

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 Mozgīis**

Rīga, 2015

Promocijas darbs izstrādāts VSIA “Bērnu klīniskā universitātes slimnīca”

Darba zinātniskais vadītājs:

Dr. med. asociētais profesors **Dzintars Mozgis**,
Rīgas Stradiņa universitātes
Sabiedrības veselības un epidemioloģijas katedra

Oficiālie recenzenti:

Dr. pharm. docente **Dace Bandere**,
Rīgas Stradiņa universitātes Farmācijas ķīmijas katedra
Dr. med. profesors **Uga Dumpis**,
Latvijas universitātes Medicīnas fakultāte,
Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca
Dr. med. profesore **Rolanda Valintēlienē**,
Lietuvas Higiēnas institūts

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2015. gada 16. decembrī plkst. 15:00 Rīgas Stradiņa universitātes Farmācijas promocijas padomes atklātā sēdē Rīgā, Dzirciema ielā 16, Hipokrāta auditorijā.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU mājas lapā:
www.rsu.lv



IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ



Promocijas darbs veikts ar Eiropas sociālā fonda 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” finansiālu atbalstu

Promocijas padomes sekretāre:

Dr. pharm. docente **Dace Bandere**

SATURS

Darbā lietotie saīsinājumi	5
Ievads.....	8
Darba mērķis.....	11
Darba uzdevumi.....	11
Darba hipotēzes	11
Darba zinātniskā novitāte	12
1. Darba metodes	13
1.1. Pētījuma izpildīšanas vieta	13
1.2. Antibiotiku patēriņa analīze VSIA “Bērnu klīniskā universitātes slimnīca”	13
1.2.1. Punkta prevalences pētījums	13
1.2.2. Antibiotiku patēriņa analīze pēc definētās diennakts devas metodes	15
1.2.3. Antibiotiku patēriņa procentuālā analīze	17
1.3. Ķirurģiskās profilakses un ārstēšanas analīze biežāko ķirurģisko saslimšanu gadījumos	17
1.3.1. Pacientu atlase	17
1.3.2. Ķirurģiskās profilakses izvērtēšana	18
1.3.3. Ķirurģiskiem pacientiem ordinēto antibiotiku devu izvērtēšana	19
1.3.4. Antibiotiku nekondicionālas lietošanas analīze	20
1.4. Datu statistiskā apstrāde	21
2. Rezultāti	22
2.1. Prevalences pētījumu rezultāti	22
2.1.1. Prevalences pētījumu rezultāti VSIA “Bērnu klīniskā universitātes slimnīca”	22
2.1.2. Antibiotiku patēriņš bērniem Latvijas slimnīcās	26
2.2. Antibiotiku patēriņš pēc definētās diennakts devas metodes	27
2.2.1. Antibiotiku patēriņš slimnīcā	27
2.2.2. Antibiotiku patēriņš slimnīcas nodaļās	31
2.2.3. Antibiotiku patēriņš Bērnu ķirurģijas klīnikā	31
2.3. Antibiotiku patēriņa procentuālā analīze	32
2.4. Akūts apendicīts: pacientu raksturojums un antibiotiku lietošanas analīze	33
2.4.1. Pacientu, veikto operāciju raksturojums un ķirurģiskās profilakses un ārstēšanas analīze	33
2.4.2. Ķirurģiskai profilaksei biežāk lietoto antibiotiku devu analīze ...	35
2.4.3. Antibiotiku nekondicionāla lietošana	36
2.5. Mezadenīts: pacientu raksturojums un antibiotiku lietošanas analīze ...	37
2.5.1. Pacientu raksturojums un veiktās ārstēšanas analīze	37

2.5.2. Mezadenīta ārstēšanā biežāk lietoto antibiotiku devu analīze.....	38
2.5.3. Antibiotiku nekondicionāla lietošana.....	39
2.6. Augšējo un apakšējo ekstremitāšu lūzumi: pacientu raksturojums un antibiotiku lietošanas analīze	40
2.6.1. Pacientu, veikto operāciju raksturojums un ķirurģiskās profilakses analīze.....	40
2.6.2. Ķirurģiskai profilaksei biežāk lietoto antibiotiku devu analīze ...	42
2.6.3. Antibiotiku nekondicionāla lietošana	44
3. Diskusija.....	45
3.1. Prevalences pētījumu metodes izmantošana antibiotiku patēriņa pētījumos	45
3.2. Definētās diennakts devas metodes izmantošana antibiotiku patēriņa pētījumos.....	47
3.3. Ķirurģiskā profilakse.....	49
3.4. Pacientu ārstēšana akūta apendicīta gadījumā.....	52
3.5. Pacientu ārstēšana akūta mezadenīta gadījumā	53
3.6. Zāļu devu informācijas avoti.....	54
3.7. Antibiotiku ordinēšanas problēmas Bērnu ķirurģijas klīnikas pacientiem.....	56
3.8. Antibiotiku nekondicionāla lietošana.....	57
Secinājumi.....	60
Ieteikumi	61
Izmantotā literatūra	62
Publikācijas un ziņojumi par pētījuma tēmu	68

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*)

ASV – Amerikas Savienotās Valstis

ATĶ – zāļu anatomiski terapeitiski ķīmiskā klasifikācijas sistēma

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

BKUS – VSIA “Bērnu klīniskā universitātes slimnīca”

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

DDD – definētā diennakts deva

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

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

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

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

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

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*)

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

GD – gultas dienas

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

I88 – nespecifisks limfadenīts

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

K35 – akūts apendicīts

kg – kilogrami

ĶBI – ķirurģiskās brūces infekcija

Lexi – Bērnu un jaundzimušo zāļu devu grāmata (abreviatūra no angļu valodas, *Pediatric and Neonatal Dosage Handbook; Lexi*)

mg – miligrami

NMP – BKUS neatliekamās medicīniskās palīdzības nodaļa

NICE – Nacionālais veselības institūts (abreviatūra no angļu valodas, *National Institute for Health and Clinical Excellence*)

PO – perorāli

PPP – punkta prevalences pētījums

PVO – Pasaules Veselības organizācija

RSU – Rīgas Stradiņa universitāte

S42 – pleca un augšdelma lūzums

S52 – apakšdelma lūzums

S62 – plaukstpamata un plaukstas lūzums
S72 – ciskas kaula (femur) lūzums
S82 – apakšstilba lūzums, ieskaitot potītes lūzumu
S92 – pēdas lūzums, neieskaitot potīti
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*)
SIGN – Skotijas vadlīniju izveides sadarbības tīkls (abreviatūra no angļu
valodas, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*)
Slimnīcas Rekomendācijas – BKUS “Rekomendācijas antibakteriālo līdzekļu
lietošanai ķirurģiskajā profilaksē”
SSK–10 – Starptautiskās statistiskās slimību un veselības problēmu
klasifikācijas Desmitā redakcija
TI – ticamības intervāls
USG – ultrasonogrāfija
VASI – ar veselības aprūpi saistīta infekcija
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. 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 (*Davey et al.*, 2005). Viens no jaunākajiem ziņojumiem par situāciju antimikrobās rezistences laukā ir PVO ziņojums par rezistences izplatību pasaulē, kurā secināts, ka joprojām ir nepietiekama antimikrobās rezistences uzraudzība (*WHO*, 2014). Latvijas Republikas Veselības ministrija izveidoja “Antimikrobās rezistences ierobežošanas koordinācijas komisiju” (*Veselības ministrijas rīkojums Nr. 100*, 2013), kuras 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 pētījumi mazāk nekā pieaugušajiem, lai gan tieši AB ir vienas no biežāk ordinētām zālēm bērniem (*de Jong et al.*, 2009, *Schindler et al.*, 2003). ASV Infektologu biedrības un Veselības aprūpes epidemiologu izdotajās vadlīnijās slimnīcām 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. 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). Sistemātiski AB patēriņa, tajā skaitā prevalences pētījumi, BKUS nav veikti (ir bijuši daži atsevišķi pētījumi), tāpēc arī šobrīd 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 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 atšķiras, kādos gadījumos AB būtu jālieto. Līdzīgi secinājumi izriet arī no Eiropā 2008. gadā veiktā PPP, kurā piedalījās 32 slimnīcas no 21 valsts. Arī šī pētījuma autori (*Amadeo et al.*, 2010) 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. 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).

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, ievades veidus nekā ražotājs norādījis 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 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 biežāko ķirurģisko slimību gadījumos BKUS Bērnu ķirurģijas klīnikā un starptautiskajās vadlīnijās atšķiras.
3. AB devas biežāk ordinētas nepareizi bērniem līdz 12 gadu vecumam.

