, 2010*) un BNFC/Lexi ieteikumiem, bija tāpēc, ka BNFC/Lexi ieteiktās devas no 1 mēneša bija 50 mg/kg (maksimāli 1,5 grami), bet ražotāji pieļauj devas no 30–100 mg/kg /dienā, tās dalot uz 3-4 ievadīšanas reizēm bērniem un maziem bērniem (šai vecuma grupai gan cefuroksīms nav minēts ķirurģiskai profilaksei). Savukārt bērniem ar

ķermeņa svaru, sākot no 40 kg, profilaksei ieteiktā deva bija 1,5 grami. Atšķirības starp pareizajām un nepareizām ceftriaksona devām saskaņā ar BNFC vai ražotāju un Lexi ieteikumiem, vismaz daļēji var skaidrot ar to, ka BNFC iesaka konkrētu devu (4.3. tabula), bet ražotāji un Lexi iesaka devas noteiktā diapazonā: piemēram, Lexi: 50–75 mg/kg. *Metronidazole Fresenius* zāļu aprakstā nebija norādīts, vai deva (15 mg/kg) domāta bērniem vai pieaugušiem, tāpēc analizē tika ņemts vērā *Metronidazole B. Braun* zāļu (2014) apraksts, kura ieteikumi par ķirurģisko profilaksi sakrīta ar Eiropas Ekonomiskās zonas Zāļu aģentūru vadītāju tīkla Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizācijas procedūras koordinācijas grupas dokumentos minēto informāciju (*Metronidazole*, 2010).

Viens no veidiem, kā šīs kļūdas mazināt saskaņā ar dažu autoru ieteikumiem, ir izveidot AB devu aprēķinu tabulas, kas balstītas uz pacientu svaru. Piemēram, cefazolīna deva būtu 150 mg katras 8 stundas pacientam ar ķermeņa svaru 5–7 kg, 200 mg – 7,1–10 kg, 300 mg – 10,1–15 kg, 500 mg – 15,1–20 kg, u.tml. (*Aseeri et al.*, 2013). Tomēr, arī šādu aprēķina tabulu izveidošana, neatbrīvo no konkrētā pacienta klīniskā stāvokļa izvērtēšanas un ārstu un māsu (jo māsām ir jāspēj atpazīt nepareizi ordinētās devas) izglītošanas par devu aprēķiniem. ITN Ģentes slimnīcā Beļģijā antimikrobo līdzekļu devu monitorēšanai nolūkā samazināt kļūdu skaitu tika ieviesta elektroniskās brīdināšanas sistēma. Antimikrobo līdzekļu devu ieteikumi balstījās uz 24 stundu kreatinīna klīrensa datiem (*Claus et al.*, 2015). Šādu sistēmu varbūt varētu izmantot ITN, tomēr to būtu grūti ieviest ķirurģiskā profila nodaļās kaut vai tāpēc, ka kreatinīna klīrensu nenosaka 24 stundas visiem pacientiem, kas saņem AB. Zāļu devu kļūdas iespējams samazināt ar elektronisko ordināciju palīdzību (*Wong et al.*, 2009). BKUS ordinēto devu pareizības pārbaudi apgrūtina tas, ka ordināciju lapas visās nodaļās, izņemot ITN un JITN, joprojām ir papīra formātā, turklāt vismaz daļa māsu Bērnu ķirurģijas klīnikā joprojām pārraksta informāciju par pacientiem ordinētām zālēm uz atsevišķām lapām – šāda ordināciju pārrakstīšana var palielināt pacientam nepareizi ordinēto devu skaitu. BKUS nav ieviesti ierobežojumi AB ordinēšanai kā tas ir, piemēram, Birmingemas bērnu slimnīcā Lielbritānijā, kur, piemēram, hloramfenikolu sistēmiskai lietošanai, linezolidu vai intravenozi ievadāmo ciprofloksacīnu slimnīcas aptieka drīkst izsniegt tika tad, ja ir saņemts klīniskā mikrobiologa apstiprinājums, bet dažas AB drīkst lietot tikai noteiktu indikāciju gadījumos – ceftriaksonu – tikai pacientiem ar *ophthalmia neonatorum*, ko izraisa *Neisseria gonorrhoeae*, diagnozi vai ambulatoriem pacientiem, ja ir aizdomas vai apstiprinājies meningokoku meningīts vai septicēmija. (*BCH*, 2009). BKUS jebkurš ārsts drīkst ordinēt jebkuru AB. Saskaņā ar literatūras datiem (*Dellit et al.*, 2007) nav pietiekami skaidri pozitīvie ieguvumi no īpašu ierobežojumu (tajā skaitā AB “rotēšanas”) ieviešanas konkrētu AB ordinēšanā, jo ilgtermiņa ieguvumi nav konstatēti, bet atsevišķos gadījumos novērots kādu citu AB

nesamērīgas lietošanas pieaugums. Viens no iemesliem, kas kavē noteiktu AB lietošanas ierobežojumu ieviešanu, ir to speciālistu trūkums (klīniskais infektologs, mikrobiologs), pie kuriem citi speciālisti varētu vērsties, lai saņemtu atļauju ierobežotas lietošanas AB ordinēšanai. Turklāt precīzai un regulārai AB izvērtēšanai ir nepieciešama AB lietošanas uzskaitē pacienta līmenī elektroniskā formā, kas BKUS nav. BKUS darbinieku regulāru izglītošanu par AB lietošanu kavē speciālistu, kam būtu jāveic izglītošana, lielais noslogojums pamatdarbā, kā arī papildus apmaksas neesamība par šo darbu. Tā nav tikai BKUS problēma, jo arī Nacionālajā plānā par antimikrobiālās rezistences ierobežošanu un piesardzīgu antimikrobiālo līdzekļu lietošanu Latvijā 2015.–2018. gadam (ARIKK, 2015) minēts, ka “lielākā daļā slimnīcu nenotiek jauno darbinieku izglītošana par infekciju kontroli, kā arī ilgstoši strādājošu darbinieku atkārtota izglītošana”, turklāt nepilnīgi notiek arī topošo speciālistu izglītošana par AB lietošanu.

Antibiotiku ordinēšana pacientiem ar lieko svaru

Pacienti ar lieko svaru uzskatāmi par riska grupu, saistībā ar pareizu devu ordinēšanu, jo ir maz pētījumu par zāļu lietošanu šajā pacientu grupā, kā arī zāļu aprakstos reti kad ir minēts, kā rīkoties, ja ir pacients (pieaugušais vai bērns) ar lieko svaru. BKUS pētījumā zāļu devas pārrēķins tika veikts vienam pacientam ar lieko svaru, kuram bija ordinēts gentamicīns. Viena zāļu ražotāja aprakstā (*Gentamicin KRKA*, 2011) nebija minēts, kā rīkoties, ja pacientam ir liekais svars. Otra (*Gentamicin Sopharma*, 2014) ražotāja zāļu aprakstā bija norādīts, ka “tukliem pacientiem aminoglikozīdu deva jānosaka, par pamatu ņemot ideālo ķermeņa masu”. Šis 17,3 gadus vecais pacients (ķermeņa svars ~100 kg, garums 1,92 m) ar diagnozi akūts flegmanozs apendicīts saņēma gentamicīnu 80 mg divas reizes dienā 4 dienas. Šāda ordinētā dienas deva (1,6 mg/kg) ir mazāka par ražotāju ieteikto devu – 3-6 mg/kg/dienā. Gentamicīna devu kontekstā ir vēl cita problēma: slimnīcā pagaidām netiek noteikta gentamicīna koncentrācija serumā, kas ir nepieciešama pareizai devu ordinēšanai. Šobrīd BKUS nav iespējams veikt šādu analīzi, bet to iespējams izdarīt P. Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā, taču tas tiek reti darīts. Pēc dažu autoru domām AB ordinēšanas kvalitāti var uzlabot ar rekomendāciju AB lietošanai ieviešanu (*Hersh et al.*, 2015, *Newland et al.*, 2014), taču šādā gadījumā ir jābūt arī kontroles mehānismiem kā devu pareizība tiek izvērtēta, kā arī atgriezeniskai saitei ar ārstiem, kas konkrētās zāles ordinējuši.

Antibiotiku ordinēšanas iemesls

BKUS pētījumā tika konstatēts, ka bija liels to gadījumu skaits, kad pacientu medicīniskajā dokumentācijā nebija norādīts AB lietošanas iemesls. Biežāk tas bija pacientiem ar akūta apendicīta un mezadenīta diagnozi: 42,0% ordināciju tiem pacientiem ar akūta apendicīta diagnozi, kam tika veikta operācija, 2011.–2013. gadā un 65,7% ordināciju 2001.–2003. gadā, kā arī 30,6% pacientu ar mezadenīta diagnozi 2011.–2013. gadā un 74,5% 2001.–2003. gadā. Tā kā šāda problēma bija jau iepriekš pamanīta, bet nebija pētīts, cik būtiska tā ir, sadarbojoties vairākiem speciālistiem, slimnīcā tika izveidota “Antibakteriālās terapijas nozīmējuma/maiņas pamatojuma lapa”. Šajā lapā speciālistiem jāatzīmē, vai AB domāta profilaksei (1 deva, 24 stundas, ilgāk par 24 stundām) vai ārstēšanai, kādai orgānu sistēmai, empīriski vai ar laboratoriskiem izmeklējumiem pamatota ordinācija u.tml. Aizpildot šādu lapu ārstam vairs nav atsevišķi jāraksta, kāpēc AB ordinētas. Diemžēl praksē pierādījās, ka šīs lapas tiek aizpildītas nekorekti. No 96 lapām ķirurģiskai profilaksei diagnozēm ar SSK–10 kodu S42–S92, ko aizpildīja 2013. gadā slimnīcas uzskaites programmatūrā “Andromeda” cefazolīna deva nebija pareizi norādīta 53 (55,2%) lapās, turklāt izlases kārtā aptaujājot speciālistus, daļa no viņiem zināja, ka pareizā deva ir 25 nevis, piemēram, 50 mg/kg. Arī citu valstu pētījumi ir pierādījuši, ka tieši ķirurģijā ir liels nepareizi ordinēto AB skaits. Austrālijā astoņās bērnu slimnīcās 2012. gadā veiktā PPP noskaidroja, ka visbiežākais kļūdaino ordināciju skaits bija tieši ķirurģijā: no 131 pacienta, kas saņēma AB, 53 (40%) pacientiem vismaz viena AB ordinācija bija nepareiza. No 187 AB ordinācijām šiem pacientiem 65 (35%) bija nepareizas (*Osowicki et al.*, 2014). Gan nelielais aizpildītais lapu skaits, gan tur minētās nepareizās devas, norāda, ka vismaz daļa BKUS ķirurgu nepievērš pienācīgu uzmanību šī dokumenta aizpildīšanai, un “Antibakteriālās terapijas nozīmējuma/maiņas pamatojuma lapas” ieviešana nav palīdzējusi uzlabot AB ordinēšanas korektumu slimnīcā, tāpēc ir pārskatāma tās tālākas lietošanas pamatotība.

Grieķijā veica pētījumu, kurā aptaujāja bērnu slimnīcās vai nodaļās strādājošās medmāsas, lai noskaidrotu, kādas ir viņu zināšanas par rezistenci un nepareizu AB ordinēšanu. Lielākā daļa (87%) respondentu atbildēja, ka nepareiza AB ordinēšana ir būtisks iemesls rezistences attīstībai, un ka vadlīnijas un rekomendācijas būtu tie avoti, kas izmantojami ordinēšanas atbilstības pārbaudei. Tika minēts arī tas, ka ir pieaudzis vecāku spiediens, pieprasot AB ordinēšanu (*Toska et al.*, 2015). Austrālijā un Jaunzēlandē 2013. gadā veica pētījumu 14 bērnu un pieaugušo slimnīcās, kurās bija pediatriiskā profila nodaļas, lai izvērtētu tur esošās AUP programmas un iemeslus, kas traucē šo programmu ieviešanai un realizācijai. Lai gan 11 slimnīcās bija AUP farmaceita štata vieta, tikai 4 slimnīcās bija

nepārtraukts finansējums pastāvīgai šāda farmaceita štata vietai. Pētījuma autori secināja, ka slimnīcās ir ieviestas dažas no AUP aktivitātēm, tomēr to īstenošanai traucē gan resursu (personāla, finansiālā) trūkums, gan arī nepilnīgā speciālistu izglītošana par AUP (*Bryant et al.*, 2015). BKUS ir klīniskais farmaceits, tomēr nav iespējams veltīt laiku tikai AUP ieviešanai un uzraudzībai. Medmāsu papildus izglītošana par AB lietošanas dažādiem aspektiem: ķirurģisko profilaksi, devām, ievades intervāliem, varētu būt būtisks veids kā uzlabot pareizu AB lietošanu slimnīcā. Pagaidām BKUS ir bijušas vairākas lekcijas atsevišķi medmāsām un kopā ar ķirurgiem par AB profilaksi, par konstatētajām nepilnībām pacientu medicīniskajās kartēs saistībā ar AB ordinēšanu. Iepriekšējās aktivitātes ir pierādījušas, ka lekcijas, rekomendācijas un AB elektroniskās ordināciju lapas nav devušas būtiskus uzlabojumus AB ordinēšanā, kas nozīmē, ka ir jāmeklē citi ceļi kā šo procesu uzlabot. Iespējams, situāciju varētu uzlabot, ja iepriekš minētajām aktivitātēm pievienotu regulāru un prospektīvu medicīniskās dokumentācijas pārbaudi nodaļās (devas, lietošanas pamatotība u.tml.).

4.8. Antibiotiku nekondicionāla lietošana

BKUS Bērnu ķirurģijas klīnikā apstiprinājās literatūrā (*Cuzzolin et al.*, 2006, *Doherty et al.*, 2010, *Hsu et al.*, 2009) minētais par AB nekondicionālu lietošanu. Pacientiem ar akūta apendicīta diagnozi AB ordinēšana atbilstoši vecumam paredzētai indikācijai saskaņā ar ražotāju ieteikumiem tika analizētas ampicilīnam, gentamicīnam, metronidazolam, cefazolīnam, cefuroksīmam un ceftriaksonam. Nevienai no iepriekš minētajām AB, izņemot ceftriaksonu, Latvijas Zāļu reģistrā nebija reģistrēts neviens oriģinālpreparāts, kā arī vienotas devas nebija apstiprinātas Eiropas Ekonomiskās zonas Zāļu aģentūru vadītāju tīkla Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizācijas procedūras koordinācijas grupas dokumentos (*HMA*, 2014), izņemot gentamicīnu, par kuru šajā mājaslapā bija pieejama informācija, bet ķirurģiskā profilakse tur nebija minēta (*Gentamicin*, 2010) un metronidazolu, kuram ķirurģiskā profilakse bija minēta (*Metronidazole*, 2010). BNFC un Lexi nebija norādīts, ka gentamicīns būtu lietojams ķirurģiskai profilaksei. Gentamicīna gadījumā konstatēta vēl sekojoša pretruna: ražotāji (*Gentamicin KRKA*, 2011, *Gentamicin Sopharma*, 2014) iesaka gentamicīnu ievadīt “vienā (vislabāk) vai divās reizēs”, bet šādu ievades biežumu (divas reizes dienā) nemin ne BNFC, ne Lexi, kas iesaka gentamicīnu ievadīt vai nu katras 24 stundas vai katras 8 stundas. *Cefazolin-BCPP* (2014) zāļu aprakstā ķirurģiskā profilakse bija minēta tikai pieaugušajiem. *Pan-cefazolin* (2010) zāļu aprakstā nebija konkrēti norādīts, kādām vecuma grupām paredzēta zāļu lietošana ķirurģiskai profilaksei, taču minētā deva –

2 grami liecināja par to, ka tā nevarētu būt domāta bērniem, jo šāda deva būtu par lielu. Līdzīga situācija bija ar *Reflin* (2014) (zāļu aprakstu, kurā arī nebija norādītas konkrētas vecuma grupas, bet ieteiktā deva – 1 grams būtu par lielu lielākai daļai bērnu līdz 12 gramiem vecumam. *Axetine* (2011) (cefuroksīms) zāļu aprakstā nebija atsevišķi minēts, vai cefuroksīms būtu lietojams bērniem – ir tikai norādīta deva – 1,5 grams, kas bērniem jaunākiem par 12 gadiem un/vai vieglākiem par 40 kg vairumā gadījumu varētu būt par lielu. Cefuroksīms ķirurģiskai profilaksei bija minēts gan BNFC, gan Lexi. Ne *Pamecil*, ne *Pan-Ampicillin* zāļu aprakstos, kā arī BNFC un Lexi nebija minēts, ka ampicilīns būtu lietojams ķirurģiskai profilaksei, tāpēc tā bija uzskatāma par nekondicionālu lietošanu. *Gentamicin Krka* (2011) zāļu aprakstā bija minēts, ka to var lietot “pēcoperācijas infekciju profilaksei pēc operācijas vēdera dobumā, īpaši, ja operācijā iesaistīti arī urīnceļi vai zarnas”. Savukārt *Gentamicin Sopharma* (2014) zāļu aprakstā nekas nebija teikts par lietošanu ķirurģiskai profilaksei.

BKUS Bērnu ķirurģijas klīnikā zāļu nekondicionāla lietošana biežāk tika novērota 2011.–2013. gadā, izņemot pacientus ar akūta apendicīta diagnozi, kuriem AB ordinēšana atbilstoši vecumam paredzētai indikācijai bija biežāka 2001.–2003. gadā (90,6% un 79,9% ordināciju). Nekondicionāli ordinētas devas ķirurģiskai profilaksei gan pacientiem ar akūta apendicīta diagnozi, gan pacientiem ar augšējo un apakšējo ekstremitāšu lūzumiem, kā arī pacientiem ar mezadenīta diagnozi ārstēšanā izmantotām AB bija biežāk 2011.–2013. gadā. Neatbilstoši vecuma grupai paredzētai indikācijai AB bija biežāk ordinētas 2011.–2013. gadā pacientiem ar augšējo un apakšējo ekstremitāšu lūzumiem (28,2% un 21,2% ordināciju). AB (ampicilīna un gentamicīna) ordinēšanu, atbilstoši vecumam paredzētai indikācijai pacientiem ar mezadenīta diagnozi saskaņā ar ražotāju ieteikumiem nebija iespējams pilnvērtīgi izvērtēt, jo pacientu medicīniskajās kartēs nebija pieejama informācija par to, kādas izcelsmes mezadenīts pacientiem bijis, kā arī ne vienmēr bija norādīts leukocītu skaits un CRO rezultāti. Pētījuma rezultāti BKUS Bērnu ķirurģijas klīnikā pierādīja, ka situācija ar zāļu nekondicionālu lietošanu nav uzlabojusies 2011.–2013. gadā, salīdzinot ar 2001.–2003. gadu. Pētījumā izmantotās metodes neļauj pateikt, kāpēc ir radusies šāda situācija. Latvijā nav noteikts, ka ārstiem vai farmaceitiem būtu vecāki jāinformē, ja bērnam zāles lieto, neatbilstoši ražotāju ieteikumiem, kā tas ir, piemēram, Lielbritānijā. Šobrīd tā ir farmaceitu un ārstu izvēle, vai informēt pacientu vecākus par zāļu nekondicionālu lietošanu. Informēšana būtu nepieciešama, jo vecākiem ir tiesības zināt par šādu zāļu lietošanu. Lai sniegtu šādu informāciju, speciālistiem, iespējams, būtu nepieciešams ilgāks laiks konsultācijās, lai varētu izskaidrot zāļu nekondicionālu lietošanu, un varbūt arī pašu speciālistu papildus izglītošana, lai varētu sniegt attiecīgās konsultācijas.

