

Zane Līkopa

ORCID 0000-0002-7048-9783

Antibakteriālās terapijas izrakstīšanas
paradumi bērniem ar akūtām infekcijām
primārā aprūpē Latvijā un multifaktoriālu
intervenču ietekme uz antibakteriālās
terapijas nozīmēšanu

Promocijas darbs – disertācija – zinātnes doktora grāda
“zinātnes doktors (Ph. D.)” iegūšanai

Nozaru grupa – medicīnas un veselības zinātnes

Nozare – klīniskā medicīna

Apakšnozare – pediatrija

Promocijas darba vadītāja:

Dr. med. profesore **Jana Pavāre**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Zinātniskās konsultantes:

Dr. med. asociētā profesore **Anda Ķīvīte-Urtāne**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr.med. asociētā profesore **Ieva Strēle**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Rīga, 2026

Anotācija

Antimikrobiālā rezistence ir viens no nozīmīgākajiem saslimstības un mirstības cēloņiem visā pasaulē, ieskaitot arī bērnu populāciju. Galvenais tās iemesls ir pārmērīga un neatbilstoša antibakteriālās terapijas (AB) lietošana. Bērnu populācijā biežākais iemesls AB ordinēšanai ir augšējo un dziļo elpceļu infekcijas, kas visbiežāk ir pašlimitējošas vīrusu etioloģijas saslimšanas. Tomēr līdz pat 80 % gadījumu šo infekciju ārstēšanā tiek lietota AB, kurai šajā gadījumā nav pamatojuma.

Nepamatotas AB ordinēšanas cēloņi ir daudzveidīgi. Būtiskākās problēmas saistītas ar grūtībām diferencēt vīrusu un bakteriālu etioloģiju, balstoties vien uz klīniskām pazīmēm, kā arī ar bažām par smagu bakteriālu infekciju neatpazīšanu. Situāciju pasliktina ārstu pārslodze, īss konsultāciju laiks un arī pacientu vai viņu vecāku uzstājība, vēloties saņemt AB.

Lai mazinātu AB ordinēšanu, nepieciešams uzlabot akūtu saslimšanu diagnostiku un ārstu zināšanas par piesardzīgu AB lietošanu.

Pētījuma mērķis ir izpētīt AB un diagnostisko izmeklējumu lietošanas paradumus bērniem ar akūtām infekcijām primārā aprūpē Latvijā un noskaidrot multifaktoriālās intervences (ģimenes ārstu izglītošanas un C reaktīvā olbaltuma testa pacienta aprūpes vietā (CRO POCT) pieejamības) un izglītojošās intervences ilgtermiņa ietekmi uz paradumu maiņu. Līdz šim Latvijā ir maz pētīti AB izrakstīšanas un diagnostikas paradumi bērnu populācijā, kā arī nav veikti uz izglītību un diagnostiku vērsti intervenču pētījumi, kuru mērķis būtu mazināt AB lietošanu primārā aprūpē bērniem.

Tika veikts randomizēts kontrolēts intervences pētījums, kura laikā 80 ģimenes ārsti no dažādiem Latvijas reģioniem fiksēja datus par bērnu vecuma pacientiem ar akūtām saslimšanām, kuri apmeklēja ārstu klātienē vizītē. Pētījums sastāvēja no diviem posmiem, kuru laikā ģimenes ārsti tika nejaušināti sadalīti divās grupās. Pētījuma pirmā posmā viena ārstu grupa saņēma kombinētu intervenci – ģimenes ārsti piedalījās izglītojošā seminārā un saņēma CRO POCT lietošanai praksē, bet otra ārstu grupa turpināja līdzšinējo praksi bez intervencēm un veidoja kontroles grupu. Pēc 3 mēnešiem notika grupu maiņa – ģimenes ārsti no kontroles grupas otrā posmā saņēma līdzvērtīgu kombinētu intervenci, savukārt otra grupa turpināja ikdienas praksi bez CRO POCT pieejamības. Tā kā pēdējā minētā grupa iepriekš bija saņēmusi izglītojošu intervenci, tika izvērtēts saņemtās izglītības ilgtermiņa efekts.