Darba zinātniskā novitāte

Racionālai AB lietošanai un tajā skaitā atbilstoši 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 pediatriem pacientiem (PPP dati ir analizēti kopā ar pieaugušo datiem), kā arī nav analizēta AB lietošana ķirurģiskā profilaksē un ārstēšanā bērniem biežāko ķirurģisko saslimšanu gadījumos.

Visi promocijas darbā publicētie rezultāti ir autorei pašas veikums darba zinātniskā vadītāja uzraudzībā. Promocijas darba aprobācija notika Rīgas Stradiņa universitātes Farmācijas ķīmijas katedras sēdē 2015. gada 20. maijā.

1. DARBA METODEDES

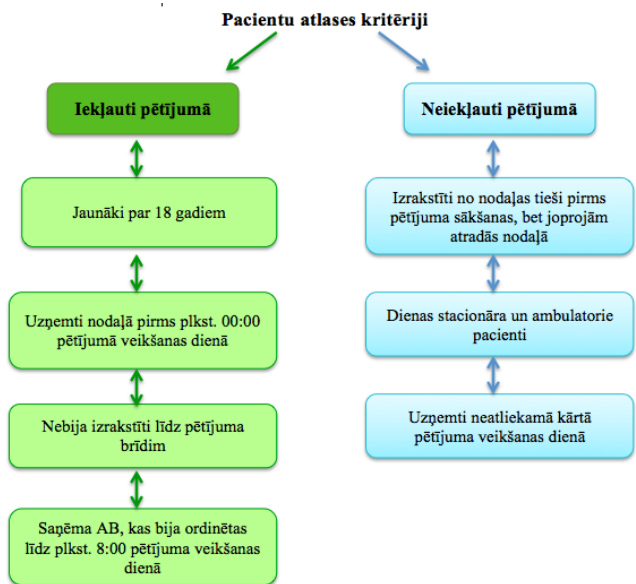
1.1. Pētījuma izpildīšanas vieta

Pētījums veikts VSIA “Bērnu klīniskā universitātes slimnīca”.

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

1.2.1. Punkta prevalences pētījums

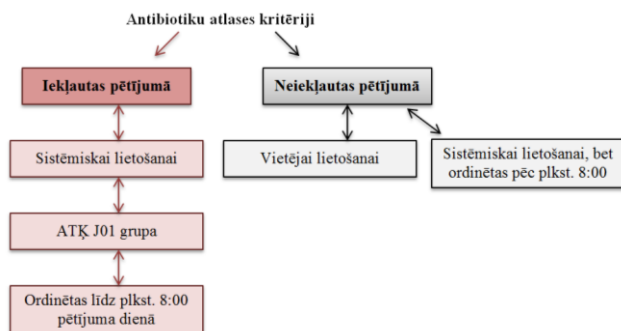
Laika posmā no 2011. gada 1. janvāra līdz 2013. gada 31. decembrim veikti seši PPP: 2011., 2012. un 2013. gada maijā un novembrī. PPP izmantots ARPEC izstrādāts un pārbaudīts protokols. Pētījums bija jāveic darba dienās no pirmdienas līdz piektdienai. Datus par katras nodaļas pacientiem vajadzēja vākt vienu reizi. Datus par ķirurģiskiem pacientiem bija jāvēc darba dienās no otrdienas līdz piektdienai, lai būtu iespējams iegūt informāciju par ķirurģisko profilaksi iepriekšējās 24 stundās. Ķirurģiskiem pacientiem AB 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. 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 1.1. attēlā.



1.1. att. PPP pacientu atlasēs 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 veidlapas, 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, 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. 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 1.2. attēlā.



1.2. att. PPP AB atlases kritēriji

Ja AB saturēja divas vai vairākas aktīvās vielas, norādīja kopējo aktīvo vielu daudzumu. Ja AB saturēja vienu aktīvo vielu ar galveno antimikrobo darbību (piemēram, penicilīni ar enzīmu inhibitoriem), bija jānorāda aktīvās vielas daudzumu.

1.2.2. Antibiotiku patēriņa analīze pēc definētās diennakts devas metodes

Pētījumā tika analizēts patēriņš visām AB sistēmiskai lietošanai no ATĶ 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 ATĶ 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 BKUS 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.

1.2.3. 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) (*Dimiņa, 2013, Zhang et al., 2008b*).

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

1.3.1. Pacientu atlase

Pētījumā tika analizēti dati par visiem pacientiem līdz 18 gadu vecumam, kas stacionēti BKUS Bērnu ķirurģijas klīnikā ar diagnožu kodiem (saskaņā ar 1996. gada diagnožu klasifikācijas sistēmu (*SSK-10 klasifikators*)): I880, K35, S42, S52, S62, S72, S82, S92. 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: 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 12–18 gadiem.

1.3.2. Ķirurģiskās profilakses izvērtēšana

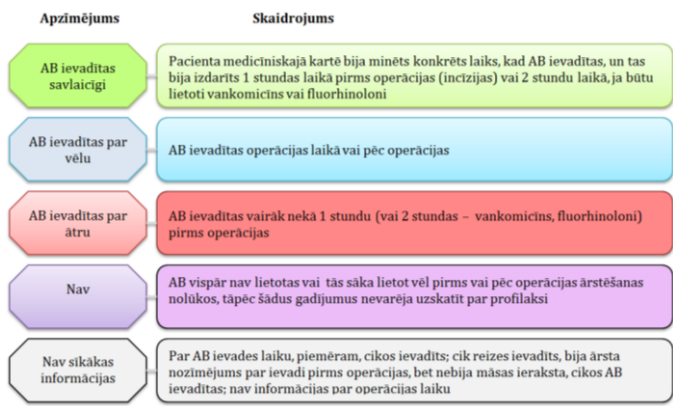
Ķirurģiskās profilakses izvērtēšanā izmantotie kvalitātes indikatori

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

- 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 tā bija nepieciešama, 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 1.3. attēlā.



1.3. 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.

1.3.3. Ķirurģiskiem pacientiem ordinēto antibiotiku devu izvērtēšana

Ķirurģiskiem pacientiem ordinēto AB devu analizē 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 no 2013. gada septembra, bet 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 20–30 mg/kg (*Taketomo*, 2011), 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), *Cefazolīn–Hospira* (2014), *Cefazolīn–BCPP* (2010) un *Pan–Cefazolīn* (2010) zāļu apraksti;
- 3) ceftriaksonam – *Rocephin* (2010) zāļu apraksts;
- 4) cefuroksīmam – *Axetine* (2011) un *Cefuroxime MIP* zāļu apraksti;
- 5) gentamicīnam – *Gentamicin Krka* (2011) un *Gentamicin Sopharma* (2014) zāļu apraksti;
- 6) metronidazolam – *Metronidazole B. Braun* (2014) un *Metronidazole Fresenius* (2014) zāļu apraksti.

1.3.4. 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 (pacientiem ar mezadenīta diagnozi) nekā ražotājs minējis (*Neubert et al.*, 2008).

1.4. 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. Tendencu 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).

2. REZULTĀTI

2.1. Prevalences pētījumu rezultāti

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

PPP iekļauto BKUS pacientu raksturojums atspoguļots 2.1. tabulā.

2.1. tabula

BKUS Pacientu raksturojums dažādos PPP 2011.–2013. gadā

Gads Mēnesis	2011.		2012.		2013.	
	Maijs	Novembris	Maijs	Novembris	Maijs	Novembris
Pacienti	N (%) [95% TI]	N (%) [95% TI]	N (%) [95% TI]	N (%) [95% TI]	N (%) [95% TI]	N (%) [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]
AB saņemošie pacienti	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
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]

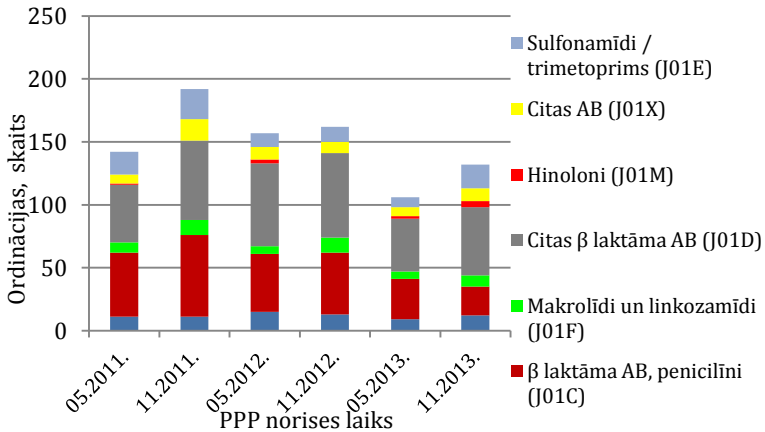
2.1. tabulas nobeigums

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.