SECINĀJUMI

1. BKUS ir samazinājies kopējais AB patēriņš, izteikts DDD, kā arī DDD/100 pacientiem, bet pieaudzis – DDD/100 GD, kā arī ir mainījies biežāk lietoto AB spektrs, jo ir samazinājies penicilīna grupas AB patēriņš, bet palielinājies augsta riska AB (3. paaudzes cefalosporīnu un jo īpaši ceftriaksona) patēriņš, kas var veicināt antimikrobās rezistences attīstību.
2. Salīdzinot 2011.–2013. gadu ar 2001.–2003. gadu, konstatēts, ka joprojām ir liels nesavlaicīgi veiktās profilakses gadījumu skaits, un AB ķirurģiskai profilaksei tiek lietotas ilgāk nekā to iesaka starptautiskās vadlīnijās (pacientiem ar akūta apendicīta diagnozi), turklāt joprojām ir liels to operāciju skaits, kurās profilakse nav bijusi, lai gan tā būtu nepieciešama (gan pacientiem ar akūta apendicīta diagnozi, gan augšējo un apakšējo ekstremitāšu lūzumiem).
3. AB devas bija biežāk nepareizas pacientiem līdz 12 gadu vecumam, kā arī bija liels to gadījumu skaits, kad medicīniskajā dokumentācijā nebija norādīts AB lietošanas iemesls, kas biežāk tika novērots pacientiem ar akūta apendicīta un mezadenīta diagnozi.
4. AB nekondicionāla lietošana (neatbilstoši konkrētai indikācijai un vecumam, devai un ievades biežumam) tika konstatēta gan pacientiem ar akūta apendicīta un mezadenīta diagnozēm, gan augšējo un apakšējo ekstremitāšu lūzumiem, kā arī gan pacientiem līdz 12 gadiem, gan no 12 gadu vecuma.

IETEIKUMI

1. Regulāri veikt AB patēriņa pētījumus gan BKUS, gan arī pārējās Latvijas ārstniecības iestādēs, kurās ir pediātriskā profila nodaļas, lai iegūtu informāciju par AB lietošanas tendencēm un varētu uzlabot AB lietošanu bērniem slimnīcās.
2. Paralēli AB patēriņa pētījumiem regulāri veikt VASI pētījumus un analīzes.
3. Ieviest zāļu lietošanas uzskaiti pacienta līmenī, lai iegūtu precīzāku informāciju par patieso zāļu, tajā skaitā AB, patēriņu.
4. Ieviest ĶBI uzraudzības sistēmu, lai būtu zināms patiesais ar ĶBI esošais pacientu skaits.
5. Veicināt pierādījumos balstītu AB lietošanu ķirurģiskā profilaksē un ārstēšanā.
6. Uzlabot medicīniskās dokumentācijas aizpildīšanu, lai tajā būtu skaidri norādīts AB ordinēšanas iemesls.
7. Regulāri izglītot veselības aprūpes personālu par korektu AB lietošanu.
8. Definēt oficiālos zāļu devu atsauču dokumentus slimnīcā.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. Abel WG, Allen PD. Acute Appendicitis in Children. *Ann Surg.* 1950 Dec;132(6): 1093–1102.
2. Adibe OO, Barnaby K, Dobies J, et al. Postoperative antibiotic therapy for children with perforated appendicitis: long course of intravenous antibiotics versus early conversion to an oral regimen. *Am J Surg.* 2008 Feb;195(2):141–143.
3. Agresta F, Ansaloni L, Catena F, et al. Acute appendicitis: position paper. WSES, 2013. *World J Emerg Surg.* 2014 Apr 7;9(1):26.
4. Ahmed U, Spyridis N, Wong IC. Dosing of oral penicillins in children: is big child=half an adult, small child=half a big child, baby=half a small child still the best we can do? *BMJ.* 2011 Dec 15;343:d7803.
5. Aird I. Acute non-specific mesenteric lymphadenitis. *BMJ.* 1945;2(4428): 680–682.
6. Akbulut S, Tas M, Sogutcu N, et al. Unusual histopathological findings in appendectomy specimens: a retrospective analysis and literature review. *World J Gastroenterol.* 2011 Apr 21;17(15):1961–1970.
7. Aldeyab MA, Kearney MP, McElnay JC, et al. A point prevalence survey of antibiotic prescriptions: benchmarking and patterns of use. *Br J Clin Pharmacol.* 2011 February;71(2):293–296.
8. Aldeyab MA, McElnay JC, Scott MG, et al. A modified method for measuring antibiotic use in healthcare settings: implications for antibiotic stewardship and benchmarking. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Apr;69(4):1132–1141.
9. Allerberger F, Gareis R, Jindrak V, et al. Antimicrobial stewardship implementation in the EU: the way forward. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2009;7(10):1175–1183.
10. Amadeo B, Dumartin C, Robinson P, Venier AG, Parneix P, Gachie JP, Fourier-Réglat A, Rogues AM. Easily available adjustment criteria for the comparison of antibiotic consumption in a hospital setting: experience in France. *Clin Microbiol Infect.* 2010 Jun;16(6):735–741a.
11. Amadeo B, Zarb P, Muller A, et al. European Surveillance of Antibiotic Consumption (ESAC) point prevalence survey 2008: paediatric antimicrobial prescribing in 32 hospitals of 21 European countries. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Oct;65(10):2247–2252b.
12. Andersen BR, Kallehave FL, Andersen HK. Antibiotics versus placebo for prevention of postoperative infection after appendectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jul 20;(3):CD001439.
13. Anderson DJ, Podgorny K, Berríos-Torres SI. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014 Jun;35(6):605–627.
14. Andersson RE. The role of antibiotic therapy in the management of acute appendicitis. *Curr Infect Dis Rep.* 2013 Feb;15(1):10–13.
15. Andersson R, Hugander A, Thulin A et al. Indications for operation in suspected appendicitis and incidence of perforation. *BMJ* 1994;308(6921):107–110.
16. Ansari F, Erntell M, Goossens H, et al. The European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) Point-Prevalence Survey of Antibacterial Use in 20 European Hospitals in 2006. *Clin Infect Dis.* 2009;49(10):1496–1504.
17. Ansari F, Molana H, Goossens H, et al. ESAC II Hospital Care Study Group. Development of standardized methods for analysis of changes in antibacterial use in hospitals from 18 European countries: the European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) longitudinal survey, 2000–06. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Dec;65(12):2685–2691.
18. Antimikrobiālās rezistences ierobežošanas komisija (ARIK). Nacionālais plāns par antimikrobiālās rezistences ierobežošanu un piesardzīgu antimikrobiālo līdzekļu lietošanu Latvijā 2015.–2018. gadam. 2015.
19. Aprahamian CJ, Barnhart DC, Bledsoe SE, et al. Failure in the nonoperative management of pediatric ruptured appendicitis: predictors and consequences. *J Pediatr Surg.* 2007 Jun;42(6):934–8; discussion 938.
20. Arcavi L, Okasha D, Trepp S, et al. Appropriate antibiotic prescribing pattern in hospitalized children. *Curr Drug Saf.* 2010;5(3):194–202.
21. Armstrong J, Merritt N, Jones S, et al. Non-operative management of early, acute appendicitis in children: is it safe and effective? *J Pediatr Surg.* 2014 May;49(5):782–785.
22. Aschoff L. Zur Pathogenese und Aetiologie der Appendizitis. *Münchener Medizinische Wochenschrift.* 1907;54:1152.

23. Aseeri MA. The Impact of a Pediatric Antibiotic Standard Dosing Table on Dosing Errors. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2013 Jul-Sep;18(3): 220–226.
24. Audit Commission (for Local Authorities and the National Health Service in England and Wales). A spoonful of sugar medicines management in NHS hospitals. London. National report. 2001. Pieejams: <http://archive.audit-commission.gov.uk/auditcommission/sitecollectiondocuments/AuditCommissionReports/NationalStudies/nrspoonfulsugar.pdf> [skatīts 18.01.12.]
25. Aylin P, Tanna S, Bottle A, Jarman B. Dr Foster's case notes: How often are adverse events reported in English hospital statistics? *BMJ* 2004;329–369.
26. Axetine 750 mg, 1,5 g pulveris injekciju un infūziju šķīduma pagatavošanai. Zāļu apraksts. Saskaņots ZVA 10.10.2011. Pieejams: <http://www.zva.gov.lv/zalu-registrs> [skatīts 16.01.2014.]
27. Bao L, Peng R, Wang Y, et al. (2015) Significant Reduction of Antibiotic Consumption and Patients' Costs after an Action Plan in China, 2010–2014. *PLoS ONE.* 2015;10(3): e0118868.
28. Barton H. *DynaMed. J Med Libr Assoc.* 2005 July; 93(3):412–414.
29. Baysari MT, Oliver K, Egan B, et al. Audit and feedback of antibiotic use: utilising electronic prescription data. *Appl Clin Inform.* 2013 Dec 11;4(4):583–595.
30. Bellis JR, Kirkham JJ, Thiesen S, et al. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of inpatients in a pediatric hospital. *BMC Medicine* 2013 Nov 7;11:238.
31. Ben Maamer A, Zaafouri H, Haoues N, et al. Laparoscopic appendectomy for appendiceal endometriosis presenting as acute appendicitis, *Tunis Med.* 2013 May;91(5):369–370 .
32. Bergman U, Popa C, Tomson Y. Drug utilization 90% - a simple method for assessing the quality of drug prescribing. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998 Apr;54(2):113–118.
33. Berild D, Haug JB. Rational use of antibiotics in hospitals. *Tidsskrift Norske Laegeforening,* 2008 October 23;128(20):2335–2339.
34. Bertelli L, Masetti R, Bardasi G, et al. Two cases of abdominal pain in children with mesenteric lymphadenitis due to *Yersinia pseudotuberculosis* infection. *J Pediatr.* 2014 Aug;165(2):411–411.e1.
35. Bieziņš A. Aklās zarnas piedēkļa iekaisums, sevišķi pie bērniem. *Tautas veselības kalendārs* 1928;1:10–15.
36. Bilici S, Akgun C, Melek M, et al. Acute appendicitis in two children with Henoch-Schönlein purpura, *Paediatr Int Child Health.* 2012;32(4):244–245.
37. Binyos D, Cooke RPD. Restrictive antibiotic policies – how effective are they? *Hospital Pharmacist.* 2000;7:183.
38. Birmingham Children's Hospital (BCH). NHS.A Guide to Antibiotic Prescribing for All Staff. 2009;19.
39. Blinova E, Lau E, Bitnun A, Cox P. Point prevalence survey of antimicrobial utilization in the cardiac and pediatric critical care unit. *Pediatr Crit Care Med.* 2013 Jul;14(6):e280–288.
40. Bolt R, Yates JM, Mahon J, et al. Evidence of frequent dosing errors in paediatrics and intervention to reduce such prescribing errors. *J Clin Pharm Ther.* 2014 Feb;39(1):78–83.
41. Bonard EC, Urech E, Paccaud MF. A propos mesenteric adenopathies. *Helv Chir Acta.* 1962;29:585–589.
42. Bonati M, Pandolfini C. Is it time for a European formulary of paediatric medicines? *Arch Dis Child* 2004;89:890–891.
43. Bonati M. Epidemiologic evaluation of drug use in children. *J Clin Pharmacol.* 1994 Apr;34(4):300–305.
44. Bornhaupt L. Zur Frühoperation der Appendicitis. In: *Archiv für klinische Chirurgie, Band 70., Verlag von August Hirschwald, Berlin, 1903, S 303–368.*
45. Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis.* 2004 Jun 15;38(12):1706–1715.
46. Bratzler DW, Dellinger E, Olsen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm.* 2013 Feb 1;70(3):195–283.
47. Braykov NP, Morgan DJ, Schweizer ML, et al. Assessment of empirical antibiotic therapy optimisation in six hospitals: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2014 Dec;14(12):1220–1227.
48. British National Formulary for Children 2013-2014. Pharmaceutical Press; Revised edition. 12 July 2013, 880 p. ISBN 9780857110879.

49. Bryant PA on behalf of the Australasian Stewardship of Antimicrobials in Paediatrics group. Antimicrobial stewardship resources and activities for children in tertiary hospitals in Australasia: a comprehensive survey. *Med J Aust* 2015; 202 (3):134–138.
50. Burke JP. Infection control—a problem for patient safety. *N Engl J Med*. 2003;348:651–656.
51. Burke JF. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery*. 1961;50:161–168.
52. Califf RM, Zarin DA, Kramer JM, et al. Characteristics of clinical trials registered in ClinicalTrials.gov, 2007–2010. *JAMA* 2012;307:1838–1847.
53. Cals JWL, van Leeuwen ME, Chappin FHF, et al. “How Do You Feel about Antibiotics for This?” A Qualitative Study of Physician Attitudes towards a Context-Rich Communication Skills Method. *Antibiotics*. 2013;2(3):439–449.
54. Ceci A, Felisi M, Baiardi P, et al. Medicines for children licensed by the European Medicines Agency (EMA): the balance after 10 years. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006 Nov;62(11):947–952.
55. Ceelie I, van der Starre C, Tibboel D, et al. Evaluation of drug formularies for pediatric intensive care. *Pediatric Crit Care Medicine*. 2011 Jan;12(1):e14–19.
56. Cefazolin–IPP 2 g pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai. Zāļu apraksts. Saskaņots ZVA 13-02-2014. Pieejams: <http://www.zva.gov.lv/zalu-registrs> [skatīts 15.09.2014.].
57. Cefazolin–Hospira 1 un 2 g, pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai. Zāļu apraksts. Saskaņots ZVA 25-04-2014. Pieejams: <http://www.zva.gov.lv/zalu-registrs> [skatīts 15.09.2014.].
58. Cefazolin–BCPP 1000 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai. Zāļu apraksts. Saskaņots ZVA 03.06.2010. Pieejams: <http://www.zva.gov.lv/zalu-registrs> [skatīts 15.09.2014.].
59. Ceftriaxone–BCPP 1000 mg pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai. Zāļu apraksts. Saskaņots ZVA 02-04-2015. Pieejams: <http://www.zva.gov.lv/zalu-registrs> [skatīts 5.07.2015.].
60. Cefuroxime Actavis 1500 mg pulveris injekciju un infūziju šķīduma pagatavošanai. Zāļu apraksts. Saskaņots ZVA 06.01.2011. Pieejams: <http://www.zva.gov.lv/zalu-registrs> [skatīts 15.01.2014.].
61. Cefuroxime MIP 750 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai un Cefuroxime MIP 1500 mg pulveris injekciju vai infūziju šķīduma pagatavošanai. Zāļu apraksts. Saskaņots ZVA 30.04.2010. Pieejams: <http://www.zva.gov.lv/zalu-registrs> [skatīts 16.12.2013.].
62. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance systems. 2010. Pieejams: <http://www.cdc.gov/drugresistance/glossary.html#s> [skatīts 27.10.13.].
63. Ceyhan M, Yildirim I, Ecevit C, et al. Inappropriate antimicrobial use in Turkish pediatric hospitals: a multicenter point prevalence survey. *Int J Infect Dis*. 2010 January;14(1):e55–61.
64. Chalfine A, Cauet D, Lin WC, et al. Highly sensitive and efficient computer-assisted system for routine surveillance for surgical site infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27(8):794–801.
65. Chen CY, Chen YC, Pu HN, et al. Bacteriology of acute appendicitis and its implication for the use of prophylactic antibiotics, *Surg Infect (Larchmt)*. 2012 Dec;13(6):383–390 .
66. Chow A, Lye DC, Arah OA. Psychosocial determinants of physicians' acceptance of recommendations by antibiotic computerised decision support systems: A mixed methods study. *Int J Antimicrob Agents* 2015 Mar;45(3):295–304.
67. Ciofi Degli Atti ML, Raponi M, Tozzi AE, Ciliento G, Ceradini J, Langiano T. Point prevalence study of antibiotic use in a paediatric hospital in Italy. *Euro Surveill*. 2008;13(41):pii=19003.
68. Ciofi Degli Atti M, Spila Alegiani S, Raschetti R, et al. Surgical antibiotic prophylaxis in children: adherence to indication, choice of agent, timing, and duration. *Eur J Clin Pharmacol* 2015 Apr;71(4):483–488.
69. Ciplacef 1000 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai. Zāļu apraksts. Saskaņots ZVA 06.01.2011. [skatīts 15.01.14].
70. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, et al. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med*. 1992 Jan 30;326(5):281–286.
71. Claus BO, Colpaert K, Steurbaut K, et al. Role of an electronic antimicrobial alert system in intensive care in dosing errors and pharmacist workload. *Int J Clin Pharm*. 2015 Feb 10. [Epub ahead of print].
72. Clauson KA, Polen HH. Selecting the right online drug information database for your organization. *Pharmacy Purchasing Products* 2007;4(8)6-8. Pieejams: http://www.pppmag.com/documents/V4N8/p6_8_9_10.pdf [skatīts 14.12.14].
73. Clavenna A, Bonati M. Drug prescriptions to outpatient children: a review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65:749–755.