Pētījumā tika iekļauti 3317 pacienti ar mediāno vecumu 4,0 gadi. Lielākā daļa pacientu (95,6 %) vērsās pie ārsta saistībā ar akūtām elpceļu infekcijām, visbiežāk – akūtām augšējo elpceļu saslimšanām. AB tika ordinēta 29,3 % pacientu, un aptuveni trešdaļā gadījumu tika izvēlēti plaša darbības spektra AB. Nereti terapija tika uzsākta jau pirmajās slimības dienās vai potenciāli pašlimitējošu infekciju gadījumos.

Zemākais AB ordinēšanas biežums tika novērots izglītojošās intervences grupā. Abās intervenču grupās bija tendence biežāk izmantot atliktās receptes, salīdzinot ar kontroles grupu. Tomēr kopumā kombinētās un izglītojošās intervences ietekme uz AB ordinēšanas biežumu nebija statistiski nozīmīga.

Lēmums par AB ordinēšanu pārsvarā tiek balstīts uz klīniskām pazīmēm, nevis objektīviem izmeklējumu rezultātiem, ja tos nav iespējas veikt vizītes laikā. CRO POCT pieejamība būtiski veicināja diagnostisko izmeklējumu izmantošanu bērniem ar akūtām infekcijām. Abās intervenču grupās samazinājās to pacientu skaits, kuriem AB ordinēta pie zemām CRO vērtībām (< 20 mg/L), kas reti saistāmas ar smagām bakteriālām infekcijām.

Lai arī tika novērots kopumā zems AB ordinēšanas līmenis, tomēr joprojām ir nepieciešami uzlabojumi. POCT testu integrēšanai kopā ar klīnisko novērtējumu ir potenciāls uzlabot diagnostisko procesu un mazināt AB nepamatotu lietošanu, tomēr ar CRO POCT pieejamību vien ir nepietiekami. Nepieciešams turpināt pētījumus, lai izstrādātu vienotus testa interpretācijas kritērijus un indikācijas. Lai arī ārstu izglītošana ir būtiska piesardzīgas AB lietošanas veicināšanā, vienreizēja pasīva tipa izglītošana nedod pietiekamu efektu un, iespējams, būtu papildināma ar interaktīviem semināriem, individuāliem ieteikumiem prakses uzlabošanai vai pacientu izglītošanu, lai palielinātu tās efektivitāti.

Atslēgvārdi: akūta infekcija, antibakteriālā terapija, bērni, primārā aprūpe, ārstu izglītošana, CRO POCT

Abstract

Prescribing Antibiotics for Children with Acute Infections in Latvian Primary Care and Effects of Multifactorial Intervention

Antimicrobial resistance is one of the most significant causes of morbidity and mortality worldwide, including in the paediatric population. Its primary cause is the excessive and inappropriate use of antibacterial agents. In children, the most common reason for prescribing antibacterial therapy is upper and lower respiratory tract infections, which are most often self-limiting viral illnesses. However, up to 80 % of these infections are treated with antibacterial therapy, although antibiotic treatment is generally not beneficial.

The factors underlying extensive antibiotic prescribing are complex and multifactorial. The most significant problems are related to difficulties in differentiating viral and bacterial etiology based solely on clinical signs, as well as concerns about missing severe bacterial infections. The situation is worsened by physician workload, restricted consultation times, and parental or patient pressure to obtain antibacterial therapy.

To reduce the prescription of antibacterial therapy, it is necessary to improve the diagnosis of acute illnesses and enhance physicians' knowledge about prudent antibiotic use.

The aim of the study was to investigate antibiotic prescribing habits and the use of diagnostic tests in children with acute infections in primary care in Latvia, and to evaluate the effect of multifactorial interventions (general practitioner education training and access to the use of C-reactive protein point-of-care testing (CRP POCT), as well as the long-term impact of the educational intervention on prescribing practices. Until now, there has been limited research on antibacterial prescribing and diagnostic practices in the paediatric population in Latvia, and no intervention studies focusing on education and diagnostic strategies to decrease antibiotic use in primary care for children have been carried out.

A randomized controlled intervention study was carried out, during which 80 general practitioners from different regions of Latvia recorded data on paediatric patients with acute illnesses who attended in-person consultations. The study consisted of two phases, during which general practitioners were randomly divided into two groups. In the first phase, one group received a combined intervention – participation in an educational seminar and the introduction of CRP POCT into practice – while the other group continued routine practice without interventions and served as the control group. After three months, the groups were switched: the control group then received an equivalent combined intervention, while the other group continued routine practice without access to CRP POCT. Since the latter group had previously received the educational intervention, the long-term effect of education was assessed.