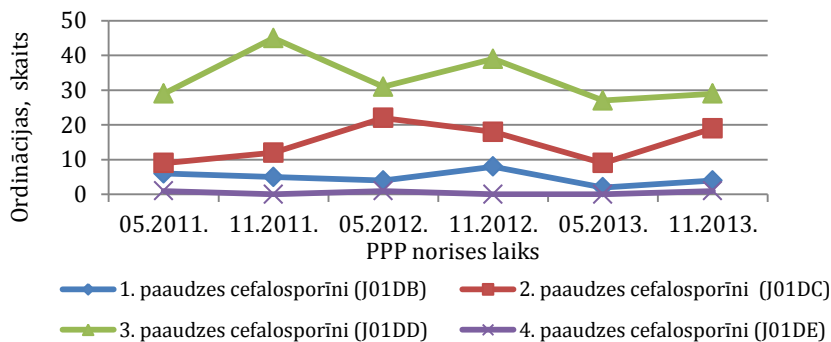
Prevalences pētījumu laikā lietoto antibiotiku spektrs

Gandrīz visos PPP, izņemot 2011. gada maiju un novembri, biežāk lietotā AB grupa bija citas β laktāma AB (J01D) (2.1. attēls).



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

No β laktāma penicilīnu (J01C) grupas AB visvairāk lietoti plaša darbības spektra penicilīni (J01CA): 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 penicilīnu patēriņu ($p > 0,05$). No cefalosporīniem visvairāk lietoti 3. paaudzes cefalosporīni: 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) (2.2. attēls).



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

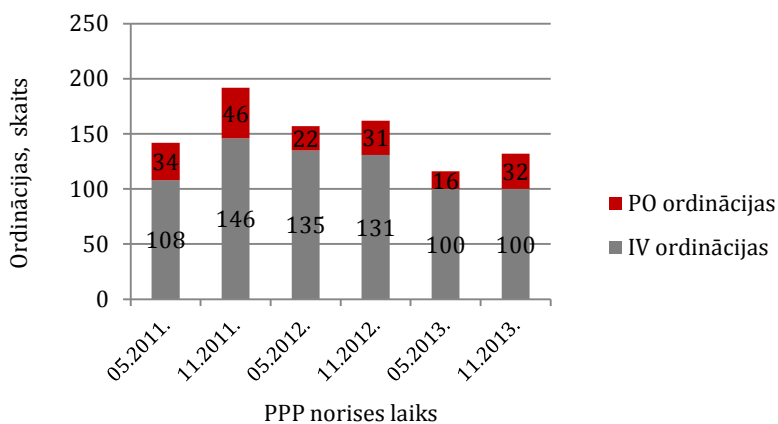
Konkrētu antibiotiku patēriņš prevalences pētījumos 2011.–2013. gadā

2011. gada maijā lietota 21 AB, novembrī – 20 AB, 2012. gada maijā – 23 AB, novembrī – 20 AB, bet 2013. gada maijā un novembrī – 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 maijā 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.

Antibiotiku ievades veids

PPP tika konstatēti tikai IV un PO AB ievades veidi. Visos PPP dominēja IV ievades veids. Vismazākais IV ievadīto AB skaits bija 75,8% 2013. gada novembrī, bet vislielākais – 86,2% 2013. gada maijā (2.3. attēls).



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

Ķirurģiskā profilakse – pediatrie pacienti

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

2.1.2. Antibiotiku patēriņš bērniem Latvijas slimnīcās

2012. gada novembrī PPP notika ARPEC pētījuma ietvaros, un no Latvijas tajā piedalījās deviņas slimnīcas. Pētījumā tika iekļauti 549 pacienti. AB saņēma 192 (35,0%, TI 31,0–39,0) pacienti: 167 (87,0%, TI 82,2–91,8) bērni un 25 (13,0%, TI 8,2–17,8) jaundzimušie. BKUS novietnēs “Torņakalns” un “Gaiļezers” stacionētie pacienti veidoja 67,0% no visiem AB saņemošiem pacientiem. Lielākais AB saņemošo pacientu skaits bija vecumā no 5–12 gadiem – 53 (TI 28,0%, 21,3–33,9) pacienti: 33 (17,1%, TI 11,8–22,4) zēni un 20 (10,4%, TI 6,1–14,7) meitenes.

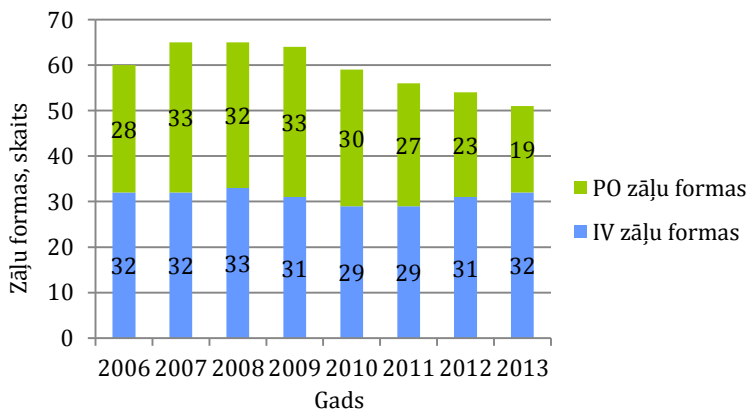
Lietotās antibiotikas

Citas β laktāma AB bija visbiežāk lietotā AB grupa pediatriem pacientiem (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. Trešās paaudzes cefalosporīni (ceftriaksons un cefotaksīms) bija starp 10 biežāk lietotām AB pediatriem pacientiem. Ceftriaksons bija visbiežāk ordinētā AB – 41 (20,6%; TI 15,0–26,2) reizi.

2.2. Antibiotiku patēriņš pēc definētās diennakts devas metodes

2.2.1. Antibiotiku patēriņš slimnīcā

BKUS novietnē “Torņakalns” statistiski ticami samazinājās ārstēto pacientu skaits no 26055 pacientiem 2006. gadā līdz 22211 2013. gadā ($r = -0,89$, $p < 0,05$), gultas dienu skaits no 149125 2006. gadā līdz 92575 2013. gadā ($r = -0,99$, $p < 0,05$). Vidējais ārstēšanas ilgums samazinājās no 5,7 dienām 2006. gadā līdz 4,2 dienām 2013. gadā. Laika posmā no 2006.–2013. gadam pavisam lietota 91 zāļu forma: 44 (48,4%) IV un 47 (51,6%) PO zāļu formas (2.4. attēls).



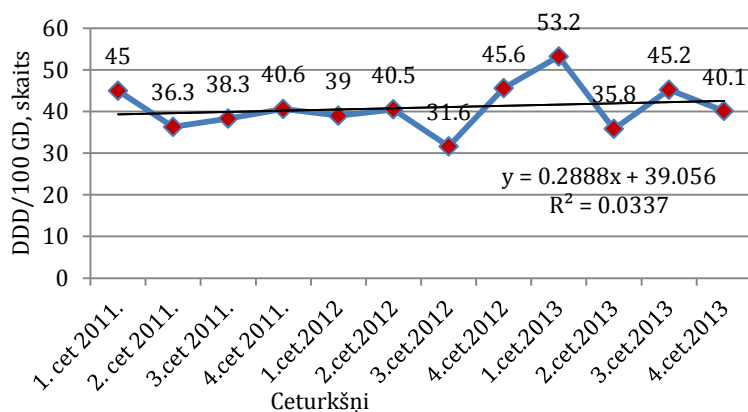
2.4. att. **Intravenozo un perorālo zāļu formu skaita attiecība BKUS novietnē “Torņakalns” 2006.–2013. gadā**

Kopējais AB patēriņa apjoms (DDD) statistiski ticami samazinājās ($r = -0,77$, $p < 0,05$) no 58847 DDD 2006. gadā līdz 45406 DDD 2013. gadā. 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 25,1%. 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 ($p = 0,08$).

Sezonālais antibiotiku 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 ($> 0,05$) (2.5. attēls).