74. Coldrey E. Five years of conservative treatment of acute appendicitis. *J Int Coll Surg.* 1959;32:255–261.
75. Collins DG, Mesenteric lymphadenitis in adolescents simulating acute appendicitis *Can Med Assoc J.* 1936 Apr; 34(4):402–405.
76. Conroy S, Sweis D, Planner C, et al. Interventions to reduce dosing errors in children: a systematic review of the literature. *Drug Saf.* 2007;30(12):1111–1125.
77. Cook PP, Gooch M. Long-term effects of an antimicrobial stewardship programme at a tertiary-care teaching hospital. *Int J Antimicrob Agents.* 2015 Mar;45(3):262–267.
78. Cooke J, Stephens P, Ashiru-Oredope D, et al. Antibacterial usage in English NHS hospitals as part of a national Antimicrobial Stewardship Programme. *Public Health.* 2014 Aug;128(8):693–697.
79. Council of the European Union. Council Recommendation of 15 November 2001 on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine (2002/77/EC). *Official Journal of the European Communities* L34, 2002;45:13-6. Pieejams: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2002:034:0013:0016:EN:PDF> [skatīts 07.01.12.].
80. Council of the European Union. Council Recommendation 2009/C 151/01 of 9 June 2009 on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections. Pieejams: http://ec.europa.eu/health/patient_safety/docs/council_2009_en.pdf [skatīts 15.11.11].
81. Crooks J. Methods of audit in drug use. In: Duchene-Marulla ZP, ed. *Advances in pharmacology and therapeutics. Proceedings of 7th International Congress of Pharmacology, Paris, 1978.* Oxford, Pergamon Press, 1979:189–195.
82. Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed pre-prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opin Drug Saf.* 2006 Sep;5(5):703–718.
83. Darouiche RO. Treatment of infections associated with surgical implants. *N Engl J Med.* 2004;350:1422.
84. Daskalakis K, Juhlin C, Pählman L. The use of pre- or postoperative antibiotics in surgery for appendicitis: a systematic review. *Scand J Surg.* 2014 Mar;103(1):14–20.
85. Davey P, Brown E, Fenelon L, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Oct 19(4):CD003543 Review.
86. Davey P, Brown E, Charani E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Apr 30;4:CD003543. doi: 10.1002/14651858.CD003543.pub3. Review.
87. Deaver JM. Acute Appendicitis in Children, *Ann Surg.* Aug 1952;136(2):243–249.
88. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis.* 2007;44(2):159–177.
89. Dennett KV, Tracy S, Fisher S, et al. Treatment of perforated appendicitis in children: what is the cost? *J Pediatr Surg.* 2012 Jun;47(6):1177–1184.
90. Deschepper R, Grigoryan L, Lundborg CS, et al. Are cultural dimensions relevant for explaining cross-national differences in antibiotic use in Europe? *BMC Health Serv Res.* 2008 Jun 6;8:123.
91. Dimiņa E. Antibakteriālo līdzekļu patēriņš un tā izmaiņas Latvijas slimnīcās. Disertācija. LU, 2013.
92. Dimiņa E, Kūla M, Caune U, et al. Repeated prevalence studies on antibiotic use in Latvia, 2003–2007. *Euro Surveill.* 2009 Aug 20;14(33)pii:19307.
93. Doherty DR, Pascuet E, Ni A, et al. Off-label drug use in pediatric anesthesia and intensive care according to official and pediatric reference formularies. *Can J Anesth.* 2010;57(12):1078–1088.
94. Doherty C, Mc Donnell C. Tenfold medication errors: 5 years' experience at a university-affiliated pediatric hospital. *Pediatrics.* 2012 May;129(5):916–924.
95. Doria AS, Moineddin R, Kellenberger CJ, et al. US or CT for diagnosis of appendicitis in children and adults? A meta-analysis. *Radiology.* 2006;241(1):83–94.
96. Dumartin C, Rogues AM, Amadéo B, et al. Antibiotic usage in south-western French hospitals: trends and association with antibiotic stewardship measures. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Jul;66(7):1631–1637.

97. Dumpis U, Gulbinovic J, Struwe J, et al. Differences in antibiotic prescribing in three university hospitals in the Baltic region revealed by a simple protocol for quality assessment of therapeutic indications. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2007 Oct;45(10):568–756.
98. Dzirme J. Praktiskā ārsta ķirurģija ārstiem un studentiem, Rīgā, 1928, 253 lpp.
99. East Cheshire NHS Trust. Mesenteric Adenitis. Information for patients, parents and carers. 2013. Pieejams: <http://www.eastcheshire.nhs.uk/Downloads/Patient%20information%20leaflets/Childrens%20conditions/Mesenteric%20Adenitis.pdf> [skatīts 11.05.14.].
100. Ebrahimzadeh MA, Shokrzadeh M, Ramezani A. Utilization pattern of antibiotics in different wards of specialized Sari Emam University Hospital in Iran. *Pak J Biol Sci.* 2008 Jan 15;11(2):275–279.
101. Elamurugan TP, Sivashanker M, Kumar SS, et al. Primary tuberculous appendicitis presented with caecal perforation: a case report, *Asian Pac J Trop Med.* 2012 Oct;5(10):834–836.
102. Elias GP, Antoniali C, Mariano RC. Comparative study of rules employed for calculation of pediatric drug dosage. *J Appl Oral Sci.* 2005 Jun;13(2):114–119.
103. Emori TG, Gaynes RP. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. *Clin Microbiol Rev.* 1993 Oct;6(4):428–442.
104. Engel A, Siderius P. The consumption of drugs. Report on a study 1966-1967. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 1968, 98 p.
105. Engin O, Muratli A, Ucar AD, et al. The importance of fecaliths in the aetiology of acute appendicitis, *Chirurgia (Bucur).* 2012 Nov-Dec;107(6):756–760.
106. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial-resistant pathogens and healthcare-associated infections. Annual Epidemiological Report 2013. Reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data. Stockholm: ECDC; 2013a. Pieejams: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/annual-epidemiological-report-2013.pdf> [skatīts 14.11.14.].
107. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance of surgical site infections in Europe 2010–2011. Stockholm: ECDC; 2013c. Pieejams: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/SSI-in-europe-2010-2011.pdf> [skatīts 14.11.14.].
108. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance of antimicrobial consumption in Europe, 2012. Stockholm: ECDC; 2014. Pieejams: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-consumption-europe-esac-net-2012.pdf> [skatīts 07.02.15.].
109. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Systematic review and evidence-based guidance on perioperative antibiotic prophylaxis. Stockholm: ECDC; 2013b. Pieejams: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Perioperative%20antibiotic%20prophylaxis%20-%20June%202013.pdf> [skatīts 05.07.14.].
110. European Commission. General Report on experience acquired as a result of the application of the paediatric regulation (Article 50(2) of Regulation (EC) NO 1901/2006). 2012. Pieejams: http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2012-09_paediatric_report-annex1-2_en.pdf [skatīts 24.03.13.].
111. European Commission. Medicines for Children. 2007. Pieejams: http://ec.europa.eu/health/human-use/paediatric-medicines/index_en.htm [skatīts 06.01.2014.].
112. European Commission. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. Pieejams: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:378:0001:0019:en:PDF> [skatīts 02.03.13.].
113. European Commission Health and Consumers Directorate-General. Pharmaceutical Committee. Study on off-label use. 26 March 2014. Pieejams: <http://ec.europa.eu/health/files/committee/72meeting/pharm655.pdf> [skatīts 21.01.15.].
114. European Medicines Agency (EMA). 5-year Report to the European Commission. General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation EMA, 2012. Pieejams: http://ec.europa.eu/health/files/paediatrics/2012-09_paediatric_report-annex1-2_en.pdf [skatīts 21.01.13.].

115. European Medicines Agency (EMA). Report on the survey of all paediatric uses of medicinal products in Europe. 10 December 2010. Pieejams: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/01/WC500101006.pdf [skatīts 12.01.15.].
116. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. CPMP/ICH/2711/99, January 2001. Pieejams: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50002926.pdf [skatīts 22.09.12].
117. Evans RP. Surgical Site Infection Prevention and Control: An Emerging Paradigm. *J Bone Joint Surg Am.* 2009 Nov;91 Suppl 6:2–9.
118. Fernández Ibieta M, Martínez Castaño I, Reyes Ríos ., et al. Study of bacteriology and resistances in pediatric appendicitis. *Cir Pediatr.* 2014 Jan;27(1):16–20.
119. Filius PM, Liem TB, van der Linden PD, et al. An additional measure for quantifying antibiotic use in hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2005 May;55(5):805–808.
120. Fitze G, Römer I, König IR, et al. Hat die akute Appendizitis im Kindesalter einen genetischen Hintergrund? *Deutsche Gesellschaft für Chirurgie* 2007;36:401–403.
121. Fitz RH. Perforating inflammation of the vermiform appendix with special reference to its early diagnosis and treatment. (1886) *Am J Med Sci.* 1886;92:321–346.
122. Foo FJ, Beckingham IJ, Ahmed I. Intra-operative culture swabs in acute appendicitis: a waste of resources. *Surgeon.* 2008 Oct;6(5):278–281.
123. Formaini N, Jacob P, Willis L, Kean JR. Evaluating the use of preoperative antibiotics in pediatric orthopaedic surgery. *J Pediatr Orthop.* 2012 Oct-Nov;32(7):737–740.
124. Foster AK. Disease of mesenteric lymphnodes: Its relation to appendicitis, gastrointestinal infections and generalised diseases; Report of 125 cases: possible etiology and treatment. *Arch Surg.* 1938;36:28–52.
125. Franklin BD, Reynolds M, Shebl NA, et al. Prescribing errors in hospital inpatients: a three-centre study of their prevalence, types and causes. *Postgrad Med J.* 2011 Nov;87(1033):739–745.
126. Fürst J, Čížman M, Mrak J, et al. The influence of a sustained multifaceted approach to improve antibiotic prescribing in Slovenia during the past decade: findings and implications. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015 Feb;13(2):279-89. doi: 10.1586/14787210.2015.990381. Epub 2014 Dec 13.
127. Garazzino S, Lutsar I, Bertaina C, et al. New antibiotics for paediatric use: A review of a decade of regulatory trials submitted to the European Medicines Agency from 2000-Why aren't we doing better? *Int J Antimicrob Agents.* 2013 Aug;42(2):99–118.
128. van Gastel E, Costers M, Peetermans WE, et al. Nationwide implementation of antibiotic management teams in Belgian hospitals: a self-reporting survey. *J Antimicrob Chemother.* 2010:1–5.
129. Gendel I, Azzam ZS, Braun E, et al. Antibiotic utilization prevalence: prospective comparison between two medical departments in a tertiary care university hospital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004 Oct;13(10):735–739.
130. Gentamicin KRKA 80 mg/2 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām. Zāļu apraksts. Saskaņots ZVA 03.03.2011. Pieejams: <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/> [skatīts 12.05.13.].
131. Gentamicin Sopharma 40 mg/ml šķīdums injekcijām vai infūzijām. Zāļu apraksts. Saskaņots ZVA 27.11.2014. Pieejams: <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/> [skatīts 12.01.15.].
132. Gentamicin (gentamicin sulphate). Rapporteurs Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended. 2010. Pieejams: http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Paediatric_Regulation/Assessment_Reports/Article_45_work-sharing/Gentamicin_Art.45_PdAR_Update.pdf [skatīts 13.02.15.].
133. Gerber JS, Newland JG, Coffin SE, et al Variability in Antibiotic Use at Children's Hospitals. *Pediatric,* 2010;126(6):1067–1073.
134. Gerber JS, Kronman MP, Ross RK, et al. Identifying targets for antimicrobial stewardship in children's hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013 Dec;34(12):1252–1258.
135. Ghaleb MA, Barber N, Franklin BD, et al. Systematic review of medication errors in pediatric patients. *Ann Pharmacother.* 2006 Oct;40(10):1766–1776.

136. Gialamas E, Papavramidis T, Michalopoulos N, et al. *Enterobius vermicularis*: a rare cause of appendicitis. *Turkiye Parazitol Derg.* 2012;36(1):37–40.
137. Gikas A, Padiaditis J, Papadakis JA, et al. Prevalence study of hospital-acquired infections in 14 Greek hospitals: planning from the local to the national surveillance level. *Journal of Hospital Infection*, 2002;50(4):269–275.
138. Gosselin AR, Roberts I, Gillespie WJ. Antibiotics for preventing infection in open limb fractures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD003764.
139. Gray SH, Heifetz CJ. Lymphoid Hyperplasia of the Appendix with a note on its role in acute appendicitis. *Arch Surg.* 1937;35(5):887–900.
140. Grope I, Gardovska D, Pavāre J, et al. Biežāk sastopamo infekciozas dabas obstruktīvu elpceļu slimību terapijas algoritmi bērniem. BKUS. REK-016/00. Apstiprināts: VSIA BKUS Bērnu slimību klīnikas sēdē 2010. gada novembrī. Pārskatīts: 16.04.2012.
141. Grynspan D, Rabah R. Adenoviral appendicitis presenting clinically as acute appendicitis. *Pediatr Dev Pathol.* 2008 Mar-Apr;11(2):138–141.
142. Gyssens IC, P. van den Broek PJ, Kullberg B, et al. Optimizing antimicrobial therapy. A method for antimicrobial drug use evaluation. *J. Antimicrob. Chemother.* 1992;30:724–727.
143. Hanberger H, Skoog G, Ternhag A, et al. Antibiotic consumption and antibiotic stewardship in Swedish hospitals. *Ups J Med Sci.* 2014 May;119(2):154–561.
144. Haug JB, Berild D, Walberg M, et al. Increased antibiotic use in Norwegian hospitals despite a low antibiotic resistance rate. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Nov;66(11):2643–2646.
145. Haug JB, Berild D, Walberg M, et al. Hospital- and patient-related factors associated with differences in hospital antibiotic use: analysis of national surveillance results. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2014 Dec 24;3(1):40.
146. Haug JB, Reikvam A. WHO defined daily doses versus hospital-adjusted daily doses: impact on results of antibiotic use surveillance. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68:2940–2947.
147. Hawkins RB, Levy SM, Senter CE, et al. Beyond surgical care improvement program compliance: antibiotic prophylaxis implementation gaps. *Am J Surg.* 2013 Oct;206(4):451–456.c
148. Heads of Medicines Agencies (HMA). Article 45 work-sharing. Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human. Pieejams: <http://www.hma.eu/269.html> [skatīts 30.11.14.].
149. Henry MC, Gollin G, Islam S, et al. Matched analysis of nonoperative management vs immediate appendectomy for perforated appendicitis. *J Pediatr Surg.* 2007 Jan;42(1):19-23; discussion 23-24.
150. Hersh AL, De Lurgio SA, Thurm C, et al. Antimicrobial stewardship programs in freestanding children's hospitals. *Pediatrics.* 2015 Jan;135(1):33–39.
151. Hing WC, Yeoh TT, Yeoh SF, et al. An evaluation of antimicrobial prophylaxis in paediatric surgery and its financial implication. *J Clin Pharm Ther.* 2005 Aug;30(4):371–381.
152. The Hofstede Centre. National Cultural Dimensions. Pieejams: <http://geert-hofstede.com/dimensions.html> [skatīts 26.02.15.]
153. Hohmann C, Eickhoff C, Radziwill R, et al. Adherence to guidelines for antibiotic prophylaxis in surgery patients in German hospitals: a multicentre evaluation involving pharmacy interns. *Infection.* 2012 Apr;40(2):131–137.
154. Hopkins ABX Guide. Surgical prophylaxis. 2010. Pieejams: http://hopkins-abxguide.org/diagnosis/surgical_infections/surgical_prophylaxis.html?contentInstanceId=255354 [skatīts 12.06.13.].
155. Hornby ST, Shahtahmassebi G, Lynch S, et al. Delay to surgery does not influence the pathological outcome of acute appendicitis. *Scand J Surg.* 2014 Mar;103(1):5–11.
156. Howard P, Pulcini C, Levy Hara G, et al. An international cross-sectional survey of antimicrobial stewardship programmes in hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Apr;70(4):1245–1255.
157. Hsu B, Brazelton T. Off-label medication use in an academic hospital pediatric critical care unit. *Wis Med J* 2009;108(7):343–348.
158. Hughes MJ, Harrison E, Paterson-Brown S. Post-operative antibiotics after appendectomy and post-operative abscess development: a retrospective analysis. *Surg Infect (Larchmt).* 2013 Feb;14(1):56–61.
159. Hutchinson JM, Patrick DM, Marra F, et al. Measurement of antibiotic consumption: A practical guide to the use of the Anatomical Therapeutic Chemical classification and Defined Daily Dose system methodology in Canada. *Can J Infect Dis.* 2004 Jan;15(1):29–35.

160. Inchien C. What Is the Role of Conservative Antibiotic Treatment in Early Appendicitis?, *Appendicitis - A Collection of Essays from Around the World*, Dr. Anthony Lander (Ed.), 2-12. ISBN: 9789533078144, Pieejams: <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/25842.pdf> [skatīts 12.03.14].
161. Infectious Diseases Society of America (IDSA), SHEA, PIDS. Policy Statement on Antimicrobial Stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2012 March 15;33(4):322–327.
162. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Antibioprophylaxie lors des chirurgies gastro-intestinales 2005.a Pieejams: <http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/UsageOptimal/Guides-serieII/CdM-Antibio2-ChirurgiesGastro-intestinales-fr.pdf> [skatīts 12.12.14].
163. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Antibiotic Prophylaxis in Orthopedic Surgery, 2005.b Pieejams: <https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/UsageOptimal/Guides-serieII/CdM-Antibio2-OrthopedicSurgery-en.pdf> [skatīts 14.03.13].
164. Irwin A, Sharland M. Measuring antibiotic prescribing in hospitalised children in resource-poor countries: a systematic review. *J Paediatr Child Health*. 2013 Mar;49(3):185–192.
165. Jakobsons E. Akūtais mezenterīlais limfadenīts pie bērniem. No: Rīgas pilsētas Bērnu klīniskā slimnīca. No bērnu ārstu pieredzes. Rakstu krājums, velīts slimnīcas 60 gadu pastāvēšanai. Rīga, 1959. gads, 131. –139.lpp.
166. Ja Lim K, Lee K, Yoon DY, et al. The role of US in finding intussusception and alternative diagnosis: a report of 100 pediatric cases. *Acta Radiol*. 2015 Feb;56(2):228–233.
167. Jacob JT, Gaynes RP. Emerging Trends in Antibiotic Use in US Hospitals: Quality, Quantification and Stewardship. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8(8):893–902.
168. Janknegt R, Lashof AO, Gould IM, et al. Antibiotic use in Dutch hospitals 1991 – 1996. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2000;45:254.
169. Jasić M, Subat-Dezulović M, Nikolić H, et al. Henoch-Schönlein purpura complicated by appendicitis, intussusception and ureteritis. *Coll Antropol*. 2011 Mar;35(1):197–201.
170. Johnson PN, Miller JL, Boucher EA, for the Pediatric Pharmacy Advisory Group Advocacy Committee. Medication dosing in overweight and obese children. Pieejams: <http://www.ppag.org/obesedose/> [skatīts 14.05.2013.].
171. de Jong J, van den Berg PB, Visser ST, et al. Antibiotic usage, dosage and course length in children between 0 and 4 years. *Acta Paediatr*. 2009 Jul;98(7):1142–1148.
172. Kaabachi O, Letaief I, Nessib MN, et al. Prevalence and risk factors for postoperative infection in pediatric orthopedic surgery: a study of 458 children. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 2005 Apr;91(2):103–108.
173. Karachiwala H, Das S, Gopaluni S, et al. Acute leukemic appendicitis in a patient with acute promyelocytic leukemia. *J Cancer Res Ther*. 2012 Jan-Mar;8(1):132–134.
174. Katzoli P, Sakellaris G, Ergazaki M, et al. Detection of herpes viruses in children with acute appendicitis. *J Clin Virol*. 2009 Apr;44(4):282–286.
175. Kemper EM, Merkus M, Wierenga PC, Van Rijn PC & Van der Werff D. Towards evidence-based pharmacotherapy in children. *Pediatr Anesth*. 2011;21(3):183–189.
176. Kendrick JG, Carr RR, Ensom EHH. Pharmacokinetics and Drug Dosing in Obese Children. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2010 Apr-Jun; 15(2): 94–109.
177. Kesler RW, Guhlow LJ, Saulsbury FT. Prophylactic antibiotics in pediatric surgery. *Pediatrics*. 1982 January;69(1):1–3.
178. Khairnar AS, Bhalerao MS, Bolshete PM. Drug Utilization (DU) 90% Study in Burn Population. *Research J. Pharm. and Tech*. 2011 Aug; 4(8):1246–1249.
179. Khoshbin A, So JP, Aleem IS, et al. Antibiotic Prophylaxis to Prevent Surgical Site Infections in Children: A Prospective Cohort Study. *Ann Surg*. 2014 Sep 19. [Epub ahead of print].
180. Kilincaslan H, Gedik AH, Bilici M, et al. Rare case of an abdominal mass presenting as acute abdomen: torsion of the vermiform appendix, *Pediatr Int*. 2013 Apr;55(2):e14–16.
181. Kim JH, Kang HS, Han KH, et al. Systemic classification for a new diagnostic approach to acute abdominal pain in children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2014 Dec;17(4):223–231.
182. Kim JS. Acute abdominal pain in children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2013 Dec;16(4):219–224.