A total of 3317 patients with a median age of 4.0 years were included in the study. The majority of patients (95.6 %) presented with acute respiratory tract infections, most frequently acute upper respiratory tract infections. Antibacterial therapy was prescribed to 29.3 % of patients, and in approximately one-third of cases broad-spectrum antibacterial agents were chosen. Therapy was often initiated within the first days of illness or for potentially self-limiting infections.

The lowest frequency of antibacterial prescribing was observed in the long-term education group. In both intervention groups, there was a tendency to use delayed prescriptions more frequently compared to the control group. However, overall, the effect of combined and educational interventions on the frequency of antibacterial prescribing was not statistically significant.

Decisions regarding the prescription of antibacterial therapy were predominantly based on clinical signs rather than objective test results when such tests were unavailable during the consultation. The availability of CRP POCT substantially increased the use of diagnostic testing in children with acute infections. In both intervention groups, the number of patients prescribed antibacterial therapy at low CRP values (<20 mg/L), which are rarely associated with severe bacterial infections, decreased.

Although overall rates of antibacterial prescribing were relatively low, further improvements are necessary. The integration of POCT with clinical assessment has the potential to improve the diagnostic process and reduce inappropriate use of antibacterial therapy; however, the availability of CRP POCT alone is insufficient. Further research is required to develop standardized criteria for test interpretation and indications. While general practitioner education is essential in promoting prudent antibiotic use, a single passive educational session is insufficient and may need to be supplemented with interactive seminars, individualized practice improvement recommendations, or patient education to enhance its effectiveness.

Keywords: acute infection, antibacterial treatment, children, primary care, physician education, CRO POCT

Satura rādītājs

Anotācija	3
Abstract	5
Darbā izmantotie saīsinājumi	9
Ievads	10
Darba mērķis.....	11
Darba uzdevumi.....	11
Darba hipotēze.....	11
Darba novitāte.....	12
Personīgais ieguldījums.....	12
1. Literatūras apskats.....	13
1.1. Antibakteriālās terapijas lietošanas paradumi primārā aprūpē	13
1.2. Faktori, kas veicina nepamatotas antibakteriālās terapijas lietošanu	15
1.3. Intervences piesardzīgas un pamatotas antibiotiku lietošanas prakses veicināšanai	16
1.3.1. Intervences, kas vērstas uz atbildīgu antibiotiku lietošanu, to perspektīva primārā aprūpē	17
1.3.2. Intervences, kas vērstas uz atbildīga diagnostiskā procesa vadīšanu, to perspektīva primārā aprūpē	21
1.4. Ar šo pētījumu saistītā iekaisuma marķiera C reaktīvā olbaltuma izpēte	23
1.5. C reaktīvā olbaltuma tests pacienta aprūpes vietā	24
1.5.1. CRO POCT lietošana bērnu vecuma pacientiem primārā aprūpē	25
1.5.2. CRO POCT rezultātu interpretācija.....	27
1.5.3. CRO POCT testa izmantošanas biežums un indikācijas	32
2. Materiāli un metodes	34
2.1. Pētījuma laiks un norises vieta.....	34
2.2. Pētījuma uzbūve un norise	34
2.3. Pētījuma dalībnieku (ģimenes ārstu) iekļaušana pētījumā.....	35
2.4. Pacientu iekļaušana pētījumā	38
2.5. Pētījuma intervences	39
2.5.1. CRO POCT pieejamība ģimenes ārstu praksē.....	40
2.5.2. Ģimenes ārstu izglītojošā intervence	40
2.6. Datu dokumentācija	40
2.7. Pētījuma ētiskie aspekti.....	41
2.8. Datu statistiskā apstrāde.....	41
3. Rezultāti.....	43
3.1. Vispārējs pētījuma dalībnieku (ģimenes ārstu) demogrāfiskais raksturojums un ārsta praksi raksturojums	43
3.1.1. Pētījumā iekļauto ģimenes ārstu diagnostisko izmeklējumu pieejamība	43
3.1.2. Pētījumā iekļauto ģimenes ārstu salīdzinājums pētījuma grupās	43
3.2. Vispārējs pētījumā iekļauto pacientu demogrāfiskais un klīniskais raksturojums	44
3.2.1. Pētījumā iekļauto pacientu demogrāfisko un klīnisko parametru salīdzinājums pētījuma grupās.....	46
3.3. Antibakteriālās terapijas ordinēšana pētījuma populācijā, tās raksturojums	47
3.3.1. Atliktās un tūlītējās antibakteriālās terapijas ordinēšanas biežums dažādu infekciju lokalizāciju gadījumos	48
3.3.2. Atliktās un tūlītējās antibakteriālās terapijas ordinēšanas biežums atkarībā no sūdzību dienu skaita.....	49