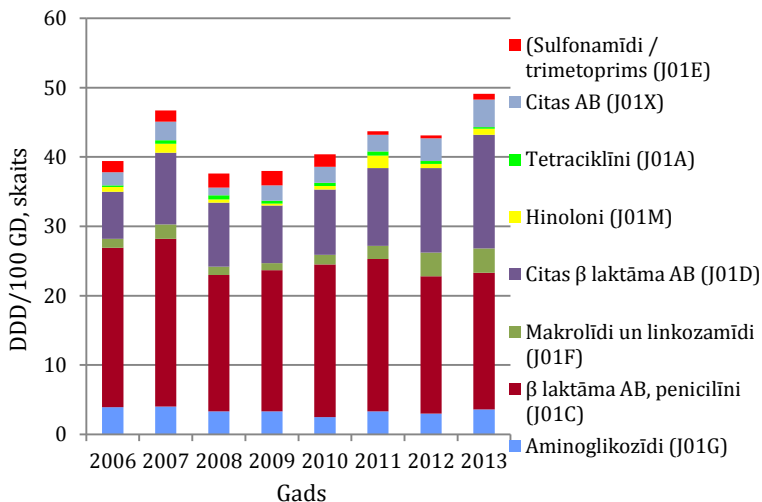
2.5. att. **Kopējais AB patēriņš BKUS DDD/100 GD 2011.–2013. gadā pa ceturkšņiem**

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 pacienti), lai gan ārstēto pacientu (4858) un gultu dienu (26658) skaits 3. ceturksnī bija vismazākais, salīdzinot ar pārējiem 2013. gada

ceturkšņiem. Līdzīgi arī DDD/100 pacientiem: 45,2 – 3. ceturksnī, 53,2 – 1. ceturksnī, 40,1 – 4. ceturksnī un 35,8 – 2. ceturksnī. Analizējot dažādu paaudžu cefalosporīnu patēriņu DDD/100 GD, procentuāli lielākais patēriņš visos ceturkšņos bija 3. paaudzes cefalosporīniem – no 48,6% (6,9 DDD/100 GD) 2013. gada 1. ceturksnī līdz 67,8% (6,4 DDD/100 GD) 2011. gada 1. ceturksnī.

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 (2.6. 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.



2.6. att. BKUS novietnē “Torņakalns” lietotās AB grupas (DDD/100 GD) 2006.–2013. gadā

β laktāma grupas antibiotiku (J01C) patēriņš

Kopējais β laktāma grupas AB patēriņš, izsakot to gan DDD un DDD/100 pacientiem, gan DDD/100 GD, ir samazinājās gandrīz divas reizes (2.2. tabula).

2.2. 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

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 ($r = 0,85$, $p < 0,05$). Statistiski ticami samazinājās 1. paaudzes cefalosporīnu patēriņš visiem trīs rādītājiem (DDD/100 GD $r = -0,82$, $p < 0,05$), bet 2. paaudzes un jo īpaši 3. paaudzes cefalosporīnu patēriņš statistiski ticami pieauga: attiecīgi ($r = 0,90$, $p < 0,05$) un ($r = 0,92$, $p < 0,05$). 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 ($r = -0,40$, $p = 0,32$). Ceftriaksona patēriņš pieauga pēc visiem trīs rādītājiem: rēķinot DDD – 3 reizes (no 1940 DDD 2006. gadā – 6243 DDD 2013. gadā), DDD/100 GD – 5 reizes (no 1,3–6,7), bet DDD/100 pacientiem – gandrīz 4 reizes (no 7,4–28,1).

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

Nevienai no šīm grupām patēriņa pieaugums vai samazinājums nebija statistiski ticams.

2.2.2. Antibiotiku patēriņš slimnīcas nodaļās

2006. gadā AB patēriņš Bērnu ķirurģijas klīnikā veidoja 28,0% (16482 DDD) no kopējā patēriņa, bet ITN – 3,4% (2019 DDD), savukārt 2013. gadā – attiecīgi 22,8% (10369 DDD) un 3,9% (1761 DDD). Analizējot AB lietošanas intensitāti (DDD/100 GD) 2013. gadā, tika konstatēts, ka vislielākais patēriņš bija onkohematoloģijā (92,5 DDD/100 GD), ITN (84,3 DDD/100 GD) un vipārējās pediatrijas nodaļā novietnē “Torņakalns” (82,2 DDD/100 GD).

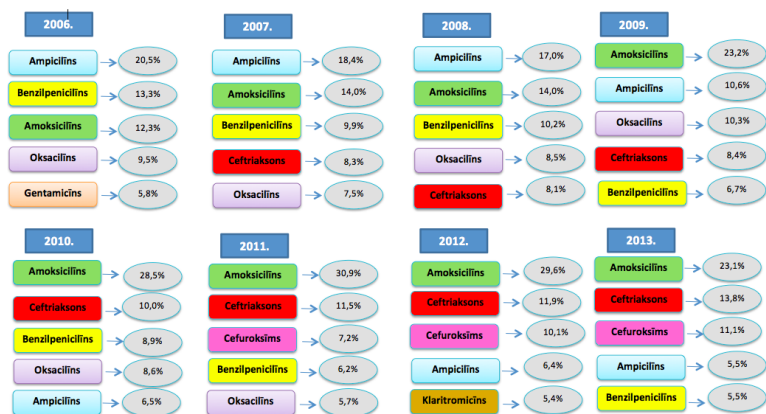
2.2.3. Antibiotiku patēriņš Bērnu ķirurģijas klīnikā

Kopējais AB patēriņš statistiski ticami samazinājās, to rēķinot DDD ($r = -0,80$, $p < 0,05$) un DDD/100 pacientiem ($r = -0,76$, $p < 0,05$). Tas samazinājās arī DDD/100 GD, bet šis samazinājums nebija statistiski ticams ($p = 0,16$). 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 2011. gadā līdz 83,3% 2007. gadā. Līdzīga tendence novērota arī, rēķinot DDD/100 GD – no 76,2% no kopējā patēriņa 2011. gadā līdz 83,7% 2007. gadā. Pirmās paaudzes cefalosporīnu patēriņš samazinājies no 807 (31,0%) DDD 2006. gadā līdz 770 (21,0%) DDD no kopējā cefalosporīnu izlietojuma 2013. gadā, bet 3. paaudzes cefalosporīnu patēriņš pieauga no 685 (26,0%) DDD 2006. gadā līdz 1547 (43,0%) 2013. gadā. Netika konstatēta korelācija starp 1. paaudzes cefalosporīnu patēriņa

samazinājumu un 3. paaudzes cefalosporīnu patēriņa pieaugumu ($r = -0,13, p > 0,05$).

2.3. Antibiotiku patēriņa procentuālā analīze

Laika posmā no 2006.–2013. gadam kopējais lietoto AB skaits variēja no 36 AB (2006. gadā) līdz 30 AB (2012. gadā). Deviņdesmit procentus no visām lietotām AB veidoja vidēji 13,8 AB. Procentuāli vismazākais 90%DU AB skaits bija 2007. gadā – 38,9%, bet vislielākais – 45,2% 2011. 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 (2.7. attēls). Amoksicilīna patēriņš pieauga no 12,3% 2006. gadā līdz 23,1% 2013. gadā. Ampicilīns (J01CA01) visus gadus bija starp 90%DU AB, tomēr tā lietošana ievērojami samazinājās: no 20,5% 2006. gadā līdz 5,5% 2013. gadā, no kopējā patēriņa. Ceftriaksona (J01DD04) lietošana pieauga no 3,3% 2006. gadā, līdz 13,8% 2013. gadā, un, sākot no 2010. gada, tā bija otra biežāk lietotā AB.



2.7. attēls. Piecas biežāk lietotās AB pēc 90%DU metodes BKUS novietnē “Torņakalns” 2006.–2013. gadā

2.4. Akūts apendicīts: pacientu raksturojums un antibiotiku lietošanas analīze

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

Pētījumā iekļauto pacientu raksturojums atspoguļots 2.3. tabulā. 2011.–2013. gadā lielākais pacients skaits bija līdz 12 gadiem, bet 2001.–2003. gadā – no 12-18 gadiem. 2013. gadā operāciju neveica 29/520 (5,6%) pacientiem: 10 (34,5%) meitenēm un 19 (65,5%) zēniem. 2001.–2003. gadā operāciju neveica 10/773 (1,3%) pacientiem: 7 (70,0%) meitenēm un 3 (30,0%) zēniem.