183. Kimland E, Odland V. Off-Label Drug Use in Pediatric Patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2012 May;91(5):796–801.
184. Klemm P. Über die Erkrankung des lymphatischen Gewebes und ihr Verhältnis zur Appendicitis. *Langenbecks Arch.* XLVI, Heft 4, 1906.
185. Klinger G, Carmeli I, Feigin E, et al. Compliance with Surgical Antibiotic Prophylaxis Guidelines in Pediatric Surgery. *Eur J Pediatr Surg.* 2015 Apr;25(2):199–202.
186. Kramer SP. Studies in the Pathogenesis of Appendicitis. *Ann Surg.* 1902 Jun;35(6):701–707.
187. Kuster SP, Ruef C, Ledergerber B, et al. Quantitative antibiotic use in hospitals: comparison of measurements, literature review, and recommendations for a standard of reporting. *Infection.* 2008 Dec;36(6):549–559.
188. Lack JA, Stuart-Taylor ME. Calculation of drug dosage and body surface area of children. *Br J Anaesth.* 1997 May;78(5):601–605.
189. Lamps LW. Infectious causes of appendicitis. *Infect Dis Clin North Am.* 2010 Dec;24(4):995–1018.
190. Larbcharoensub N, Boonsakan P, Kanoksil W, et al. Fungal appendicitis: a case series and review of the literature Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2013 Jul 4;44(4):681–689.
191. Lass J. Epidemiological and clinical aspects of medicines use in children in Estonia. University of Tartu, 2012. Disertācija. Pieejams. <http://rahvatervis.ut.ee/bitstream/1/5645/1/Lass2012.pdf> [skatīts 17.02.13.].
192. Lass J, Irs A, Pisarev H, et al. Off-label use of prescription medicines in children in outpatient setting in Estonia is common. *Pharmaco-epidemiol Drug Safety* 2011;20(5):478–481.a
193. Lass J, Käär R, Jõgi K, et al. Drug utilisation pattern and off-label use of medicines in Estonian neonatal units. *Eur J Clin Pharma-col* 2011;67(12):1263–1271.b
194. Laterre PF, Colardyn F, Delmée M, et al. Antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: guidelines from the Infectious Disease Advisory Board (IDAB). *Acta Chir Belg.* 2006 Jan-Feb;106(1):2–21.
195. Lawson EH, Zingmond DS, Hall BL, et al. Comparison between clinical registry and medicare claims data on the classification of hospital quality of surgical care. *Ann Surg.* 2015 Feb;261(2):290–296.
196. Leblebicioglu H, Erben N, Rosenthal VD, et al. Surgical site infection rates in 16 cities in Turkey: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *Am J Infect Control.* 2015 Jan 1;43(1):48–52.
197. Lee SL, Islam S, Cassidy LD, et al. Antibiotics and appendicitis in the pediatric population: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. *J Pediatr Surg.* 2010 Nov;45(11):2181–2185.
198. Levy SM, Phatak UR, Tsao , et al. What is the quality of reporting of studies of interventions to increase compliance with antibiotic prophylaxis? *J Am Coll Surg.* 2013 Nov;217(5):770–779.
199. Lewis PJ, Dornan T, Taylor D, et al. Prevalence, incidence and nature of prescribing errors in hospital inpatients: a systematic review. *Drug Saf.* 2009;32(5):379–389.
200. Liem TB, Heerdink ER, Egberts ACG, et al. Quantifying antibiotic use in paediatrics: a proposal for neonatal DDDs. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29: 1301–1303.a
201. Liem TB, Krediet TG, Fleer A, et al. Variation in antibiotic use in neo- natal intensive care units in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:1270–1275.b
202. Lindell-Osuagwu L, Korhonen MJ, Saano S, et al. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. *J Clin Pharm Ther.* 2009 Jun;34(3):277–287.
203. Lindell-Osuagwu L, Hakkarainen M, Sepponen K, et al. Prescribing for off-label use and unauthorized medicines in three paediatric wards in Finland, the status before and after the European Union Paediatric Regulation. *J Clin Pharm Ther.* 2014 Apr;39(2):144–153.
204. Livingston EH, Woodward WA, Sarosi GA, et al. Disconnect between incidence of nonperforated and perforated appendicitis: implications for pathophysiology and management. *Ann Surg.* 2007 Jun;245(6):886–892.
205. Liu ZH, Li C, Zhang XW, et al. Meta-analysis of the therapeutic effects of antibiotic versus appendectomy for the treatment of acute appendicitis. *Exp Ther Med.* 2014 May;7(5):1181–1186.

206. Llewelyn MJ, Hand K, Hopkins S, et al. Antibiotic policies in acute English NHS trusts: implementation of 'Start Smart-Then Focus' and relationship with *Clostridium difficile* infection rates. *J Antimicrob Chemother.* 2015 Apr;70(4):1230–1235.
207. Lundine KM, Nelson S, Buckley R, et al. Adherence to perioperative antibiotic prophylaxis among orthopedic trauma patients. *Can J Surg.* 2010 Dec;53(6):367–372.
208. Lundborg CS, Tamhankar AJ. Understanding and changing human behaviour—antibiotic mainstreaming as an approach to facilitate modification of provider and consumer behaviour. *Ups J Med Sci.* May 2014; 119(2):125–133.
209. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial Stewardship Programs in Health Care Systems. *Clin Microbiol Rev.* Oct 2005; 18(4):638–656.
210. MacKenzie FM, Monnet DL, Gould IM. Relationship between the number of different antibiotics used and the total use of antibiotics in European hospitals. *J Antimicrob Chemother.* 2006 Sep;58:657–660.
211. MacKenzie FM, Gould IM, Bruce J, et al. The role of microbiology and pharmacy departments in the stewardship of antibiotic prescribing in European hospitals. *J Hosp Infect.* 2007;65(2):73–81.
212. Magalhães J, Rodrigues AT, Roque F, et al. Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015 Jan;71(1):1–13.
213. Mannion PT. Hospital acquired infection – the current situation. *Hospital Pharmacist.* 2000;7:178–182.
214. Mao clinic. Mesenteric lymphadenitis: Treatments and drugs. 2013. Pieejams: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/mesenteric-lymphadenitis/basics/treatment/con-20029694> [skatīts 11.05.14.].
215. Martínez-Criado Y, Millán-López A, Galán N, De-Agustín-Asensio JC. Acute appendicitis by *Enterobius vermicularis*, an unusual etiology in children, *Rev Esp Enferm Dig.* 2012 Jul;104(7):393–394.
216. Martinsons A. Akūtais apendicīts: laparoskopijas un morfoloģijas nozīme apendicīta diferenciāldiagnostikā un ārstēšanā, promocijas darba kopsavilkums, RSU, 2004.
217. Matkowskyj KA, Rao MS, Raparia K. Transcription factor E3 protein-positive perivascular epithelioid cell tumor of the appendix presenting as acute appendicitis: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 2013 Mar;137(3):434–437.
218. Matsushita Y, Takeshita M. Paediatric T-cell lymphoma of the appendix: a case report. *Diagn Pathol.* 2013 Jan 9;8:2.
219. Matthys J, De Meyere M, Van Driel ML, et al. Differences Among International Pharyngitis Guidelines: Not Just Academic. *Annals of Family Medicine.* 2007 September;5(5):436–443.
220. Mayon-White RT, Duce G, Kereselidze T, et al. An international survey of the prevalence of hospital-acquired infection. *J Hosp Infect.* 1988 Feb;11 Suppl A:43–48.
221. McBurney Charles, The Incision Made in the Abdominal Wall in Cases of Appendicitis, with a Description of a New Method of Operating *Ann Surg.* Jul 1894; 20(1):38–43. Pieejams: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1493708/> [skatīts 29.04.14.].
222. McCarty A.C., History of Appendicitis Vermiformis: Its diseases and treatment. University of Louisville, 1927, Presented to the Innominate Society. Pieejams: <http://www.innominate.com/Articles/History%20of%20Appendicitis.htm> [skatīts 03.06.14.].
223. McLoughlin A, O'Morain C. Effectiveness of anti-infectives. *Chemotherapy.* 2005;51:243–246.
224. McPherson A, Kinmonth J. Acute appendicitis and the appendix mass. *Br J Surg* 1945;32:365–370.
225. McIntyre J, Conroy S, Avery A, et al. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child* 2000;83:498–501.
226. Medocef 1 g pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai. Zāļu apraksts. Saskaņots ZVA 08.11.2012. Pieejams: <http://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/> [skatīts 10.11.14.].
227. Mentula P. Invited commentary on: Hornby et al. “Delay to surgery does not influence the pathological outcome of acute appendicitis” Is it Safe to Postpone Surgery for Acute Appendicitis? *Scand J Surg.* 2014 Mar;103(1):12–13.
228. Metronidazole B. Braun 5 mg/ml šķīdums infūzijām. Zāļu apraksts. Saskaņots ZVA 06.03.2014. Pieejams: <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/> [skatīts 12.01.15.].
229. Metronidazole Fresenius 0,5% šķīdums infūzijām. Zāļu apraksts. Saskaņots ZVA 23.10.2014. Pieejams: <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/> [skatīts 12.01.15.].

230. Metronidazole/Metronidazole + Spiramycin. Rapporteurs Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended. Pieejams: http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Paediatric_Regulation/Assessment_Reports/Article_45_work-sharing/Metronidazole_metronidazole___spiramycin_2010_12_45_PdAR.pdf [skatīts 13.02.15.].
231. Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boersch B, et al. Dramatic increase of third generation cephalosporin-resistant E. coli in German intensive care units: secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001 to 2008. *Crit Care* 2010;14:R113.
232. Miliani K, L'Héritau F, Alfandari S, Arnaud I, Costa Y, Delière E, et al. Specific control measures for antibiotic prescription are related to lower consumption in hospitals: results from a French multicentre pilot study. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(4):823–829.
233. Ministru kabineta noteikumi Nr.47. Farmakovigilances kārtība. Rīgā 2013.gada 22.janvārī (prot. Nr.5 15.§). Pieejams: www.likumi.lv [skatīts 11.03.15.].
234. Ministru kabineta noteikumi Nr.220. Zāļu iegādes, uzglabāšanas, izlietošanas, uzskaites un iznīcināšanas kārtība ārstniecības iestādēs un sociālās aprūpes institūcijās. Rīgā 2007.gada 27.martā (prot. Nr.21 25.§). Pieejams: www.likumi.lv [skatīts 02.04.12.].
235. Minneci PC, Sulkowski JP, Nacion KM, et al. Feasibility of a Nonoperative Management Strategy for Uncomplicated Acute Appendicitis in Children. *J Am Coll Surg.* 2014 Aug;219(2):272–279.
236. Mossialos E, Morel CM, Edwards S, et al. Policies and incentives for promoting innovation in antibiotic research. WHO / European Observatory of Health Systems and Policies, 2010, P3. ISBN 9789289042130.
237. Morrow SE, Newman KD. Current management of appendicitis. *Semin Pediatr Surg.* 2007 Feb;16(1):34–40.
238. Mozgis Dz, Jākobsons Ē, Eņģelis A, Pētersons A., Laizāns P. Bērnu akūtā apendicīta ārstēšanas pārmaiņas pēdējo 100 gadu laikā. *Latvijas Ārstu žurnāls* 1999;9:53–56.
239. Munckhof W. Antibiotics for surgical prophylaxis. *Aust Prescr.* 2005;28:38–40.
240. Mukattash T, Hawwa AF, Trew K, et al. Healthcare professional experiences and attitudes on unlicensed/off-label paediatric prescribing and paediatric clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011 May;67(5):449–461.
241. Mukattash T, Trew K, Hawwa AF, et al. Children's views on unlicensed/off-label paediatric prescribing and paediatric clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2012 Feb;68(2):141–148.
242. Müller A, Monnet DL, Talon D, et al. Discrepancies between prescribed daily doses and WHO defined daily doses of antibacterials at a university hospital. *Br J Clin Pharmacol.* 2006 May;61(5):585-591.
243. Myers AL, Williams RF, Giles K, et al. Hospital cost analysis of a prospective, randomized trial of early vs interval appendectomy for perforated appendicitis in children. *J Am Coll Surg.* 2012 Apr;214(4):427-34; discussion 434–435.
244. Nadler EP, Gaines BA. The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for children with appendicitis. *Surg Infect (Larchmt).* 2008 Feb;9(1):75–83.
245. National Institute for Health Care and Excellence (NICE). National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Surgical site infection prevention and treatment of surgical site infection. 2008 October. Pieejams: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg74/chapter/1-recommendations> [skatīts 02.05.12.].
246. Naughton C, Hennessy Y, Mannion C, et al. A comparison of antibiotic point prevalence survey data from four Irish regional/general hospitals. *Irish Journal of Medical Sciences,* 2011 June;180(2):457–461.
247. Neubert A, Wong ICK, Bonifazi A, et al. Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: Results of a Delphi survey. *Pharmacol Res.* 2008 Nov-Dec;58(5-6):316-322.
248. Newland JG, Gerber JS, Weissman SJ, et al. Prevalence and characteristics of antimicrobial stewardship programs at freestanding children's hospitals in the United States. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014 Mar;35(3):265–271.
249. Ng RS, Chong CP. Surgeons' adherence to guidelines for surgical antimicrobial prophylaxis - a review. *Australas Med J.* 2012;5(10):534–540.

250. Nitsch-Osuch A, Kuchar E, Źycińska K, et al. Implementation of Hospital's Antibiotic Policy Decreases Antimicrobial Use in the General Pediatric Ward. *Adv Exp Med Biol.* 2015;857:67–74.a
251. Nitsch-Osuch A, Kurpas D, Kuchar E, et al. Antibiotic consumption pattern in the neonatal special care unit before and after implementation of the hospital's antibiotic policy. *Adv Exp Med Biol.* 2015;835:45–51b
252. Norberg S, Struwe J, Grunewald M, et al. A pilot study of risk adjustment for benchmarking antibiotic use between hospitals in Sweden. *J Global Antimicrob Resist.* 2014;2(1):39–42.
253. Nosocomial infection national surveillance scheme (NINSS). Surveillance of Surgical Site Infection in English Hospitals: a national surveillance and quality improvement programme. Public Health Laboratory Service, 2002
254. Nyström PO, MD, Professor of Colorectal Surgery, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden. Introduction to antibiotic prophylaxis in surgery. Principles and effectiveness. Presentation at BARN 3rd Workshop, 1-2 October 2012, Gotland, Sweden.
255. Oframax 1 g pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai Zāļu apraksts. Saskaņots ZVA 12.02.2015. [skatīts 15.01.14.].
256. Ohmann C, Franke C, Kraemer M, et al. Neues zur Epidemiologie der akuten Appendizitis. *Der Chirurg.* 2002;73(8):769–776.
257. Osowicki J, Gwee A, Noronha J, et al. Australia-wide point prevalence survey of the use and appropriateness of antimicrobial prescribing for children in hospital. *Med J Aust.* 2014 Dec 11;201(11):657–662.
258. Osowicki J, Gwee A, Noronha J, et al. Australia-wide point prevalence survey of antimicrobial prescribing in neonatal units: how much and how good? *Pediatr Infect Dis J.* 2015 May 5. [Epub ahead of print].
259. Otan E, Akbulut S, Kayaalp C. Amebic acute appendicitis: systematic review of 174 cases. *World J Surg.* 2013 Sep;37(9):2061–2073.
260. Owens CD, Stoessel K. Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention. *J Hosp Infect* 2008;70(Suppl2):3–10.
261. Pacharn P, Ying J, Linam LE, et al. Sonography in the evaluation of acute appendicitis: are negative sonographic findings good enough? *J Ultrasound Med.* 2010 Dec;29(12):1749–1755.
262. Palcevski G, Ahel V, Vlahović-Palcevski V, et al. Antibiotic use profile at paediatric clinics in two transitional countries. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2004 March;13(3):181–185.
263. Pamecil 1 g pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai. Zāļu apraksts. Saskaņots ZVA 11244-031108. Pieejams: <http://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/> [skatīts 25.11.14.].
264. Pan-Ampicillin 500 mg un 1 g pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai. Zāļu apraksts. Saskaņots ZVA 02.12.2010. Pieejams: <http://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/> [skatīts 25.11.14.].
265. Pan-Cefazolin 1g pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai. Zāļu apraksts. Saskaņots ZVA 08.04.2010. Pieejams: <http://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/> [skatīts 15.09.14.].
266. Pandolfini C, Campi R, Clavenna A, et al. Italian paediatricians and off-label prescriptions: loyal to regulatory or guideline standards? *Acta Paediatr.* 2005 Jun;94(6):753-757a.
267. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr.* 2005 Sep;164(9):552–558b.
268. Pandolfini C, Impicciatore P, Provasi D, et al. Off-label use of drugs in Italy: a prospective, observational and multicentre study. *Acta Paediatr* 2002;91(3):339–347.
269. Pan-Oxacillin 1 g pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai. Zāļu apraksts. Saskaņots ZVA 13.03.2014. Pieejams: <http://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/> [skatīts 10.11.14.].
270. di Paolo ER, Stoetter H, Cotting J, et al. Unlicensed and off-label drug use in a Swiss paediatric university hospital. *Swiss Med Wkly.* 2006 Apr 1;136(13-14):218–222.
271. Paterson DL. The role of antimicrobial management programs in optimizing antibiotic prescribing within hospitals. *Clin Infect Dis.* 2006 Jan 15;42(2):90–95.
272. Pavāre J, Gardovska D, Grope I et al. Rīcības algoritmos bērniem ar drudzi (paaugstinātu temperatūru virs 38°C) līdz 3 mēnešu vecumam un pēc 3 mēnešu vecuma. BKUS REK-005/00, 2012, 12 lpp.
273. Payr E., Weitere Beiträge zur Frage der sogenannten „Frühoperation“ bei Epityphlitis, in *Archiv für klinische Chirurgie, Band 71., Verlag von August Hirschwald, Berlin, 1903, S 874–899* Pieejams: <https://archive.org/details/archivfrklinisc06unkngoog> [skatīts 20.05.14.].

274. Piñeiro Pérez R, Ruiz Antorán MB, Avendaño Solá C, et al. Results from the 2012-2013 paediatric national survey on off-label drug use in children in Spain (OL-PED study). *An Pediatr (Barc)*. 2013 Nov 25. pii: S1695-4033(13)00408-6.
275. Plet HT, Hallas J, Kjeldsen LJ. Adherence to hospital drug formularies and cost of drugs in hospitals in Denmark. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 Oct;69(10):1837–1843.
276. Pogorelić Z, Biocić M, Jurić I, et al. Acute appendicitis as a complication of varicella. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2012;55(3):150–52.
277. Poortman P, Oostvogel HJ, Bosma E, et al. Improving diagnosis of acute appendicitis: Results of a diagnostic pathway with standard use of ultrasonography followed by selective use of CT. *J. Am. Coll. Surg*. 2009;208(3):434–441.
278. Pope SD, Dellit TH, Owens RC, et al. Results of Survey on Implementation of Infectious Diseases Society of America and Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for Developing an Institutional Program to Enhance Antimicrobial Stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30(1):97–98.
279. Porta A, Esposito S, Menson E, et al. Off-label antibiotic use in children in three European countries. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010 Sep;66(9):919–927.
280. Porta A, Hsia Y, Doerholt K, et al. Comparing neonatal and paediatric antibiotic prescribing between hospitals: a new algorithm to help international benchmarking. *J Antimicrob Chemother*. 2012 May;67(5):1278–1286.
281. Pye-Smith PH, Williams O. Correspondence, *The British Medical Journal*, Aug. 30, 1902. Pieejams: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2401517/pdf/brmedj08471-0070b.pdf> [skatīts 29.04.2014.].
282. Public Health England. Start Smart Then Focus. 2015. Pieejams: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/417032/Start_Smart_Then_Focus_FINAL.PDF [skatīts 15.05.2015.].
283. Public Health Wales. Report on the Paediatric and Neonatal Point Prevalence Survey of Antimicrobial Prescribing in Hospitals in Wales in 2011. 2012 Pieejams: [http://www2.nphs.wales.nhs.uk:8080/warpdocs.nsf/61c1e930f9121fd080256f2a004937ed/5f3026e557c2f34380257a1e002e07b4/\\$FILE/Report%20on%20the%20Paediatric%20and%20Neonatal%20Point%20Prevalence%20Survey%20of%20Antimicrobial%20Prescribing%20in%20Hospital%20in%20Wales%20in%202011.pdf](http://www2.nphs.wales.nhs.uk:8080/warpdocs.nsf/61c1e930f9121fd080256f2a004937ed/5f3026e557c2f34380257a1e002e07b4/$FILE/Report%20on%20the%20Paediatric%20and%20Neonatal%20Point%20Prevalence%20Survey%20of%20Antimicrobial%20Prescribing%20in%20Hospital%20in%20Wales%20in%202011.pdf) [skatīts 15.05.2015.].
284. Raahave D, Christensen E, Moeller H, et al. Origin of acute appendicitis: fecal retention in colonic reservoirs: a case control study. *Surg Infect (Larchmt)*. 2007 Feb;8(1):55–62.
285. Raastad R, Tvette IF, Abrahamsen TG, et al. A worrying trend in weight-adjusted paediatric antibiotic use in a Norwegian tertiary care hospital. *Acta Paediatr*. 2015 Mar 7. doi: 10.1111/apa.12994. [Epub ahead of print].
286. Ramachandran M, Aronson JK. Frederick Treve's first surgical operation for appendicitis. *J R Soc Med*. May 2011; 104(5): 191–197.
287. Ramirez JA, Vargas S, Ritter GW, et al. Early switch from intravenous to oral antibiotics and early hospital discharge: a prospective observational study of 200 consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*. 1999;159(20):2449–2454.
288. Ramsay C, Brown E, Hartman G, et al. Room for improvement: a systematic review of the quality of evaluations of interventions to improve hospital antibiotic prescribing. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52:764–771.
289. Rangel SJ, Fung M, Graham DA, et al. Recent trends in the use of antibiotic prophylaxis in pediatric surgery. *J Pediatr Surg*. 2011 Feb;46:366–371.
290. Ravdin IS, Rhoads JE, Lockwood JS. The use of sulfanilamide in the treatment of peritonitis associated with appendicitis. *Ann Surg*. Jan 1940;111(1):53–63.
291. Raveh D, Yinnon AM, Broide E, et al. Susceptibilities of ESCL-producing Enterobacteriaceae to ertapenem, meropenem and piperacillin-tazobactam with and without clavulanic acid. *Chemotherapy*. 2007;53:185–189.
292. Reflin 1 g pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai. Zāļu apraksts. Saskaņots ZVA 26.06.2014. Pieejams: <http://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/> [skatīts 07.08.14.].
293. Rocephin 1 g pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai. Zāļu apraksts. Saskaņots ZVA 27.05.2010. Pieejams: <http://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/> [skatīts 25.01.14.].
294. Rocephin 1 g pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai. Zāļu apraksts. Saskaņots ZVA 27.03.2015. Pieejams: <http://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/> [skatīts 20.04.15.].

295. Rodriguez JC, Buckner D, Schoenike S, et al. Comparison of two antibiotic regimens in the treatment of perforated appendicitis in pediatric patients. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2000 Oct;38(10):492–499.
296. Roque F, Soares S, Breitenfeld L, et al. Attitudes of community pharmacists to antibiotic dispensing and microbial resistance: a qualitative study in Portugal. *Int J Clin Pharm.* 2013 Jun;35(3):417–424.
297. Rózańska A, Wójkowska-Mach J, Borszewska-Kornacka M, et al. Antibiotic consumption and its costs of purchase in Polish neonatology networks units. *Przegl Epidemiol.* 2012;66(3):513–519.
298. Saxena S, Ismael Z, Murray ML. Oral penicillin prescribing for children in the UK: a comparison with BNF for Children age-band recommendations. *Br J Gen Pract.* 2014 Apr;64(621):e217–222.
299. Sahoo KC, Tamhankar JA, Johansson E, et al. Antibiotic use, resistance development and environmental factors: a qualitative study among healthcare professionals in Orissa, India. *BMC Public Health.* 2010 Oct 21;10:629.
300. Salehifar E, Nasehi M, Eslami G, et al. Determination of antibiotics consumption in buali-sina pediatric hospital, sari 2010-2011. *Iran J Pharm Res.* 2014 Summer;13(3):995–1001.
301. al Salman J, Al Agha. Antibiotics Surveillance in Pediatrics In-Patients, a Point Prevalence Comparative Study between Kingdom of Bahrain and the European Union. *Bahrain Medical Bulletin.* 2014 March;36(1):20–24.
302. Sandora TJ, Goldmann DA. Preventing Lethal Hospital Outbreaks of Antibiotic-Resistant Bacteria. *N Engl J Med* 2012; 367:2168–2170.
303. Saullo F, Saullo E, Caloiero M, et al. A questionnaire-based study in Calabria on the knowledge of off-label drugs in pediatrics. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013 Dec;4(Suppl 1):S51–54.
304. di Saverio S, Sibilio A, Giorgini E, et al. The NOTA Study (Non Operative Treatment for Acute Appendicitis): Prospective Study on the Efficacy and Safety of Antibiotics (Amoxicillin and Clavulanic Acid) for Treating Patients With Right Lower Quadrant Abdominal Pain and Long-Term Follow-up of Conservatively Treated Suspected Appendicitis. *Ann Surg.* 2014 Jul;260(1):109–117.
305. Schechner V, Temkin E, Harbarth S, et al. Epidemiological interpretation of studies examining the effect of antibiotic usage on resistance. *Clin Microbiol Rev.* 2013 Apr;26(2):289–307.
306. Schindler C, Krappweis J, Morgenstern I, et al. Prescriptions of systemic antibiotics for children in Germany aged between 0 and 6 years. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2003 Mar;12(2):113–120.
307. Schrag SJ, Peña C, Fernández J, et al. Effect of short-course, high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage: a randomized trial. *JAMA.* 2001 Jul 4;286(1):49–56.
308. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Antibiotic prophylaxis in surgery. Edinburgh: SIGN; 2008. (SIGN publication no.104). [July 2008]. Updated April 2014. Pieejams: <http://www.sign.ac.uk> [skatīts 14.09.14].
309. Sforza M., Andjelkov K., Zaccheddu R., et al. An unusual case of ascariasis of the appendix. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo,* 2011 Nov-Dec;139(11-12):809–811.
310. Shah GS, Christensen RE, Wagner DS, et al. Retrospective evaluation of antimicrobial prophylaxis in prevention of surgical site infection in the pediatric population. *Paediatr Anaesth.* 2014 Sep;24(9):994–998.
311. Shah SS, Hall M, Goodman DM, et al. Off-label Drug Use in Hospitalized Children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007 Mar;161(3):282–90.
312. Simanovsky N, Hiller N. Importance of sonographic detection of enlarged abdominal lymph nodes in children. *J Ultrasound Med.* 2007 May;26(5):581–584.
313. Singhal H. Wound infection. Overview: History. The ancient Egyptians were the first civilization to have trained clinicians to treat physical ailments. *eMed General Surg* 2009. *Surg Infect (Larchmt),* 2009;10:323–331.
314. Smith MJ, Gerber JS, Hersh AL. Inpatient Antimicrobial Stewardship in Pediatrics: A Systematic Review. *J Ped Infect Dis* 2015 doi: 10.1093/jpids/piu141.
315. Smith MC, Williamson J, Yaster M, et al. Off-Label Use of Medications in Children Undergoing Sedation and Anesthesia. *Anesth Analg.* 2012 Nov;115(5):1148–1154.
316. Snelling CM, Poenaru D, Drover JW. Minimum postoperative antibiotic duration in advanced appendicitis in children: a review. *Pediatr Surg Int.* 2004 Dec;20(11-12):838–845.
317. So JP, Aleem IS, Tsang DS, et al. Increasing Compliance With an Antibiotic Prophylaxis Guideline to Prevent Pediatric Surgical Site Infection: Before and After Study. *Ann Surg.* 2014 Nov 21. [Epub ahead of print].

318. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), La société professionnelle des chirurgiens orthopédistes et traumatologues, ORTHORISQ. Recommandations Antibioprophylaxie en Orthopédie et Traumatologie V012011. Pieejams: [http://www.orthorisq.fr/rc/fr/orthorisq/htm/Article/2011/20110225-215945-892/src/htm_fullText/fr/AntibioprophylaxieSFARORTHORISQCIPRET\(1\).pdf](http://www.orthorisq.fr/rc/fr/orthorisq/htm/Article/2011/20110225-215945-892/src/htm_fullText/fr/AntibioprophylaxieSFARORTHORISQCIPRET(1).pdf) [skatīts 12.12.14.].
319. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010 Jan 15;50(2):133–64.
320. Sonnenburg E., Pathologie und Therapie der Perityphlitis (Appendicitis), Sechste umbearbeitete Auflage, 282, 1908, S 7.
321. Sonntag D, Trebst D, Kiess W, et al. Off-label drug prescriptions among outpatient children and adolescents in Germany – a database analysis. *Dtsch Med Wochenschr*. 2013 Oct;138(44):2239–2245.
322. South Australian expert Advisory Group on Antibiotic Resistance (SAAGAR). Clinical Guideline Surgical Antibiotic Prophylaxis Guideline – Orthopaedic Surgery – Not Joint Replacement. 2014. Pieejams: https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/f7d07a004f916b7e9094dbc4163822ed/Orthopaedic+Surgery+Not+Joint+Replacement_Oct2014.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=f7d07a004f916b7e9094dbc4163822ed [skatīts 03.01.15.].
323. Spyridis N, Sharland M. The European Union Antibiotic Awareness Day: the Paediatric Perspective. *Arch Dis Child*. 2008;93:909–910.
324. Starptautiskās statistiskās slimību un veselības problēmu klasifikācijas Desmitā Redakcija (SSK-10). Pieejams: <http://www.spkc.gov.lv/ssk/> [skatīts 02.02.2012. un 15.04.15.].
325. Stadlmann S, Lenggenhager DM, Alves VA, et al. Histopathologic characteristics of the transitional stage of measles-associated appendicitis: case report and review of the literature. *Hum Pathol*. 2011 Feb;42(2):285–290.
326. Stewart D, Rouf A, Snaith A, et al. Attitudes and experiences of community pharmacists towards paediatric off label prescribing: a prospective survey. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64(1): 90–95.
327. Stewart WH. 1967. "A Mandate for State Action," presented at the Association of State and Territorial Health Officers, Washington, DC, Dec. 4, 1967. The Office of the Public Health Service Historian. Frequently asked questions. 2004 December 7. Pieejams: <http://lhncbc.nlm.nih.gov/apdb/phsHistory/faqs.html> [skatīts 07.04.2012.].
328. Stockmann C, Sherwin CM, Ampofo K, et al. Characteristics of antimicrobial studies registered in the USA through ClinicalTrials.Gov. *Int J Antimicrob Agents*. 2013 Aug;42(2):161–166.
329. Strom BL (Editor), Kimmel SE (Editor), Hennessy S (Editor). *Pharmacoepidemiology*, 5th Edition. Wiley-Blackwell, December 2011, pp.380–381. ISBN: 9781119959922.
330. Struwe J, Dumpis U, Gulbinovic J, et al. Healthcare associated infections in university hospitals in Latvia, Lithuania and Sweden: a simple protocol for quality assessment. *Eurosurveillance*, 2006;11(7):pii=640. Pieejams: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=640> [skatīts 3.09.2008.].
331. Stultz JS, Porter K, Nahata MC. Prescription order risk factors for pediatric dosing alerts. *Int J Med Inform*. 2015 Feb;84(2):134–140.
332. Svensson JF, Hall NJ, Eaton S et al. A review of conservative treatment of acute appendicitis. *Eur J Pediatr Surg*. 2012 Jun;22(3):185–194.
333. Sviestina I. Trends in Antibiotic Use at the University Children's Hospital in Latvia During 2005–2009. *Medicina (Kaunas)* 2011;47(Suppl 2):91–96.
334. Sviestina I, Aston J, Lorrot M, Mozgis Dz. A comparison of antibiotic use in three specialist paediatric hospitals in France, Latvia and the UK. *Eur J Hosp Pharm*. 2015; 22:132–137.
335. Sviestina I, Aston J, Mozgis Dz. „A Comparison of Antimicrobial Prescribing Between Two Specialist Paediatric Centres in the UK and Latvia”. *Eur J Hosp Pharm* 2013;20:180–184.
336. Sviestina I, Mozgis Dz. Antimicrobial usage among hospitalized children in Latvia: a neonatal and paediatric antimicrobial point prevalence survey. *Medicina (Kaunas)* 2014;50(3):175–181.
337. Swedish Strategic Programme against Antibiotic Resistance (STRAMA). *Swedres* 2004. A Report on Swedish Antibiotic Utilisation and Resistance in Human Medicine. Stockholm: Swedish Institute for Infectious Disease Control; 2005. Pieejams:

<http://www.smittskyddsinstitutet.se/upload/Publikationer/SWEDRES-2004.pdf> [skatīts 12.11.09.].

338. Swedish Council on Health Technology Assessment (SHTA). Antibiotic Prophylaxis for Surgical Procedures: Systematic Review, 2010. ISBN: 9789185413362.
339. Swidsinski A, Dörffel Y, Loening-Baucke V, et al. Mucosal invasion by fusobacteria is a common feature of acute appendicitis in Germany, Russia, and China, Saudi J Gastroenterol. 2012 Jan-Feb;18(1):55–58.
340. Taketomo CK. Pediatric & Neonatal Dosage Handbook. Lexi-Comp; 18 edition. 2011, 1902 p. ISBN: 9781591952978.
341. Tansarli GS, Rafailidis PI, Kapaskelis A, et al. Frequency of the off-label use of antibiotics in clinical practice: a systematic review. Expert Rev Anti Infect Ther. 2012 Dec;10(12):1383–1392.
342. Teibe U. Bioloģiskā statistika. Rīga: LU Akadēmiskais apgāds, 2007. 156 lpp. ISBN: 9984802574.
343. Teichert M, van der Aalst A, de Wit H, et al. How useful are prescribing indicators based on the DU90% method to distinguish the quality of prescribing between pharmacotherapy audit meetings with different levels of functioning? Eur J Clin Pharmacol. 2007 Dec; 63(12): 1171–1177.
344. Telechea H, Speranza N, Lucas L, et al. Antibiotic consumption and antimicrobial susceptibility evolution in the Centro Hospitalario Pereira Rossell in methicillin resistant Staphylococcus aureus era. Rev Chilena Infectol. 2009 Oct;26(5):413–419.
345. Tenover FC, Hughes JM. The challenges of emerging infectious diseases. Development and spread of multiply-resistant bacterial pathogens. JAMA, 1996;275:300–304.
346. Thu TA, Rahman M, Coffin S, et al. Antibiotic use in Vietnamese hospitals: a multicenter point-prevalence study. Am J Infect Control. 2012 Nov;40(9):840–844.
347. Toska A, Geitona M. Antibiotic resistance and irrational prescribing in paediatric clinics in Greece. Br J Nurs. 2015 Jan 8-21;24(1):28–33.
348. Toorenvliet B, Vellekoop A, Bakker R, et al. Clinical differentiation between acute appendicitis and acute mesenteric lymphadenitis in children. Eur J Pediatr Surg. 2011 Mar;21(2):120-123.
349. Tönz M, Schmid P, Kaiser G. Antibiotic Prophylaxis for Appendectomy in Children: Critical Appraisal. World J Surg. 2000 Aug;24(8):995–998.
350. Trout AT, Sanchez R, Ladino-Torres MF, et al. A critical evaluation of US for the diagnosis of pediatric acute appendicitis in a real-life setting: how can we improve the diagnostic value of sonography? Pediatr Radiol. 2012 Jul;42(7):813–823a.
351. Trout AT, Sanchez R, Ladino-Torres MF. Reevaluating the sonographic criteria for acute appendicitis in children: a review of the literature and a retrospective analysis of 246 cases, Acad Radiol. 2012 Nov;19(11):1382–1394b.
352. Tüchel V. Non-specific mesenteric lymphadenitis. Basel : München, Paris : S. Karger, 1972. 140 p. ISBN: 9783805512510
353. Tugnoli G, Giorgini E, Biscardi A, et al. The NOTA study: non-operative treatment for acute appendicitis: prospective study on the efficacy and safety of antibiotic treatment (amoxicillin and clavulanic acid) in patients with right sided lower abdominal pain. BMJ Open. 2011 Feb 23;1(1):e000006.
354. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, et al. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. BMJ 1998;316:343–345.
355. Usonis V, Gurkšniene V. Antibiotiku skyrimas vaiks ir naujagimiams. Biomedicina 2012;22(6):100–103.
356. Usonis V, Sviestina I, Burokiene S, et al. Prescription of antibiotics in Riga and Vilnius tertiary children hospitals. 2015. Manuskripts.
357. Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, et al. Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997–2002). J Antimicrob Chemother. 2006 July;58(1):159–167.
358. Versporten A, Sharland M, Bielicki J, et al. The antibiotic resistance and prescribing in European Children project: a neonatal and pediatric antimicrobial web-based point prevalence survey in 73 hospitals worldwide. Pediatr Infect Dis J. 2013 Jun;32(6):e242–53.
359. Veselības ministrijas 2013. gada 23. maija rīkojums Nr. 100. Pieejams: http://www.vm.gov.lv/lv/aktualitates/sabiedribas_lidzdaliba/antimikrobiales_rezistences_ierobezošanas_komisija/ [skatīts 05.08.13.].