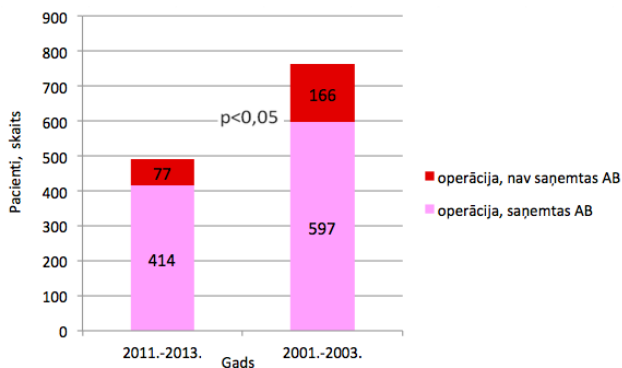
2.3. tabula

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

Gads	2011.–2013.		2001.–2003.	
	Kopējais pacientu skaits (%) [95% TI]	Ar veiktu operāciju (%) [95% TI]	Kopējais pacientu skaits (%) [95% TI]	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

Pacientu skaita attiecība, kam veica operāciju, un kas saņēma vai nesaņēma AB 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā, atspoguļota 2.8. attēlā. Pārbaudot ar Hī kvadrātu, tika novērota statistiski ticama atšķirība ($p < 0,05$) starp pacientiem, kam veica operāciju, un kas saņēma vai nesaņēma AB 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā. Perforējis apendicīts bija 79/520 (15,2%)

pacienti 2011.–2013. gadā un 110/773 (14,2%) pacientiem 2001.–2003. gadā. Visiem pacientiem veikta operācija.



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

2011.–2013. gadā 283 (68,4%, TI 63,9–72,9) pacienti nesaņēma profilaksi, saņēma 99 (23,9%, TI 19,8–28,0), bet par 32 (7,7%, TI 5,1–10,3) gadījumiem nebija sīkākas informācijas, vai AB lietošana uzsākta pirms operācijas. 2001.–2003. gadā profilaksi nesaņēma 354 (59,3%, TI 55,4–63,2) pacienti, saņēma 221 (37,0%, TI 33,1–40,9) pacients, nebija precīzas informācijas par 22 (3,7% TI 2,2–5,2) pacientiem. 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. 2011.–2013. gadā savlaicīgu profilaksi saņēma 36 (36,4%) pacienti, bet 2001.–2003. gadā – 25 (11,3%) pacienti. 2001.–2003. gadā 44,3% jeb 58 pacienti ar diagnozi akūts flegmonozs vai katarāls apendicīts saņēma AB ilgāk par 24 stundām, bet 2011.–2013. gadā – 55,8% jeb 29 pacienti. AB ievades laiks nebija norādīts 85,9% jeb 85 pacientiem 2011.–2013. gadā un 60,2% jeb 133 pacientiem 2001.–2003. gadā. 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. Četras profilaksē biežāk lietotās AB atspoguļotas 2.4. tabulā.

2.4. tabula

Ķirurģiskai profilaksei atsevišķi un kombinācijā četras biežāk 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)

2.4.2. Ķirurģiskai profilaksei biežāk lietoto antibiotiku devu analīze

Kopsavilkumā devas tika analizētas ampicilīnam, gentamicīnam.

Ampicilīns

2011.–2013. gadā ampicilīna devas bija pareizas 18/61 (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 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.

Gentamicīns

Devas bija par mazu 30/47 (63,8%) ordinācijās 2011.–2013. gadā un 82 (57,7%) ordinācijās 2001.–2003. gadā saskaņā ar ražotāju ieteikumiem. Saskaņā ar BNFC un Lexi ieteikumiem devas visos gadījumos bija par mazu.

2.4.3. Antibiotiku nekondicionāla lietošana

Lietošana neatbilstoši vecuma grupai paredzētai indikācijai

Kopsavilkumā AB nekondicionāla lietošana analizēta ampicilīnam un gentamicīnam.

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.

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.

2.5. Mezenādi: pacientu raksturojums un antibiotiku lietošanas analīze

2.5.1. Pacientu raksturojums un veiktās ārstēšanas analīze

Pacientu raksturojums pa vecuma grupām atspoguļots 2.5. tabulā.

2.5. tabula

Pacientu ar mezenāta 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		
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)

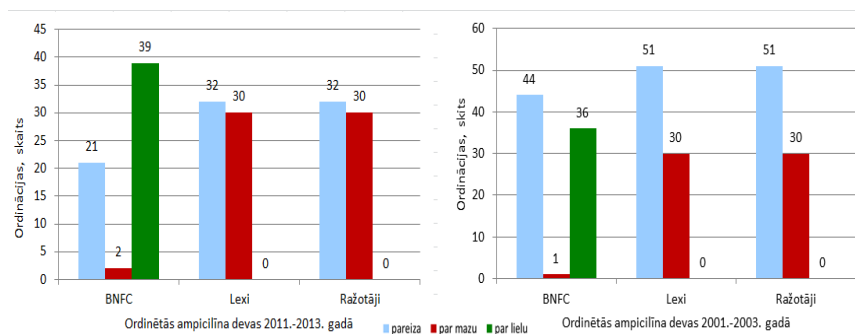
USG diagnozi apstiprināja 127 (70,2%) pacientiem 2011.–2013. gadā un 15 (3,8%) 2001.–2003. gadā, neapstiprināja 48 (26,5%) pacientiem 2011.–2013. gadā un 243 (60,9%) 2001.–2003. gadā, bet izmeklējums netika veikts 6 (3,3%) pacientiem 2011.–2013. gadā un 141 (35,3%) pacientiem 2001.–2003. gadā. 2011.–2013. 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. Biežāk lietotās AB bija ampicilīns – 61 (51,3%) ordinācijas 2011.–2013. gadā un 84 (44,5%) 2001.–2003. gadā un gentamicīns – 39 (32,2%) 2011.–2013. gadā un 73 (38,6%) 2001.–2003. gadā. Pamatojums AB lietošanai nebija norādīts 22 (30,6%) pacientu vēsturēs 2011.–2013. gadā un 79 (74,5%) vēsturēs 2001.–2003. gadā.

2.5.2. Mezadenīta ārstēšanā biežāk lietoto antibiotiku devu analīze

Ampicilīns

Devu atbilstība atspoguļota 2.9. attēlā. Devas bija pareizas 33,9% saskaņā ar BNFC un 51,6% ordināciju saskaņā ar Lexi un ražotāju ieteikumiem 2011.–2013. gadā un 54,3% saskaņā ar BNC un 63% saskaņā ar Lexi un ražotāju ieteikumiem 2001.–2003. gadā.

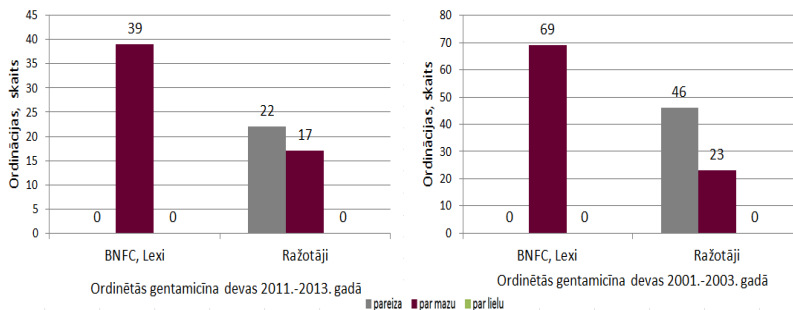


2.9. att. Ampicilīna devu atbilstība BNFC, Lexi un ražotāju ieteikumiem 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā

Devas visbiežāk bija nepareizas bērniem līdz 12 gadiem: 30 (81,1%) ordinācijās 2011.–2013. gadā un 30 (60,0%) 2001.–2003. gadā saskaņā ar Lexi un ražotāju ieteikumiem.

Gentamicīns

Devu atbilstība atspoguļota 2.10. attēlā. Pareizu devu nebija saskaņā ar BNFC un Lexi ieteikumiem ne 2011.–2013. gadā, ne 2001.–2003. gadā, bet saskaņā ar ražotāju ieteikumiem tās bija pareizas 56,4% 2011.–2013. gadā un 66,7% ordināciju 2001.–2003. gadā.



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

2.5.3. Antibiotiku nekondicionāla lietošana

Ražotāju ieteikumiem neatbilstošas devas

Ampicilīns

2011.–2013. gadā ražotāju ieteikumiem neatbilstošas devas bija ordinētas 30 (48,4%) gadījumos, bet 2001.–2003. gadā neatbilstošas devas bija 30 (37,0%) ordinācijās.

Gentamicīns

2011.–2013. gadā ražotāju ieteikumiem neatbilstošas devas bija ordinētas 17 (43,6%) reizes, 2001.–2003. gadā – 23 (33,3%) reizes.