360. Veselības ministrijas rīkojums 01-16.1.17/220, 20.01.2015.
361. Vīksna A, Platkājis E. Zelta skalpelis, Zvaigzne, Rīga, 1980., 11. un 12. lpp.
362. Vlahović-Palcevski V, Dumpis U, Mitt P, et al. Benchmarking antimicrobial drug use at university hospitals in five European countries. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13(3):277–283.
363. Vleeschouwers W, Hofman P, Gillardin JP, et al. Appendicitis-like clinical image elicited by *Enterobius vermicularis*: case report and review of the literature, *Acta Chir Belg.* 2013 Mar-Apr;113(2):139–142.
364. Voit SB, Todd JK, Nelson B, et al. Electronic surveillance system for monitoring surgical antimicrobial prophylaxis. *Pediatrics.* 2005 Dec;116(6):1317–1322.
365. Vons C, Barry C, Maitre S, et al. Amoxicillin plus clavulanic acid versus appendectomy for treatment of acute uncomplicated appendicitis: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet.* 2011 May 7; 377(9777):1573–1579.
366. Waldschmidt J. Das akute Abdomen im Kindesalter: Diagnose und Differentialdiagnose. Ed.Medizin. VCH. 1990, 445–448.
367. Wegner C, Hübner NO, Gleich S, et al. One-day point prevalence of emerging bacterial pathogens in a nationwide sample of 62 German hospitals in 2012 and comparison with the results of the one-day point prevalence of 2010. *GMS Hyg Infect Control.* 2013 Apr 29;8(1):Doc12.
368. Walsh J. Excipients for the Formulation of Medicines for Children. European Industrial Pharmacy. 2012 Jun;13:14-16. Pieejams: <http://eipg.eu/wp-content/uploads/2013/11/eip13-jun12.pdf> [skatīts 30.02.13.].
369. Wettermark B, Pehrsson A, Jinnerot D, et al. Drug utilisation 90% profiles--a useful tool for quality assessment of prescribing in primary health care in Stockholm. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2003 Sep;12(6):499–510.
370. Willemsen I, van der Kooij T, van Benthem B, et al. Appropriateness of antimicrobial therapy: a multicentre prevalence survey in the Netherlands, 2008-2009. *Euro Surveill.* 2010;15(46):pii=19715.
371. Willemsen I, Groenhuijzen A, Bogaers D, et al. Appropriateness of antimicrobial therapy measured by repeated prevalence surveys. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Mar;51(3):864–867.
372. Wilms I, Mde Hoog DE, de Visser DC, et al. Appendectomy versus antibiotic treatment for acute appendicitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Nov 9;(11):CD008359.
373. Winter ME. Basic Clinical Pharmacokinetics. 2nd edition. USA: Applied Therapeutics Inc. 1988. 416 p.
374. Wise R. Antimicrobial resistance: paradox, actions and economics. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:1189–1196.
375. With de K, Maier L, Steib-Bauert M, et al. Trends in antibiotic use at a university hospital: defined or prescribed daily doses? Patient days or admissions as denominator? *Infection.* 2006 Apr;34(2):91–94.
376. Wójkowska-Mach J, Róžańska A, Borszewska-Kornacka M, et al. Necrotising enterocolitis in preterm infants: epidemiology and antibiotic consumption in the Polish neonatology network neonatal intensive care units in 2009. *PLoS One.* 2014 Mar 21;9(3):e92865.
377. Wong IC, Wong LY, Cranswick NE. Minimising medication errors in children. *Arch Dis Child.* 2009 Feb;94(2):161–164.
378. Wong IC, Ghaleb MA, Franklin BD, et al. Incidence and nature of dosing errors in paediatric medications: a systematic review. *Drug Saf.* 2004;27(9):661-670.
379. World Health Organization (WHO) Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Pieejams: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [skatīts 12.02.14.].
380. World Health Organization (WHO). Report on Infectious Diseases 2000: Overcoming antimicrobial resistance. Pieejams: <http://www.who.int/infectious-disease-report/index.html> [skatīts 14.01.2010].
381. World Health Organization (WHO). Antimicrobial resistance: global report on surveillance. 2014. Pieejams: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1 [skatīts 10.11.2014.].
382. World Health Organization (WHO). Technical consultation: Strategies for global surveillance of antimicrobial resistance. 8–19 December 2012 World Health Organization Headquarters, Geneva. WHO Meeting report. WHO/HSE/PED/2013.10358. Pieejams:

- http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/90975/1/WHO_HSE_PED_2013.10358_eng.pdf [skatīts 14.06.14.].
383. World Health Organization (WHO) International Working Group for Drug Statistics Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Utilization Research and Clinical Pharmacological Services. Introduction to Drug Utilization Research. 2003. Pieejams: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4876e/s4876e.pdf> [skatīts 14.03.2013.].
 384. World Health Organization (WHO). Promoting Safety of Medicines for Children. 2007, Pieejams: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/Promotion_safe_med_childrens.pdf [skatīts 22.03.12.].
 385. Xie DS, Xiang LL, Li R, et al. A multicenter point-prevalence survey of antibiotic use in 13 Chinese hospitals. *J Infect Public Health*. 2014 Aug 13. pii: S1876-0341(14)00101-4.
 386. Yardeni D, Hirschl RB, Drongowski RA, et al. Delayed versus immediate surgery in acute appendicitis: do we need to operate during the night? *J Pediatr Surg*. 2004 Mar;39(3):464–469.
 387. Zachariou Z. Appendicitis, in Schweinitz, von, Dietrich, Ure Benno (ed) *Kinderchirurgie: Viszerale und allgemeine Chirurgie des Kindesalters*. Springer Medizin, 2009, 2013 (2.Auflage) 465–474.
 388. Zakaria OM, Zakaria HM, Daoud MY, et al. Parasitic infestation in pediatric and adolescent appendicitis: a local experience, *Oman Med J*. 2013 Mar;28(2):92–96.
 389. Zāļu valsts aģentūra. Zāļu patēriņa statistika 2013. Zāļu valsts aģentūra, 2014. Pieejams: http://www.zva.gov.lv/doc_upl/zva-zstat-2013.pdf [skatīts 08.01.15.].
 390. Zavadska D un BKUS Racionālas antimikrobās terapijas uzraudzības komiteja. Rekomendācijas antibakteriālo līdzekļu lietošanai ķirurģiskajā profilaksē [slimnīcas Rekomendācijas]. 2013.
 391. Zarb P, Ansari F, Vankerckhoven V, et al. Drug Utilization 75% (DU75%) in 17 European Hospitals (2000-2005): Results from the ESAC-2. *Curr Clin Pharmacol*. 2011 Feb;6(1):62–70.
 392. Zarb P, Goossens H European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): value of a point-prevalence survey of antimicrobial use across Europe. *Drugs*. 2011 Apr 16;71(6):745–755.
 393. Zhang W, Shen X, Wang Y, et al. Antibiotic use in five children's hospitals during 2002–2006: the impact of antibiotic guidelines issued by the Chinese Ministry of Health. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17(3):306–311a.
 394. Zhang W, Shen X, Bergman U, et al. Drug utilisation 90% (DU90%) profiles of antibiotics in five Chinese children's hospitals (2002–2006). *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Sep;32(3):250-255b.
 395. Zhang W, Liu X, Wang Y, Chen Y, et al. Antibiotic use in pulmonology wards of Chinese children's hospitals: 2002-2006. *J Clin Pharm Ther*. 2009 Feb;34(1):61–65.
 396. Zingg W, Posfay-Barbe KM. Antibiotic use in children – off-label use. *Curr Drug Targets*. 2012 Jun;13(7):885–892.
 397. Zou YM, Ma Y, Liu JH, et al. Trends and correlation of antibacterial usage and bacterial resistance: time series analysis for antibacterial stewardship in a Chinese teaching hospital (2009-2013). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Apr;34(4):795–803.
 398. Баиров Г.А. Неотложная хирургия у детей. Л., Медицина, 1973, 326 с.
 399. Биезинь АП, Чемс ТР. Особенности острого аппендицита у детей раннего возраста. Материалы II Всероссийской конференции детских хирургов, 1957, с.42–43.
 400. Исаков ЮФ, Степанов ЭА. Дронов А.Ф. Острый аппендицит в детском возрасте. М., Медицина, 1986, 192 с.
 401. Колесов ВИ. Клиника и лечение острого аппендицита. Ленинград: Медицина, 1972, 18 с.

PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU

PUBLIKĀCIJAS

Publikācijas par pētījuma tēmu starptautiski recenzētā izdevumā:

1. **Sviestina I**, Aston J, Lorrot M, Mozgis Dz. A comparison of antibiotic use in three specialist paediatric hospitals in France, Latvia and the UK. *Eur J Hosp Pharm.* 2015;22:132–137.
2. **Sviestina I**, Mozgis Dz. Evaluation of the antibiotic use for surgical prophylaxis in paediatric acute appendicitis. *J Young Pharm.* 2015;7(1):7–11.
3. **Sviestina I**, Mozgis Dz. Antimicrobial usage among hospitalized children in Latvia: a neonatal and pediatric antimicrobial point prevalence survey. *Medicina (Kaunas).* 2014:175–181.
4. Versporten A, Sharland M, Bielicki J, Drapier N, Vankerckhoven V, Goossens H and the ARPEC project group members: [...] **Sviestina I** [...]. The Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) Project: A Neonatal and Paediatric Antimicrobial web-based Point Prevalence Survey in 73 Hospitals worldwide. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Jun;32(6):e242–253.
5. **Sviestina I**, Aston J, Mozgis Dz. A Comparison of Antimicrobial Prescribing Between Two Specialist Paediatric Centres in the UK and Latvia. *Eur J Hosp Pharm* 2013;20:180–184.
6. **Sviestina I**. Trends in Antibiotic Use at the University Children's Hospital in Latvia During 2005–2009. *Medicina (Kaunas).* 2011;47(Suppl 2):91–96.

Publikācijas par pētījuma tēmu Latvijas recenzētos zinātniskos izdevumos:

1. Rasnača K., Grope I., **Sviestiņa I.**, Pavāre J., Rasnačs O., Gardovska D. Punkta prevalences pētījums par antibakteriālo līdzekļu lietošanu Bērnu Klīniskajā Universitātes slimnīcā Latvijā. *RSU Zinātniskie raksti* 2011. 2. sējums. 2012. 20.–25.lpp. ISBN: 9789984793092.

ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU (TĒZES, STENDA REFERĀTI UN MUTISKI ZIŅOJUMI)

Starptautiskos kongresos un konferencēs

1. **Sviestina I**, Mozgis Dz. Antibiotic Consumption at the University Childrens' Hospital in 2006–2014. FIP kongress, Diseldorfa, Vācija, 29.09.–3.10.15. Stenda referāts un tēzes.
2. **Sviestina I**. Correct use of antibiotics. 3rd Baltic Pediatric congress, Rīga, Latvija, 19.–21.08.15. Mutiska prezentācija.
3. **Sviestina I**, Mozgis Dz. The impact of hospital antibiotic guidelines on surgical prophylaxis in paediatric patients suffering upper and lower extremity injuries. EAHP kongress, Hamburga, Vācija, 25.–27.03.15. Stenda referāts un tēzes (*Eur J Hosp Pharm* 2015;22:A28–A29).
4. **Sviestina I** Mozgis Dz. Evaluation of the antibiotic use for surgical prophylaxis in paediatric acute non-perforated appendicitis. ESCP kongress, Kopenhāgena, Dānija, 22.–24.10.14. Stenda referāts un tēzes (Pieejams: http://www.bdp-congress.dk/ESCP2014/img/ESCP_Copenhagen_2014_Abstractbook_141007.pdf, P. 101).
5. **Sviestina I**, Mozgis Dz. The use of antibiotics for surgical prophylaxis in hospitalized children at the University Children's Hospital. FIP kongress, Bangkoka, Taizeme, 31.08.–4.09.14. Stenda referāts un tēzes (Pieejams: <http://www.fip.org/abstracts?page=abstracts&action=generatePdf&item=10860>).
6. **Sviestina I**, Aston J, Lorrot M, Goossens H, Sharland M, Versporten A, Mozgis Dz. Antibiotic prescribing for medical prophylaxis – a comparison of practice in the UK, France and Latvia. ESPID kongress, Dublina, Īrija, 6.–10.05.14. Stenda referāts un tēzes (Pieejams: <http://espid2015.kenes.com/PublishingImages/scientific-information/espid-abstracts/ESPID%202014%20abstracts.pdf>).
7. **Sviestina I**, Aston J, Lorrot M, Prot-Labarthe S, Angoulvant F, Doit C, Mozgis Dz. Comparison of Antibiotic Prescribing for Paediatric Lower Respiratory Tract Infection in Three Paediatric Hospitals in the UK, France and Latvia. EAHP kongress, Barselona, Spānija, 26.–28.03.14. Stenda referāts un tēzes. (*Eur J Hosp Pharm* 2014;21(Suppl 1):A1–224).
8. **Sviestina I**, Mozgis Dz. The use of antibiotics in children with acute appendicitis at the University Children's Hospital. FIP kongress, Dublina, Īrija, 31.08.–5.09.13.

- Stenda referāts un tēzes (Pieejams: <http://fip.org/abstracts2012?page=abstracts2012&action=generatePdf&item=8808>).
9. **Sviestina I**, Goossens H, Sharland M, Versporten A, Mozgis Dz. The Neonatal and Paediatric Antimicrobial Point Prevalence Survey: Antimicrobial Usage in Latvian Hospitals in 2012. ESPID kongress, Milāna 28.05.–1.06.13. Stenda referāts, tēzes un mutiska prezentācija (Pieejams: <http://w3.kenes-group.com/apps/espид2013/abstracts/pdf/947.pdf>).
 10. **Sviestina I**, Mozgis Dz. Point prevalence studies at the Children's University Hospital. EAHP kongress, Parīze, Francija, 13.–15.03.13. Stenda referāts un tēzes. (*Eur J Hosp Pharm* 2013;20(Suppl 1):A220–221).
 11. **Sviestina I**, Aston J, Mozgis Dz. Antibacterial drug use in hospitalised paediatric patients: a comparison between the UK and Latvia. FIP kongress, Amsterdama, Nīderlande, 3.–8.10.12. Stenda referāts un tēzes (Pieejams: <http://www.fip.org/abstracts?page=abstracts&action=item&item=7440>).
 12. **Sviestina I**, Mozgis Dz. Antibiotic usage in hospitalised children treatment: retrospective observational study in the infectious diseases unit at the Children University Hospital. EAHP kongress, Milāna, Itālija, 21.–23.03.12. Stenda referāts un tēzes (*Eur J Hosp Pharm* 2012;19:2 261).
 13. **Sviestina I**. Antibiotic consumption studies in the Latvian State Children's University Hospital. BARN workshop, Viļņa, Lietuva, 30.11.–1.12.11. Mutiska prezentācija.
 14. **Sviestiņa I**. Antibiotic Prescribing Tendencies in the Children Clinical University Hospital "Torņakalns". FIP kongress, Stambula, Turcija, 3.–8.09.09. Stenda referāts un tēzes (Tēžu grāmata (2009.)).
 15. **Sviestina I**. The main tendencies in the use of antibiotics in the Children hospital (2005–2008). ACCP un ESCP kongress, Orlando, ASV, 24.–28.04.09. Stenda referāts un tēzes (Tēžu grāmata (2009.)).
 16. **Sviestina I**, Pujate E. Use of Antibiotics in the Children Hospital "Gailezers" in Riga, Latvia (2005–2007). 68. FIP kongress, Bāzele, Šveice, 29.08.–4.09.08. Stenda referāts, mutiska prezentācija un tēzes (Tēžu grāmata (2008.)).

Vietējos kongresos un konferencēs

1. **Sviestiņa I**, Mozgis Dz. Antibiotiku patēriņa analīze Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā laikposmā no 2006. līdz 2013. gadam. RSU Zinātniskā konference, Rīga, Latvija 26.03.15. Stenda referāts un tēzes (Pieejams: http://www.rsu.lv/images/stories/zk2015/antibiotiku_paterina_analize.pdf).