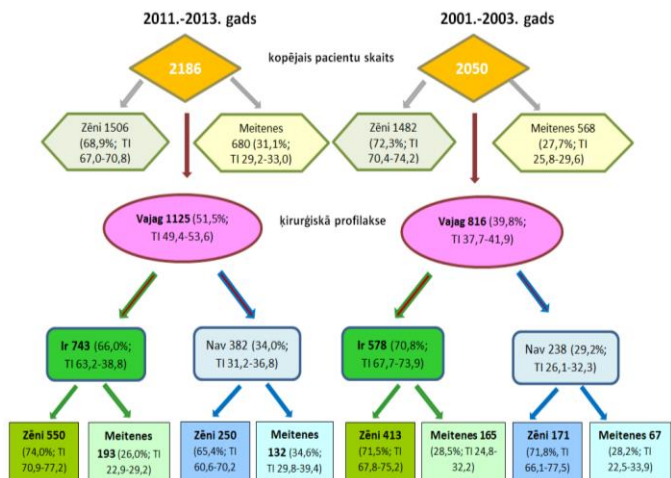
Ievades biežums

2011.–2013. gadā ražotāju ieteikumiem neatbilstošs ievades biežums ampicilīnam bija 15 (24,2%) reizes, bet 2001.–2003. gadā – 5 (6,0%) reizes. Gentamicīna ordinētais ievades biežums visiem pacientiem bija katras 12 stundas, kas ir saskaņā ar ražotāju (*Gentamicin KRKA*, 2011, *Gentamicin Sopharma*, 2014) ieteikumiem.

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

2.6.1. Pacientu, veikto operāciju raksturojums un ķirurģiskās profilakses analīze

Laika posmā no 2011. gada 1. janvāra līdz 2013. gada 31. decembrim slimnīcā stacionēto zēnu skaits bija vairāk nekā divas reizes lielāks nekā meiteņu. Līdzīga situācija novērota arī no 2001. gada 1. janvāra līdz 2003. gada 31. decembrim. Detalizēts pacientu raksturojums atspoguļots 2.11. attēlā.



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

2011.–2013. gadā AB saņēma 751 (34,4%; TI 32,4–36,4) pacients: 555 (73,9%; TI 70,8–77,0) zēni un 196 (26,1%; TI 23,0–29,2) meitenes, bet 2001.–2003. gadā – 654 (31,9%; TI 29,9–33,9) pacienti: 472 (72,2%; TI 68,8–75,6) zēni un 182 (27,8%; TI 24,4–31,2) meitenes. Gan 2011.–2013. gadā, gan 2001.–2003. gadā lielākais veikto procedūru skaits bija repozīcijas un imobilizācijas bez fiksējošo materiālu ievietošanas (2.6. tabula).

2.6. tabula

Operāciju raksturojums 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. 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 – 347 (46,7%), bet 2001.–2003. gadā – vecumā no 12–18 gadiem – 293 (50,7%) pacienti. 2011.–2013. gadā bija lielāks pacientu skaits nekā 2001.–2003. gadā, kuri nesaņēma ķirurģisko profilaksi, lai gan tā būtu bijusi nepieciešama: attiecīgi 382 (34,0%) un 238 (29,2%) pacienti, atšķirība bija statistiski ticama (Hī kvadrāta tests, $p < 0,05$). Informācija par ķirurģisko profilaksi atspoguļota 2.7. tabulā.

Ķirurģiskā profilakse 2011.–2013. gadā un 2001.–2003. gadā

Gads	2011.–2013.	2001.–2003.
Informācija par profilaksi (ordināciju skaits)	N (%)	N (%)
Par vēlu	146 (19,6)	30 (5,2)
Par ātru	184 (24,7)	9 (1,5)
Laikā	370 (49,7)	10 (1,7)
Nav zināms skaidrs laiks	44 (5,9)	532 (91,2)
1 deva	546 (73,4)	196 (33,7)
Vairākas devas 24 h laikā	153 (20,6)	326 (56,1)
> 24 h	41 (5,5)	52 (9,0)
Nav precīzi zināms, cik ilgi saņem	4 (0,5)	7 (1,2)

2.6.2. Ķirurģiskai profilaksei biežāk lietoto antibiotiku devu analīze

2011.–2013. gadā profilaksei lietotas 6 AB, bet 2001.–2003. gadā – 4 AB. Biežāk lietotās AB atspoguļotas 2.8. tabulā. 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.

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

Gads	2011.–2013.		2001.–2003.	
Nosaukums	N (744)	%	N (581)	%
Cefazolīns	377	50,7	139	23,9
Cefuroksīms	155	20,8	432	74,4
Ceftriaksons	209	28,2	0	0

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. Devas bija biežāk nepareizas bērniem līdz 12 gadiem: 152 (80,4%) gadījumos saskaņā ar slimnīcas Rekomendācijām 2011.–2013. gadā un 23 (88,4%) gadījumos 2001.–2003. gadā.

Cefuroksīma devu analīze

2011.–2013. gadā cefuroksīma devas nebija pareizas 121 (81,2%) ordinācijā saskaņā ar BNFC un Lexi ieteikumiem un 45 (30,2%) gadījumos saskaņā ar ražotāju ieteikumiem bet 2001.–2003. gadā 124 (35,6%) ordinācijās saskaņā ar BNFC un Lexi ieteikumiem un 92 (26,4%) ordinācijās saskaņā ar ražotāju ieteikumiem. 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, $p = 0,588$).

Ceftriaksona devu analīze

2011.–2013. gadā pareizas devas visvairāk ordinētas saskaņā ar ražotāju ieteikumiem: 160 (78,4%) ordinācijas, bet vismazāk – saskaņā ar BNFC ieteikumiem: 88 (43,1%) ordinācijas.

2.6.3. Antibiotiku nekondicionāla lietošana

Lietošana neatbilstoši vecuma grupai paredzētai indikācijai

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

Ražotāju ieteikumiem neatbilstoši ordinētas devas

Neatbilstoši ražotāju ieteikumiem AB devas ordinēja 210 (28,2%) reizes 2011.–2013. gadā un 123 (21,2%) reizes 2001.–2003. gadā.

3. DISKUSIJA

3.1. Prevalences pētījumu metodes izmantošana antibiotiku patēriņa pētījumos

Latvijā ir veikti 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 nianses 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 (2.1. 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. Šobrīd nav iespējams pilnīgi precīzi pateikt iemeslus biežajai 3. paaudzes cefalosporīnu lietošanai, jo ar PPP nav iespējams iegūt šādu informāciju. BKUS rezultāti bija līdzīgi ar pārējās Latvijas slimnīcās konstatētiem rezultātiem, kur 3. paaudzes cefalosporīni ir starp biežāk lietotām AB, un tie ir nomainījuši 1. paaudzes cefalosporīnus (*Dimiņa, 2013, Dimiņa et al., 2009*). 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 – biežāk lietotā AB grupa (101 ordinācija; 50,8%). Te gan ir jāņem vērā, ka 66,7% no visiem AB saņemšiem pacientiem PPP veidoja BKUS pacienti.

AB ievades veids arī pieder pie AB lietošanas kvalitātes indikatoriem. BKUS bija liels parenterāli ievadīto AB skaits (2.3. attēls). BKUS līdz šim nav pievērsta pietiekami liela uzmanība pārejai no intravenozo AB lietošanas uz perorālo lietošanu – tā ir bijusi katra ārsta izvēle. Lielais intravenozi lietoto AB skaits norāda uz to, ka BKUS AB lietošanas pamatotība ne vienmēr tiek izvērtēta pēc 48–72 stundām (*Public Health England*, 2015).

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 ir neprasa būtiskus finanšu ieguldījumus, lai to varētu pielietot slimnīcā, un ir diezgan vienkārša, kas ir 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).

3.2. 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. BKUS ir palielinājies cefalosporīnu grupas AB un jo īpaši 3. paaudzes cefalosporīnu patēriņš (2.5. attēls). 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 – gan DDD/100 GD (2.5. attēls), gan DDD/100 pacientiem. Tajā pat laikā ārstēto pacientu un gultu dienu skaits 3. ceturksnī bija vismazākais, salīdzinot ar pārējiem 2013. gada ceturkšņiem, kur otrs mazākais pacientu un gultu dienu skaits bija 4. ceturksnī – attiecīgi 4976 un 28009. Šādus rezultātus nevar skaidrot arī ar atsevišķu nodaļu virsmāsu ieradumu, veidot zāļu uzkrājumus, vai nodaļu profilu izmaiņām, kas ir notikušas dažādos ceturkšņos jo īpaši 2011. gadā un 2012. gadā.

Izvērtējot kopējo AB patēriņu slimnīcā pēc 90%DU metodes, tika iegūti 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 (2.7. attēls), tad *Porta et al.* pētījumā amoksicilīns nebija starp šīm piecām biežāk lietotām AB, izvērtējot pētījumā iekļauto četru slimnīcu vidējos rezultātus.