2. Mozgis Dz., **Sviestiņa I.**, Baltiņš M. Dr. med. Pauls Klemms un viņa redzējums vairāku ķirurģisko slimību gadījumā laikā ap 19. un 20. gs. miju. Latvijas universitātes 73. konference, Rīga, Latvija 25.01.15. Mutiska prezentācija.
3. **Sviestiņa I.** Antibakteriālo līdzekļu patēriņa salīdzinoša analīze bērniem stacionārā biežāko ķirurģisko slimību gadījumos. Latvijas Farmaceitu biedrības konference, Rīga, Latvija 22.11.14. Mutiska prezentācija.
4. **Sviestiņa I.**, Aston J, Mozgis Dz. Analysis of Antimicrobial Prescribing at Two Specialist Paediatric Centres in the UK and Latvia. RSU Zinātniskā konference.10.–11.04.14. Stenda referāts un tēzes. (Pieejams: 14-020_Tezes_2014_A4_CS6.indd 194 http://www.rsu.lv/images/stories/zk2014/Analysis_of_Antimicrobial_Prescribing.pdf).
5. Selecka K., Nokalna I., Zavadska D., **Sviestiņa I.** Bērnu KUS antibakteriālās terapijas nozīmēšanas/maiņas veidlapas aizpildīšanas izvērtējums. RSU Zinātniskā konference, 10.–11.04.14. Tēzes. (Pieejams: 2014.14-020_Tezes_2014_A4_CS6.indd 226. http://www.rsu.lv/images/stories/zk2014/BKUS_antibakterialas_terapijas.pdf).
6. **Sviestiņa I.**, Mozgis Dz. Antibiotiku prevalences pētījumi bērniem Latvijas stacionāros 2011.–2012. Latvijas Ārstu 7. kongress 19.–21.septembris 2013. Stenda referāts un tēzes
(Pieejams: <http://www.arstukongress.lv/?&s=1361881321&fu=read&id=5>).

PIELIKUMI

Ķirurģiskās profilakses kvalitātes indikatoru pārbaudes veidi un traucējosie faktori profilakses ieviešanai (saskaņā ar ECDC)

1. indikatora izvērtēšana

Slimnīcās jābūt izveidotai multidisciplinārai komandai, kurā iekļauti ķirurgi, anesteziologi, farmaceiti, māsas, infekciju kontroles speciālisti, klīniskie mikrobiologi, kam jāizveido un jāīsteno atbilstošs ķirurģiskās profilakses protokols. Regulāri ir jāveic auditi, kuros izvērtē protokola ievērošanu, un ar rezultātiem ir jāiepazīstina ķirurģisko profilu virsārsti, kvalitātes daļa, AB komanda. Protokolu ir regulāri jāatjauno. Protokola korekcijas var būt vajadzīgas pacientiem, kam ir ĶBI risks, un kuru ķermeņa masas indekss ir lielāks par 30. Jāņem vērā arī vietējie slimnīcas mikroorganismu jutības rādītāji.

Izvērtējamais indikators: multidisciplināras komandas esamība, kura ir atbildīga par ķirurģiskās profilakses protokola izveidi, ieviešanu dzīvē un regulāru atjaunošanu, kā arī audita veikšanu un datu analīzi (6.1. tabula).

6.1. tabula

Pirmā indikatora pārbaude

Komponentes 1. indikatora pārbaudei	Punktu skaits: jā = 1, nē = 0, maksimāli 11
Vai ir multidisciplināra komanda, kas sastāv attiecīgo jomu speciālistiem?	
Vai šai komandai ir viena vai vairākas ikgadējās sēdes?	
Vai slimnīcas perioperatīvās profilakses protokols ir regulāri atjaunots (vismaz reizi gadā)?	
Vai pacienta specifiskie faktori ir ņemti vērā (ĶMI, operācijas veids, ilgums, multirezistentu mikroorganismu esamība u.c.)	
Vai ķirurģiskās profilakses protokols ir atjaunots un adaptēts saskaņā ar lokālās jutības datiem?	
Vai ķirurģiskās procedūras vērtētas saskaņā ar atbilstību ķirurģiskai profilaksei?	
Vai auditā iekļauts pietiekams skaits procedūru ($\geq 10\%$ no ikgadējām kopējām ķirurģiskām procedūrām – vismaz 30 procedūras, kam profilakse ir nepieciešama ^a ?)	
Vai ir veikti viens vai vairāki auditi, kas izvērtē operāciju atbilstību protokolam?	
Vai par šiem pārbažu rezultātiem ziņots ķirurģijas klīnikai?	
Vai par šiem pārbažu rezultātiem ziņots slimnīcas administrācijai?	
Vai ir veikti pasākumi, lai uzlabotu profilakses veikšanu, atbilstoši protokolam? (Aprakstiet veikto pasākumu lietderību)	
Kopējais punktu skaits	

^a The Haute Autorité de Santé iesaka auditā analizēt ne mazāk kā 30 operācijas.

2. indikatora izvērtēšana

Lai nodrošinātu pareizu AB ievades laiku, par AB profilaksi pirms un operācijas laikā atbildīgi ir anesteziologi.

Izvērtējamais indikators: izvērtēt, vai anesteziologi (vai kāds cits atbildīgais speciālists, kas ir klāt operācijas brīdī) ir atbildīgi par ķirurģisko profilaksi.

2. indikators = operāciju skaits, kur profilaksi veicis anesteziologs (vai cita atbildīgā persona) / operāciju skaitu, kur profilakse bija nepieciešama

3. indikatora izvērtēšana

AB jāievada 60 minūšu laikā pirms incīzijas (izņemot vankomicīnu un fluorhinolonus), vislabāk, sākot anestēziju.

Izvērtējamais indikators: izvērtēt, cik gadījumos ķirurģiskā profilakse ir bijusi 60 minūšu laikā pirms incīzijas.

3. indikators = profilakses gadījumu skaits, kur AB ievadīts 60 min laikā pirms incīzijas / visu operāciju skaits, kur profilakse bija nepieciešama, un antibiotikas tika ievadītas

4. indikatora izvērtēšana

Lai gan lielākoties profilaksei ir pietiekama viena AB deva, var būt nepieciešamas papildus devas atkarībā no operācijas ilguma, AB eliminācijas pusperioda, asins zuduma operācijas laikā.

Izvērtējamais indikators: izvērtēt AB lietošanu saskaņā ar indikāciju, antibiotiku izvēli un devu, saskaņā ar protokolu.

4.1 indikators = operāciju skaits, kur AB tika profilaktiski ievadītas saskaņā ar indikāciju / operāciju skaits, kur profilakse bija nepieciešama;

4.2 indikators = operāciju skaits, kur AB profilaktiski tika ievadītas, lai gan tās nebija nepieciešamas / operāciju skaits, kur profilakse nebija nepieciešama;

4.3 indikators = operāciju skaits ar atbilstoši izvēlētu AB profilaksei / operāciju skaits, kur profilakse bija nepieciešama;

4.4 indikators = operāciju skaits, kur profilaktiski tika ievadīta viena AB deva / operāciju skaits, kur bija nepieciešama viena AB deva;

4.5 indikators = operāciju skaits, kur papildus AB devas tika ievadītas, kad tas bija nepieciešams operāciju skaits, kur papildus AB deva bija nepieciešama.

5. indikatora izvērtēšana

AB lietošanas turpināšana profilakses nolūkos pēc operācijas netiek rekomendēta. Slimnīcās vajadzētu būt „atgādinājumu – AB lietošanas apturēšanas” sistēmai (datorprogramma, audita lapa), lai palīdzētu ievērot atbilstošu profilakses laiku.

Izvērtējamais indikators: izvērtēt, cik gadījumos AB lietošanas pārtraukta 24 stundu laikā pēc operācijas.

5. indikators = ķirurģiskās profilakses gadījumu skaits, kad profilakse tika pārtraukta 24 stundu laikā pēc operācijas /visu operāciju skaits, kad profilakse bija nepieciešama.

Traucējošie faktori ķirurģiskās profilakses indikatoru ieviešanai atspoguļoti 6.2. tabulā.

6.2. tabula

Traucējošie faktori ķirurģiskās profilakses indikatoru ieviešanai

Speciālistu grupas	Barjeras	Pieci pamatsoļi				
		1.	2.	3.	4.	5.
Profesionāļiem	1. Izpratnes trūkums par ĶBI biežumu	P ^a	NV	NV	P	P
	2. Izpratnes trūkums par multirezistento mikroorganismu izplatību	P	NV	NV	B	B
	3. Izglītības trūkums	B	NV	P	B	B
	4. Psiholoģiskās barjeras	P	P	P	B	B
Komandas / sabiedrības mijiedarbība = sadarbība	5. Komunikācijas un atgriezeniskās saites problēmas	P	NŠ	NV	P	P
	6. Hierarhiskās problēmas	P	B	NŠ	P	B
Organizācija	7. Ierobežoti resursi slimnīcas lieluma dēļ	B	NŠ	NŠ	NŠ	P
	8. Ierobežoti personāla un finansējuma resursi	B	NŠ	NŠ	NŠ	NV
	9. Organizatorās problēmas saistībā ar aprūpes un/vai resursu menedžēšanu	P	P	P	P	P
Struktūras	10. Profesionālo regulējumu = vadlīniju, noteikumu trūkums	P	NV	P	B	B
	11. Pilnvarojuma (<i>empowerment</i>) trūkums	B	P	P	P	P
	12. Ārējs spiediens	NŠ	NŠ	NŠ	NV	P
	13. Bailes no tiesvedības	NŠ	NV	NŠ	P	B

^aŠķēršļi: būtisks (B), potenciāls (P), nav šķērslis (NŠ), nav panākta ekspertu vienošanās (NV)

ARPEC PPP pētījumu lapas

2.1. ARPEC PPP nodaļas pētījuma lapa

Pētījuma datums: dd/mm/gggg 14.11.2012.			
Slimnīcas nosaukums: VSIA BKUS novietne "Gaiļezers"			
Pētījuma veicēja iniciāļi IS			
Nodaļas Nr. 5.		Nod. nosaukums Infekciju	
Nodaļa: jāievelk krustiņš atbilstošam profilam	X	<p>GPMW - Vispārējās pediatrijas nodaļa (General Paediatric Medical Ward)</p> <p>HO-SPMW - Onkohematoloģija (Haematology-Oncology Special Paediatric Medical Ward)</p> <p>C-SPMW - Kardioloģija (Cardiology Special Paediatric Medical Ward)</p> <p>T-SPMW - Transplantoloģija (Transplant (BMT/solid) Special Paediatric Medical Ward)</p> <p>Other-SPMW - Visas citas pediatriskās nodaļas, kas neatbilst iepriekš minētajām (All other Special Paediatric Medical Ward)</p> <p>PSW - Bērnu ķirurģijas nodaļa (Paediatric Surgical Ward)</p> <p>PICU - Pediatriskā intensīvās terapijas nodaļa (Paediatric Intensive Care Unit)</p> <p><u>Neonatoloģijas nodaļas (Neonatal departments):</u> NICU-level 1: Special care normal Neonatal Units NICU-level 2: Medium Neonatal Units. High dependency care + short term Intensive Care. Low BW newborns care NICU-level 3: Large Neonatal Units. Tertiary referral care. Very low BW. GNMW: Vispārējās neonatoloģijas nodaļa^a (General Neonatal Medical Ward)</p>	
Jauktas nodaļas	Jā <input type="checkbox"/>	Nē <input checked="" type="checkbox"/>	
Profils / specialitāte: jāievelk krustiņš atbilstošam nodaļas profilam. Ja gadījumā ir jaukta tipa nodaļa (piem., terapija un ķirurģija), krustiņi jāievelk pie abiem profiliem	Terapija	Ķirurģija	ITN
	<input type="checkbox"/> X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Kopējais pacientu skaits nodaļā pētījuma veikšanas dienā plkst. 8:00 Jaukta profila nodaļu gadījumā jānorāda pacientu skaits atbilstoši katram profilam.	32		
Kopējais gultu skaits nodaļā pētījuma veikšanas dienā plkst. 8:00 Jaukta profila nodaļu gadījumā jānorāda gultu skaits atbilstoši katram profilam.	42		

^a **Vesels jaundzimušais Dzemdību nodaļā** – jāatzīmē **GNMW** kā nodaļas profils, papildus pierakstot, ka šī ir **Dzemdību nodaļa**.

Piemēri:

1. Nodaļā ir gan pieaugušie, gan bērni: ne pieaugušo pacientu skaits, ne pieaugušo pacientu gultu skaits netiek ņemts vērā. Tikai tas, cik gultas ir paredzētas bērniem, un, cik bērnu atrodas nodaļā pētījuma veikšanas brīdī.

Piem., nodaļā ir 30 gultas un 20 pacienti plkst. 8:00 pētījuma dienā. 3 no šiem pacientiem ir pieaugušie. Šajā gadījumā kopējais pacientu skaits ir 17 (pediatriskie pacienti), kopējais gultu skaits pediatriskiem pacientiem – 27.

2. Ķirurģiskā – terapeitiskā profila nodaļa: atsevišķi jānorāda ķirurģisko un terapeitisko pacientu un gultu skaits nodaļā plkst. 8:00 pētījuma dienā.

3. Pārpildīta nodaļa: tāpat jānorāda reālais pediatrisko pacientu skaits nodaļā plkst. 8:00 pētījuma dienā, kā arī gultu skaits.

4. Ja Intensīvās terapijas nodaļā ir gan bērni, gan jaundzimušie, tad šī nodaļa uzskatāma par Pediatrisko intensīvās terapijas nodaļu (PICU).

2.2. ARPEC PPP pētījuma lapa PEDIATRISKIEM PACIENTIEM

Pētījuma veikšanas datums: 28 / 05 / 2013

Hospitalizācijas datums: 27 / 05 / 2013

Jāaizpilda visiem pacientiem

dd mm gggg

dd mm gggg

Nodaļas Nr.	Profils ²	Stacionāra pacienta medicīniskās kartes Nr vai pētījuma Nr	Pacienta vecums			Dzimums		Svars kg ar 2 zīmēm aiz komata
			gadi	mēneši	dienas	V	S	
9.		934113	1	1			x	10,00

Pamatdiagnoze (hroniska, iedzimta u.tml.) – ne vairāk par 3 dg	nav
--	-----

Antimikrobaiss līdzeklis (nosaukums)	Reizes deva ³	Devas vienība (mg vai IU)	Reizes deva ⁴	Ievades veids ⁵					Diagnoze	Indikācija ⁶ A, B1-B5, C1-C3 vai D	Ārstēšanas veids		Mākslīgā plaušu ventilācija Invazīva-V Ne-Inv V Nav	Ieraksts pa ārstēšanas iemeslu vēsturē	
				P	O	R	IM	IN			Empīrisks	T laboratoriski apstiprināta dg		Ir	Nav
ceftriaxonum	500	mg	2	x					pneimoniya	A	x		nav		x

² Norādīt tikai jaukta profila nodaļām: T – terapija, Ķ – ķirurģija, ITN – intensīvā terapija

³ Kombinētām zālēm skatīt 5. pielikumu

⁴ Ja antimikrobaiss līdzeklis nozīmēts katras 16h = 1,5 devas / dienā, katras 36h = 0,67 devas / dienā, 48h = 0,5 devas / dienā

⁵ Ievades veids: **P** = Parenterāls (arī intratekāls, intraperitoneāls), **O** = Orāls, **R** = Rektāls, **IN** = Inhalācija, **IM** = Intramuskulārs

⁶ **A** = ārpus slimnīcas (sabiedrībā) iegūta infekcija; **B1** = ar veselības aprūpi saistīta (slimnīcā iegūta), pēcoperācijas infekcija; **B2** = slimnīcā iegūta, ar IV katetru saistīta infekcija; **B4** = citas ar veselības aprūpi saistītas infekcijas, ieskaitot VAP, CAPD; **B5** = infekcija, kas ir bijusi pacientam, to pārvedot (iestājoties) no citas slimnīcas; **C1** = ķirurģiskā profilakse, 1 deva; **C2** = ķirurģiskā profilakse, vairākas devas, ievadītas 24 stundu laikā; **C3** = ķirurģiskā profilakse, >24 stundām; **D** = medikamentozā profilakse. Ķirurģiskiem pacientiem jāskatās iepriekšējās 24h, lai izvērtētu ķirurģiskās profilakses ilgumu.

2.3. ARPEC PPP pētījuma lapa JAUNDZIMUŠAJIEM

Pētījuma veikšanas datums: 12 / 11 / 2012

Hospitalizācijas datums: 4 / 11 / 2012

Jāaizpilda par visiem pacientiem

dd

mm

gggg

dd

mm

gggg

Nodaļas Nr. ⁷	Profils ⁸	Stacionāra pacienta medicīniskās kartes Nr vai pētījuma Nr	Pacienta vecums		Dzimums		Svars pētījuma dienā kg ar 2 zīmēm aiz komata	Dzimšanas svars kg ar 2 zīmēm aiz komata	Gestācijas vecums nedēļas
			mēneši	dienas	V	S			
1		6801_2410_2		10	x		3,59	3,15	38

Pamardiagnoze (hroniska, iedzimta u.tml.) (Skatīt 3. pielikumu)	nav
---	-----

Antimikroba līdzeklis (nosaukums)	Reizes deva ⁹	Devas vienība (mg vai IU)	Reizes diena ¹⁰	Ievades veids ¹¹					Diagnoze	Indikācija ¹² A, B1-B5, C1-C3 vai D	Ārstēšanas veids		Mākslīgā plaušu ventilācija InvaZīva-V Ne-Inv.V Nav	Ieraksts par ārstēšanas iemeslu vēsturē	
				P	O	R	IM	IN			Empīrisks	T laboratoriski apstiprināta dg		Ir	Nav
ampicillinum	157	mg	2	x					sepsē	B1		x	nav	x	

⁷ Piemēram, 1.Jaundzimušo nodaļa

⁸ Norādīt tikai jaukta profila nodaļām: T – terapija, Ķ – ķirurģija, ITN – intensīvā terapija

⁹ Kombinētām zālēm skatīt 5. pielikumu

¹⁰ Ja antimikroba līdzeklis nozīmēts katras 16h = 1,5 devas / dienā, katras 36h = 0,67 devas / dienā, 48h = 0,5 devas / dienā

¹¹ Ievades veids: **P** = Parenterāls (arī intratekāls, intraperitoneāls), **O** = Orāls, **R** = Rektāls, **IN** = Inhalācija, **IM** = Intramuskulārs

¹² **A** = ārpus slimnīcas (sabiedrībā) iegūta infekcija; **B1** = ar veselības aprūpi saistīta (slimnīcā iegūta), pēcoperācijas infekcija; **B2** = slimnīcā iegūta, ar IV katetu saistīta infekcija; **B4** = citas ar veselības aprūpi saistītas infekcijas, ieskaitot VAP, CAPD; **B5** = infekcija, kas ir bijusi pacientam, to pārvedot (iestājoties) no citas slimnīcas; **C1** = ķirurģiskā profilakse, 1 deva; **C2** = ķirurģiskā profilakse, vairākas devas, ievadītas 24 stundu laikā; **C3** = ķirurģiskā profilakse, >24 stundām; **D** = medikamentozā profilakse. Ķirurģiskiem pacientiem jāskatās iepriekšējās 24h, lai izvērtētu ķirurģiskās profilakses ilgumu.