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 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 izlieto 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). AB patēriņa analīzi pa slimnīcas struktūrvienībām apgrūtināja tas, ka laikā 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.

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. 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.

3.3. Ķirurģiskā profilakse

AB lietošana ķirurģiskai profilaksei ir nozīmīgs kvalitātes indikators, kas norāda, cik korekti AB tiek lietotas slimnīcā. Visus ECDC (2013) piedāvātos kvalitātes indikatorus pacientu ar akūta apendicīta un augšējo 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

Visos BKUS veiktajos PPP bija ļoti neliels AB profilaksi saņemošo pacientu skaits, kas 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 ķirurģiskās profilakses kvalitāti Bērnu ķirurģijas klīnikā, balstoties tikai uz PPP rezultātiem.

Ķirurģiskā profilakse pacientiem ar akūtu apendicītu

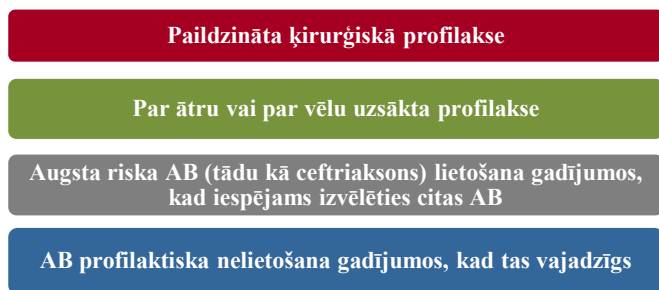
Salīdzinot 2001.–2003. gada un 2011.–2013. gada datus, joprojām ir liels nesavlaicīgi veiktās profilakses gadījumu skaits 2011.–2013. gadā – 88,7% jeb 196 pacienti 2001.–2003. gadā un 63,6% jeb 63 pacienti 2011.–2013. gadā. Salīdzinot ķirurģiskās profilakses ilgumu, situācija ir pat pasliktinājusies, jo 2011.–2013. gadā lielāks pacientu skaits ar diagnozi akūts flegmonozs vai katarāls apendicīts saņēma AB ilgāk par 24 stundām nekā 2001.–2003. gadā. Šo pacientu medicīniskajā dokumentācijā nebija minēts apstiprinājums tam, ka būtu nepieciešams turpināt AB lietošanu. Situācija nav arī uzlabojusies ar AB ievades laika norādīšanu – arī te procentuāli bija lielāks to pacientu skaits, kam AB ievades laiks nebija norādīts 2011.–2013. gadā nekā 2001.–2003. gadā. 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 arī tāpēc, ka rutīnveidā izmantotās diagnostikas metodes neļauj pirms operācijas viennozīmīgi noteikt, vai pacientam būs vai nebūs destruktīvs apendicīts. 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 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

2011.–2013. gadā, salīdzinot ar 2001.–2003. gadu, palielinājies to operāciju skaits, kad profilaktiski saņemta 1 AB deva (2.7. tabula). Pozitīvi vērtējams tas, ka 2011.–2013. gadā ir samazinājusies ceftriaksona, kā arī cefuroksīma lietošana profilaksē, bet pieaudzis cefazolīna patēriņš (2.8. tabula). 2001.–2003. gadā ceftriaksonu nelietoja profilaksei. Izmaiņas nevar izskaidrot ar promocijas darbā izmantoto kvantitatīvo metožu palīdzību, jo ir nepieciešams kvalitatīvs pētījums, lai noskaidrotu notikušās 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. 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*, 2005, *SAAGAR*, 2014, *SCHTA*, 2010, *SFAR et al.*, 2011). BKUS traumatologu un ortopēdu vidū nav vienprātības, kādos gadījumos profilakse ir nepieciešama, kādos nē. 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. Pētījumā, kurā tika analizēts, vai ķirurgi ievēro AB lietošanas rekomendācijas (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. Kā iemesli vadlīniju neievērošanai minēti nezināšana par vadlīniju esamību, nepiekrīšana 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. Kopējās novērotās problēmas BKUS Bērnu ķirurģijas klīnikas pacientiem ir līdzīgas kā citur literatūrā aprakstītās (Amadeo *et al.*, 2010, Kesler *et al.*, 1982, Rangel *et al.*, 2011, Voit *et al.*, 2005) (3.1. attēls).



3.1. att. **Ķirurģiskās profilakses problēmas BKUS Bērnu ķirurģijas klīnikā**

3.4. Pacientu ārstēšana akūta apendicīta gadījumā

2011.–2013. gadā to pacientu procentuālais īpatsvars, kas saņēma AB ilgāk par 24 stundām, bija lielāks nekā 2001.–2003. gadā – 80,2% (150) un 66,3% (183 pacienti) flegmonoza vai katarāla apendicīta gadījumā. 2008. gadā veiktajā sistemātiskajā pārskatā par AB profilaktisku lietošanu nekomplīcēta

(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. 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 jaucējfaktoru, to pacientu skaits, kas nekomplicēta apendicīta gadījumā ilgstoši saņēma AB, bija liels.

3.5. Pacientu ārstēšana akūta mezadenīta gadījumā

2011.–2013. gadā, salīdzinot ar 2001.–2003. gadu, ir palielinājies to pacientu skaits, kuriem diagnoze apstiprināta arī ar USG. Iespējams, to varētu skaidrot ar USG izmeklējumu veikšanas tehnikas pilnveidošanu, kā arī biežāku USG veikšanu tajos gadījumos, kad ārstam ir bijušas aizdomas par mezadenītu. Pamatojums AB lietošanai nebija norādīts lielākam pacientu skaitam 2001.–2003. gadā, salīdzinot ar 2011.–2013. gadu (74,0% un 30,6%), kas apstiprina gan apendicītu, gan lūzumu analīzē konstatēto, ka ārstam ne vienmēr ir bijuši pārliecinoši argumenti AB lietošanai, un 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 – 39,8% (72 pacienti), attiecīgi 2001.–2003. gadā – 26,6% (106 pacienti). Tā kā dati ir vākti retrospektīvi, tad nav iespējams precīzi pateikt, ar ko skaidrojams šāds procentuāli lielāks AB patēriņš 2011.–2013. gadā.

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. Pie trūkumiem pieskaitāma sevišķa jūtība pret atlasē sistēmātisko kļūdu, piemēram, izmaiņas diagnostiskajos kritērijos laika gaitā (piemēram, mezadenītu diagnosticēšanā) un iespējama nepilnīga informācija pacientu medicīniskajā dokumentācijā, uz ko norāda, piemēram, liels gadījumu skaits (91,6%) pacientiem ar augšējo un apakšējo ekstremitāšu lūzumiem 2001.–2003. gadā, kad nebija precīzi norādīts, cik pacientam ir ievadītas AB.

Vēsturiska kontroles grupa un vēsturiskā izpratne par apendicītu

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.

3.6. 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 $\frac{1}{4}$ daļa no pieaugušo devas, bērniem no 2 līdz 10 gadu vecumam jālieto $\frac{1}{2}$ 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) (3.1. tabula).

3.1. 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
	> 12 gadiem	IV, IM	500 mg–3 g katras 6 stundas; maksimālā deva 14 g/dienā
Micromedex 2.0	< 40 kg	IV, IM	50 mg/kg/dienā, dalot katras 6–8 stundas (zarnu trakta infekcijas)
Micromedex 2.0	≥ 40 kg	IV, IM	500 mg katras 6–8 stundas (zarnu trakta infekcijas)
Pan–Ampicillin (2010)	bērni		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

Devas dalījums $\frac{1}{4}$ un $\frac{1}{2}$ 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 pēc ķermeņa svara, Lexi ir dalījums pēc gadiem. *Pamecil* zāļu aprakstā – visiem vienots devas aprēķina princips, *Pan–Ampicillin* – divas

grupas: jaundzimušie un zīdaiņi un bērni, bet nekas nav teikts par pusaudžiem. Līdzīgas problēmas vērojamas arī citu AB, piemēram, ceftriaksona ražotāju zāļu aprakstos. 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 (Takemoto, 2011) vai vecāki par 15 dienām (Ceftriaxone–BCPP, 2015), no 1 mēneša (Rocephin, 2015)), ievades biežums (vienu vai divas reizes dienā), ķirurģiskās profilakses deva bērniem no 12 gadiem.

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 formulāru kā BNFC, Lexi u.c. pieejamība ir atkarīga no konkrētā speciālista iespējām attiecīgo literatūru iegādāties.

3.7. Antibiotiku ordinēšanas problēmas Bērnu ķirurģijas klīnikas pacientiem

Nepareizi ordinētās zāļu devas ir vienas no biežākiem medikamentozās terapijas kļūdu veidiem (Stultz *et al.*, 2015, Wong *et al.*, 2004). BKUS pētījuma rezultāti liecina, ka Bērnu ķirurģijas klīnikā AB devas biežāk tika nepareizi ordinētas bērniem līdz 12 gadiem. 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. 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. Vēl viena problēma, saistībā ar pareizu devu ordinēšanu, ir pacienti ar lieko svaru, jo ir maz pētījumu par zāļu lietošanu ne tikai bērniem, bet arī pieaugušajiem, kā arī zāļu aprakstos, reti kad ir minēts, kā rīkoties, ja ir pacients (pieaugušais vai bērns) ar lieko svaru. BKUS pētījumā zāļu (gentamicīna) devas pārrēķins tika veikts vienam pacientam ar lieko svaru. No diviem Latvijā pieejamiem medikamentiem tikai vienā (*Gentamicin Sopharma*, 2014) bija minēts, kā rīkoties šādā gadījumā.

3.8. 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 ampilīnam, 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. *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 deva bija 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 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 ir 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. Metronidazola lietošana ķirurģiskai profilaksei bija minēta gan *Metronidazole B. Braun*, gan *Metronidazole Fresenius* (2014) zāļu aprakstos.

BKUS Bērnu ķirurģijas klīnikā nekondicionāla zāļu lietošana bija biežāk 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 ordinētas 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 (vīrusu, bakteriālas) mezadenīts pacientiem bijis, kā arī ne vienmēr bija norādīts leukocītu skaits un CRO rezultāti. Pētījuma rezultāti BKUS Bērnu ķirurģijas klīnikā pierādīja, ka situācija ar nekondicionālu zāļu 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 nekondicionālu zāļu lietošanu. Šāda 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 šādu zāļu 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 (pacienti 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 pediatriiskā 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.

LITERATŪRAS SARAKSTS

1. 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.
2. 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 Chemoter*. 2010 Oct;65(10):2247–2252.
3. 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.
4. 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.
5. 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 Chemoter*. 2010 Dec;65(12):2685–2691.
6. Antimikrobiālās rezistences ierobežošanas komisija (ARIK). Nacionālais plāns par antimikrobiālās rezistences ierobežošanu un piesardzīgu antimikrobiālo līdzekļu lietošanu Latvijā 2015.–2018. gadam. 2015.
7. 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.].
8. 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.
9. British National Formulary for Children 2013-2014. Pharmaceutical Press; Revised edition. 12 July 2013, 880 p. ISBN 978-0857110879.
10. 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.].
11. 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.].
12. 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.].
13. 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.].
14. 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.].

15. 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.].
16. 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.
17. Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed pre-scribing 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.
18. Darouiche RO. Treatment of infections associated with surgical implants. *N Engl J Med.* 2004;350:1422.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Dimiņa E. Antibakteriālo līdzekļu patēriņš un tā izmaiņas Latvijas slimnīcās. Disertācija. LU, 2013.
23. 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.
24. Doherty C, Mc Donnell C. Tenfold medication errors: 5 years' experience at a university-affiliated pediatric hospital. *Pediatrics.* 2012 May;129(5):916-924.
25. 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.].
26. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Systematic review and evidence-based guidance on perioperative antibiotic prophylaxis. Stockholm: ECDC; 2013. Pieejams: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Perioperative%20antibiotic%20prophylaxis%20-%20June%202013.pdf> [skatīts 05.07.14.].
27. 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.].
28. 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.].
29. 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_Re

- gulation/Assessment_Reports/Article_45_work-sharing/Gentamicin_Art.45_PdAR_Update.pdf [skafīts 13.02.15].
30. Gerber JS, Newland JG, Coffin SE, et al Variability in Antibiotic Use at Children's Hospitals. *Pediatric*, 2010;126(6):1067–1073.
 31. Gosselin AR, Roberts I, Gillespie WJ. Antibiotics for preventing infection in open limb fractures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD003764.
 32. 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.
 33. 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> [skafīts 30.11.14.].
 34. 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.
 35. Hopkins ABX Guide. Surgical prophylaxis. 2010. Pieejams: http://hopkins-abxguide.org/diagnosis/surgical_infections/surgical_prophylaxis.html?contentInstanceId=255354 [skafīts 12.06.13.].
 36. Hsu B, Brazelton T. Off-label medication use in an academic hospital pediatric critical care unit. *Wis Med J* 2009;108(7): 343–348.
 37. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Antibiotic Prophylaxis in Orthopedic Surgery, 2005. Pieejams: <https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/UsageOptimal/Guides-serieII/CdM-Antibio2-OrthopedicSurgery-en.pdf> [skafīts 14.03.13].
 38. 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.
 39. Kesler RW, Guhlow LJ, Saulsbury FT. Prophylactic antibiotics in pediatric surgery. *Pediatrics*. 1982 January;69(1):1–3.
 40. 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.
 41. 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.
 42. Mayo clinic. Mesenteric lymphadenitis: Treatments and drugs. 2013. Pieejams: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/mesenteric-lymphadenitis/basics/treatment/con-20029694> [skafīts 11.05.14.].
 43. McLoughlin A, O'Morain C. Effectiveness of anti-infectives. *Chemotherapy*. 2005;51:243–246.
 44. Metronidazole B. Braun 5 mg/ml šķīdums infūzijām. Zāļu apraksts. Saskaņots ZVA 06.03.2014. Pieejams: <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/> [skafīts 12.01.15.].
 45. Metronidazole Fresenius 0,5% šķīdums infūzijām. Zāļu apraksts. Saskaņots ZVA 23.10.2014. Pieejams: <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/> [skafīts 12.01.15.].
 46. 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.].
47. 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.
 48. 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.
 49. National institute for Health and Clinical 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.].
 50. 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.
 51. Ng RS, Chong CP. Surgeons' adherence to guidelines for surgical antimicrobial prophylaxis – a review. *Australas Med J*. 2012;5(10):534–540.
 52. 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.
 53. 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.].
 54. 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.].
 55. 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.].
 56. Paterson DL. The role of antimicrobial management programs in optimizing antibiotic prescribing within hospitals. *Clin Infect Dis*. 2006 Jan 15;42(2):90–95.
 57. 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.
 58. 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.
 59. 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.].
 60. 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.

61. 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.
62. 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.].
63. 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.].
64. 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.].
65. 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.
66. 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].
67. 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.].
68. Stultz JS, Porter K, Nahata MC. Prescription order risk factors for pediatric dosing alerts. *Int J Med Inform*. 2015 Feb;84(2):134–140.
69. Swedish Council on Health Technology Assessment (SCHTA). Antibiotic Prophylaxis for Surgical Procedures: Systematic Review, 2010. ISBN: 978-91-85413-36-2.
70. Taketomo CK. Pediatric & Neonatal Dosage Handbook. Lexi-Comp; 18 edition. 2011, 1902 p. ISBN: 978-1591952978.
71. Teibe U. Bioloģiskā statistika. Rīga : LU Akadēmiskais apgāds, 2007. 156 lpp. ISBN: 9984802574.
72. 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.
73. Tönz M, Schmid P, Kaiser G. Antibiotic Prophylaxis for Appendectomy in Children: Critical Appraisal. *World J Surg*. 2000 Aug;24(8):995–998.
74. 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):e242–253.
75. Voit SB, Todd JK, Nelson B, et al. Electronic surveillance system for monitoring surgical antimicrobial prophylaxis. *Pediatrics*. 2005 Dec;116(6):1317–1322.
76. Vons C, Barry C, Maitre S, et al. Amoxicillin plus clavulanic acid versus appendicectomy for treatment of acute uncomplicated appendicitis: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011 May 7; 377(9777):1573–1579.
77. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHOC). Pieejams: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [skatīts 12.02.14.].

78. 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.].
79. Wong IC, Wong LY, Cranswick NE. Minimising medication errors in children. *Arch Dis Child*. 2009 Feb;94(2):161–164.
80. 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.
81. 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.
82. Zavadska D un BKUS Racionālas antimikrobās terapijas uzraudzības komiteja. Rekomendācijas antibakteriālo līdzekļu lietošanai ķirurģiskajā profilaksē [BKUS rekomendācijas]. 2013.
83. 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.
84. 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.

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., **Sviestīna 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. **Sviestīna 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. **Sviestīna I.** Correct use of antibiotics. 3rd Baltic Pediatric congress, Rīga, Latvija, 19.–21.08.15. Mutiska prezentācija.
3. **Sviestīna 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. **Sviestīna 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 Latvija. 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/espid2013/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., Zavadzka 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>).