Darbā lietotie diagnožu kodu saīsinājumi pēc SSK-10 klasifikatora

I88 – Nespecifisks limfadenīts

K35 – Akūts apendicīts

K35.0 – Akūtais apendicīts ar difūzu peritonītu

K35.1 – Akūtais apendicīts ar peritoneālu abscesu

K35.9 – Neprecizēts akūtais apendicīts

S42 – Pleca un augšdelma lūzums

S42.0 – Atslēgkaula (clavicula) lūzums

S42.1 – Lāpstiņas (scapula) lūzums

S42.2 – Augšdelma kaula (humerus) augšējā gala lūzums

S42.3 – Augšdelma kaula diafizārais lūzums

S42.4 – Augšdelma kaula distālā gala lūzums

S42.8 – Pleca un augšdelma citu daļu lūzumi

S42.9 – Lūzums pleca joslā, neprecizējot lokalizāciju

S52 – Apakšdelma lūzums

S52.0 – Elkoņkaula (ulna) augšgala lūzums

S52.1 – Spieķkaula (radius) augšgala lūzums

S52.2 – Elkoņkaula (ulna) diafizārs lūzums

S52.3 – Spieķkaula (radius) diafizārs lūzums

S52.4 – Abu kaulu, spieķkaula un elkoņkaula, diafizārs lūzums

S52.5 – Spieķkaula (radius) apakšējā gala lūzums

S52.6 – Abu kaulu, elkoņkaula un spieķkaula, apakšējo galu lūzums

S52.7 – Multipli apakšdelma lūzumi

S52.8 – Citu apakšdelma daļu lūzums

S62 – Plaukstamata un plaukstas lūzums

S62.0 – Laiviņkaula (os scaphoideum) lūzums

S62.1 – Cita plaukstamata kaula(u) lūzums

S62.2 – Pirmā delnas (metakarpālā) kaula lūzums

S62.3 – Cita delnas (metakarpālā) kaula lūzums

S62.4 – Multipli delnas (metakarpālo) kaulu lūzumi

S62.5 – Īkšņa lūzums

S62.6 – Cita pirksta lūzums

S62.7 – Multipli pirkstu lūzumi
S72 – Ciskas kaula (femur) lūzums
S72.0 – Ciskas kaula kakliņa (collum femoris) lūzums
S72.1 – Pertrohantērs lūzums
S72.2 – Subtrohantērs lūzums
S72.3 – Ciskas kaula diafizārs lūzums
S72.4 – Ciskas kaula apakšējā gala lūzums
S72.9 – Neprecizēts ciskas kaula lūzums
S82 – Apakšstilba lūzums, ieskaitot potītes lūzumu
S82.0 – Ceļa kauliņa (patella) lūzums
S82.1 – Lielā lielakaula (tibia) proksimālā gala lūzums
S82.2 – Lielā lielakaula (tibia) diafizārs lūzums
S82.3 – Lielā lielakaula (tibia) distālā gala lūzums
S82.4 – Izolēts mazā lielakaula (fibula) lūzums
S82.5 – Mediālās potītes lūzums
S82.6 – Laterālās potītes lūzums
S82.7 – Multipli apakšstilba kaulu lūzumi
S82.8 – Citu apakšstilba daļu lūzumi
S82.9 – Apakšstilba lūzumi, neprecizējot lokalizāciju
S92 – Pēdas lūzums, neieskaitot potīti
S92.0 – Papēža kaula (calcaneus) lūzums
S92.1 – Velteņkaula (talus) lūzums
S92.2 – Citu pēdas pamata (tarsus) kaulu lūzums
S92.3 – Plezņas kaulu (ossa metatarsalia) lūzums
S92.4 – Kājas īkšķa lūzums
S92.5 – Citu kājas pirkstu lūzums

2011.–2013. gadā prevalences pētījumos lietotās antibiotikas

6.3. tabula

Gads	2011.		2012.		2013.	
	Mēnesis	Maijs Novembris	Maijs Novembris	Maijs Novembris	Maijs Novembris	Maijs Novembris
Nosaukums / Ordināciju skaits	N = 142 (%)	N = 192 (%)	N = 157 (%)	N = 162 (%)	N = 106 (%)	N = 132 (%)
Ampicillinum	25 (17,6)	17 (8,9)	10 (6,4)	5 (3,1)	9 (8,5)	6 (4,5)
Amoxicillinum	11 (7,7)	22 (11,5)	19 (12,1)	21 (13,0)	8 (7,5)	7 (5,3)
Ceftriaxonum	12 (8,5)	19 (9,9)	13 (8,3)	25 (15,4)	16 (15,1)	23 (17,4)
Cefuroximum	9 (6,3)	12 (6,3)	22 (14,0)	18 (11,1)	9 (8,5)	19 (14,4)
Benzylpenicillinum	14 (9,9)	19 (9,9)	11 (7,0)	17 (10,5)	11 (10,4)	8 (6,1)
Sulfamethoxazolum / trimethoprimum	18 (12,7)	24 (12,5)	11 (7,0)	12 (7,4)	8 (7,5)	19 (14,4)
Cefotaximum	13 (9,2)	14 (7,3)	16 (10,2)	10 (6,2)	6 (5,7)	4 (3,0)
Cefazolinum	6 (4,2)	5 (2,6)	4 (2,5)	8 (4,9)	2 (1,9)	4 (3,0)
Amikacinum	5 (3,5)	2 (1,0)	5 (3,2)	12 (7,4)	2 (1,9)	6 (4,5)
Gentamycinum	6 (4,2)	9 (4,7)	9 (5,7)	1 (0,6)	7 (6,6)	6 (4,5)
Clarithromycinum	6 (4,2)	8 (4,2)	3 (1,9)	7 (4,3)	4 (3,8)	8 (6,1)
Erythromycinum	0	0	1 (0,6)	0	0	0
Azithromycinum	0	1 (0,5)	1 (0,6)	1 (0,6)	0	0
Vancomycinum	3 (2,1)	8 (4,2)	5 (3,2)	2 (1,2)	6 (5,7)	4 (3,0)
Metronidazolum	2 (2,4)	3 (1,6)	5 (3,2)	7 (4,3)	1 (0,9)	4 (3,0)
Ceftazidimum	4 (2,8)	12 (6,3)	2 (1,3)	4 (2,5)	5 (4,7)	2 (1,5)
Oxacillinum	1 (0,7)	5 (2,6)	6 (3,8)	5 (3,1)	2 (1,9)	2 (1,5)
Meropenemum	1 (0,7)	1 (0,5)	5 (3,2)	1 (0,6)	3 (2,8)	1 (0,8)
Imipenemum / cilastatinum	0	0	3 (1,9)	1 (0,6)	1 (0,9)	0
Lincomycinum	1 (0,7)	3 (1,6)	0	0	0	0
Clindamycinum	1 (0,7)	0	1 (0,6)	4 (2,5)	2 (1,9)	1 (0,8)
Furaginum	2 (2,7)	6 (3,1)	1 (0,6)	0	0	1 (0,8)

6.3. tabulas turpinājums

Cefepimum	1 (0,7)	0	1 (0,6)	0	0	1 (0,8)
Ciprofloxacinum	1 (0,7)	0	3 (1,9)	0	2 (1,9)	5 (3,8)
Piperacillinum / tazobactamum	0	2 (1,0)	0	0	1 (0,9)	0
Amoxicillinum / ac. clavulanicum	0	0	0	1 (0,6)	1 (0,9)	0
Colistinum	0	0	0	0	0	1 (0,8)

Slimnīcu un pacientu raksturojums 2012. gada novembra ARPEC PPP pētījumā

6.4. tabula

Kopējais gultu un pacientu skaits						Pediatrisko pacientu skaits					Jaundzimušo skaits				
Slimnīcas (kods)	Gultu skaits	Gultu noslodze (%)	Pacientu skaits	Ar AB ārstētie pacienti		Gultu skaits	Gultu noslodze (%)	Pacientu kopējais skaits	Ar AB ārstētie pacienti		Gultu skaits	Gultu noslodze (%)	Pacientu kopējais skaits	Ar AB ārstētie pacienti	
				N	%				N	%				N	%
Kopā	769	71	549	192	35	580	74	430	167	39	189	63	119	25	21
1324	375	73	272	87	32	328	75	246	82	33	47	55	26	5	19
1098	101	73	74	41	55	81	77	62	32	52	20	60	12	9	75
1297	77	53	41	9	22	42	60	25	6	24	35	46	16	3	56
1281	48	81	39	21	54	27	107	29	19	66	21	48	10	2	24
1323	25	68	17	6	35	25	68	17	6	35	0	0	0	0	0
1291	70	50	35	10	29	50	54	27	10	37	20	40	8	0	0
1311	20	60	12	4	33	12	58	7	4	57	8	62	5	0	0
1312	10	100	10	3	30	0	0	0	0	0	10	100	10	3	30
1288	25	112	28	8	29	15	113	17	8	47	10	110	11	0	0
1296	18	117	21	3	14	0	0	0	0	0	18	117	21	3	14

90%DU veidojošās AB BKUS novietnē "Torņakalns" 2006.–2013. gadā

6.5. tabula

2006. gads		2007. gads		2008. gads		2009. gads	
AB nosaukums	90%DU	AB nosaukums	90%DU	AB nosaukums	90%DU	AB nosaukums	90%DU
Ampicillinum	20,5	Ampicillinum	18,4	Ampicillinum	17	Amoxicillinum	23,2
Benzylpenicillinum	13,3	Amoxicillinum	14	Amoxicillinum	14	Ampicillinum	10,6
Amoxicillinum	12,3	Benzylpenicillinum	9,9	Benzylpenicillinum	10,2	Oxacillinum	10,3
Oxacillinum	9,5	Ceftriaxonum	8,3	Oxacillinum	8,5	Ceftriaxonum	8,4
Gentamycinum	5,8	Oxacillinum	7,5	Ceftriaxonum	8,1	Benzylpenicillinum	6,7
Cefazolinum	5,7	Cefazolinum	6,5	Gentamycinum	5,9	Gentamycinum	5,8
Sulfamethoxazolum / trimethoprimum	4,1	Gentamycinum	6,3	Sulfamethoxazolum / trimethoprimum	5,3	Sulfamethoxazolum / trimethoprimum	5,5
Ceftriaxonum	3,3	Cefuroximum	4	Cefazolinum	5,3	Cefazolinum	4,9
Cefuroximum	3,1	Metronidazolum	3,5	Cefuroximum	5,2	Cefuroximum	4,8
Metronidazolum	2,6	Sulfamethoxazolum / trimethoprimum	3,4	Ceftazidimum	2,8	Metronidazolum	2,9
Ceftazidimum	2,2	Azitromycinum	2,5	Meropenem	2,3	Ceftazidimum	2,5
Amikacinum	2,2	Ciprofloxacinum	2,2	Furaginum	1,8	Furaginum	2,4
Kanamycinum	2	Ceftazidimum	1,8	Amikacinum	1,6	Kanamycinum	1,8
Furaginum	1,8	Furaginum	1,9	Doxycyclinum	1,6		
Ciprofloxacinum	1,8						

6.5. tabulas turpinājums

2010. gads		2011. gads		2012. gads		2013. gads	
AB nosaukums	90%DU	AB nosaukums	90%DU	AB nosaukums	90%DU	AB nosaukums	90%DU
Amoxicillinum	28,5	Amoxicillinum	30,9	Amoxicillinum	29,6	Amoxicillinum	23,1
Ceftriaxonum	10	Ceftriaxonum	11,5	Ceftriaxonum	11,9	Ceftriaxonum	13,8
Benzylpenicillinum	8,9	Cefuroximum	7,2	Cefuroximum	10,1	Cefuroximum	11,1
Oxacillinum	8,6	Benzylpenicillinum	6,2	Ampicillinum	6,4	Ampicillinum	5,5
Ampicillinum	6,5	Oxacillinum	5,7	Clarithromycinum	5,4	Benzylpenicillinum	5,5
Cefuroximum	4,9	Ampicillinum	5,6	Oxacillinum	4,7	Oxacillinum	4,7
Cefazolinum	4,8	Ciprofloxacinum	4,1	Benzylpenicillinum	4,4	Vancomycinum	4,4
Gentamycinum	4,4	Gentamycinum	3,1	Gentamycinum	4	Clarithromycinum	4
Sulfamethoxazolum / trimethoprimum	4,4	Vancomycinum	3,3	Vancomycinum	3,8	Amikacinum	3,6
Metronidazolum	2,8	Ceftazidimum	3	Metronidazolum	3,1	Gentamycinum	3,6
Ceftazidimum	2,5	Kanamycinum	2,9	Cefazolinum	2,6	Ceftazidimum	3,2
Furaginum	2,4	Cefazolinum	2,5	Ceftazidimum	2,3	Cefazolinum	2,9
Clarithromycinum	2	Clarithromycinum	2,4	Amikacinum	2,2	Metronidazolum	2,7
		Metronidazolum	2,1			Ciprofloxacinum	1,9

Pacientu skaits pa SSK–10 diagnožu apakšgrupām 2001.–2003. gadā un 2011.–2013. gadā

6.6. tabula

Gads	2011.–2013.			2001.–2003.		
	SSK–10 kods / pacientu skaits	KOPĀ	saņem AB	vajag, bet nesaņem AB	KOPĀ	saņem AB
S420	7	1	0	8	1	0
S421	0	0	0	2	0	1
S422	61	28	18	89	39	25
S423	27	10	9	27	11	3
S424	335	180	118	291	157	89
S428	0	0	0	1	0	0
S429	0	0	0	1	0	1
S520	36	21	6	23	9	1
S521	28	8	5	1	1	0
S522	18	0	2	4	0	0
S523	28	9	7	1	0	0
S524	315	82	58	131	36	1
S525	214	17	4	285	15	7
S526	439	39	22	401	25	4
S527	3	2	0	2	0	0
S528	1	1	0	2	0	0
S620	2	1	1	2	2	0
S621	4	4	0	20	0	0
S622	23	9	8	139	8	4
S623	142	76	51	5	41	49
S624	9	6	2	0	1	1
S625	12	6	2	23	6	6
S626	75	33	15	101	32	20
S627	3	1	0	1	0	0
S720	3	3	0	5	2	1
S721	6	5	0	11	8	1
S722	12	6	3	2	2	0
S723	83	40	12	96	56	3
S724	23	10	2	13	6	1
S729	0	0	0	3	1	0
S820	7	6	0	12	3	3
S821	32	11	4	21	5	0
S822	73	38	13	145	57	4
S823	76	43	5	98	17	5
S824	4	1	0	6	2	0
S825	15	11	3	26	11	3
S826	2	2	0	1	0	0
S827	16	11	3	1	0	0
S828	6	4	2	6	5	0
S829	7	2	1	0	0	0

6.6. tabulas turpinājums

Gads SSK-10 kods / pacientu skaits	2011.–2013.			2001.–2003.		
	KOPĀ	saņem AB	vajag, bet nesaņem AB	KOPĀ	saņem AB	vajag, bet nesaņem AB
S920	5	2	1	3	0	0
S921	0	0	0	2	2	0
S922	1	0	0	2	1	0
S923	14	7	2	8	5	0
S924	7	2	2	15	7	4
S925	12	5	1	14	4	1

Lietotās AB grupas Rīgas, Parīzes, Birmingemas un Viļņas bērnu slimnīcās

PPP laikā 2012. gada novembrī

6.7. tabula

Slimnīca	BKUS (Rīga)	Hospital Robert Debré (Parīze)	Birmingham Children Hospital (Birmingema)	University Children Hospital (Viļņa)
AB grupas / ordināciju skaits	N = 149 (%)	N = 245 (%)	N = 183 (%)	N = 81 (%)
Plaša darbības spektra penicilīni (J01CA)	20 (13,4)	6 (2,4)	10 (5,5)	13 (16,0)
B laktamāzes jutīgi penicilīni (J01CE)	11 (7,4)	13 (5,3)	4 (2,2)	5 (6,2)
B laktamāzes rezistenci penicilīni (J01CF)	5 (3,4)	5 (2,0)	10 (5,5)	2 (2,5)
Penicilīnu kombinācijas, ieskaitot β laktamāzes inhibitorus (J01CR)	1 (0,7)	18 (7,3)	38 (20,8)	0
1. paaudzes cefalosporīni (J01DB)	8 (5,4)	2 (0,8)	1 (0,5)	5 (6,2)
2. paaudzes cefalosporīni (J01DC)	18 (12,1)	6 (2,4)	0	16 (19,8)
3. paaudzes cefalosporīni (J01DD)	38 (25,5)	22 (9,0)	11 (6,0)	6 (7,4)
Karbapenēmi (J01DH)	1 (0,7)	9 (3,7)	7 (3,8)	1 (1,2)
Trimetoprimis un atvasinājumi (J01EA)	0	0	5 (2,7)	0
Sulfonamīdu un trimetoprīma kombinācijas, ieskaitot atvasinājumus (J01EE)	12 (8,1)	23 (9,4)	23 (12,6)	8 (9,9)
Makrolīdi (J01FA)	8 (5,4)	7 (2,9)	4 (2,2)	9 (11,1)
Linkozamīdi (J01FF)	4 (2,7)	1 (0,4)	2 (1,1)	3 (3,7)
Citi aminoglikozīdi (J01GB)	7 (4,7)	21 (8,6)	7 (3,8)	8 (9,9)
Fluorhinoloni (J01MA)	0	6 (2,4)	1 (0,5)	0
Glikopeptīdu AB (J01XA)	2 (1,3)	16 (6,5)	8 (4,4)	1 (1,2)
Polimiksīni (J01XB)	0	10 (4,1)	0	0
Imidazola atvasinājumi (J01XD)	6 (4,0)	10 (4,1)	5 (2,7)	1 (1,2)
Nitrofurāna atvasinājumi (J01XE)	0	0	1 (0,5)	3 (3,7)
Citas AB (J01XX)	0	2 (0,8)	1 (0,5)	0
Antibiotikas (J02AA)	0	2 (0,8)	6 (3,3)	0
Triazola atvasinājumi (J02AC)	7 (4,7)	8 (3,3)	7 (3,8)	0
Citi pretsēņu līdzekļi sistēmiskai lietošanai (J02AX)	0	7 (2,9)	0	0
Antibiotikas (J04AB)	0	1 (0,4)	1 (0,5)	0
Citas zāles tuberkulozes ārstēšanai (A04AK)	0	1 (0,4)	2 (1,1)	0
Nukleozīdi un nukleotīdi, izņemot reversās transkriptāzes inhibitorus (J05AB)	0	16 (6,5)	14 (7,7)	0

6.7. tabulas turpinājums

Slimnīca	BKUS (Rīga)	<i>Hospital Robert Debré (Parīze)</i>	<i>Birmingham Children Hospital (Birmingema)</i>	<i>University Children Hospital (Viļņa)</i>
Nukleozīdi un nukleotīdi, reversās transkriptāzes inhibitori (J05AF)	1 (0,7)	0	0	0
Antibiotikas (A07AA)	0	32 (13,1)	13 (7.1)	0
Hidrazīdi (A04AC)	0	1 (0,4)	1 (0.5)	0
Aminohinoloni (P01BA)	0	0	1 (0.5)	0