3.3.3. Šaura un plaša darbības spektra antibakteriālās terapijas izvēle dažādu infekciju lokalizāciju gadījumos	50
3.4. Ārstu un pacientu faktoru saistība ar antibakteriālās terapijas ordinēšanu	51
3.5. Pētījuma intervenču ietekme uz antibakteriālās terapijas ordinēšanas paradumiem.....	55
3.5.1. Antibakteriālās terapijas ordinēšana pētījuma grupās	55
3.5.2. Atlikto recepšu proporcija pētījuma grupās.....	56
3.5.3. Plaša darbības spektra antibakteriālo līdzekļu izrakstīšanas atšķirības pētījuma grupās	57
3.6. Diagnostisko izmeklējumu lietošanas paradumu raksturojums pirms antibakteriālās terapijas ordinēšanas un intervenču ietekme uz paradumu maiņu	59
3.7. Antibakteriālās terapijas ordinēšana atkarībā no diagnostisko izmeklējumu veikšanas.....	66
3.8. CRO līmeņa noteikšana un interpretācija pirms antibakteriālās terapijas ordinēšanas.....	66
4. Diskusija.....	70
4.1. Antibakteriālās terapijas lietošanas paradumi bērniem ar akūtām infekcijām.....	70
4.2. Multifaktoriālas intervences (ģimenes ārstu izglītošana kombinācijā ar CRO POCT pieejamību) un ilgtermiņa izglītojošās intervences ietekme uz antibakteriālās terapijas lietošanas paradumiem.....	73
4.3. Diagnostiskie paradumi bērniem ar akūtām infekcijām pirms antibakteriālās terapijas ordinēšanas un kombinētās intervences ietekme uz paradumu maiņu	75
4.4. Pētījuma stiprās un vājās puses	81
Secinājumi.....	84
Priekšlikumi	85
Publikāciju, ziņojumu un patentu saraksts par promocijas darba tēmu	86
Literatūras un avotu saraksts	87
Pateicības.....	98
Pielikumi	99
1. pielikums	100
2. pielikums	101
3. pielikums	105
4. pielikums	106
5. pielikums	107
6. pielikums	110

Darbā izmantotie saīsinājumi

AB	antibakteriālā terapija
AABL	atbildīga antibiotiku lietošana “ <i>antimicrobial stewardship</i> ”
ADP	atbildīga diagnostiskā procesa vadīšana
AGBHS	A grupas beta hemolītiskais streptokoks
AMKL	ādas, mīksto audu, kaulu un locītavu infekcijas
aOR	samērotā izredžu attiecība
ARVI	akūta respiratora vīrusa infekcija
CRO	C reaktīvais olbaltums
DDD	dienas definētā deva
ESPKC	Eiropas Slimību profilakses un kontroles centrs (angl. <i>European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC</i>)
EF	elpošanas frekvence
ESAC-Net	Eiropas Antimikrobiālo līdzekļu patēriņa uzraudzības tīkls
GI	gastrointestinālās infekcijas
ĢĀ	ģimenes ārsti
HOPS	hroniska obstruktīva plaušu slimība
Il-1	Interleikīns-1
Il-6	Interleikīns-6
IQR	starpkvartiļu izkliede
OR	izredžu attiecība
PAA	pilna asins aina
POCT	tests, kas veikts pacienta aprūpes vietā “ <i>point of care test</i> ”
R	randomizācija
RTG	radioloģiskie izmeklējumi
SD	standarta novirze
SpO2	skābekļa saturācija
T	ķermeņa temperatūra
TI	ticamības intervāls
TNF	tumornekrozes faktors
UCI	urīnceļu infekcijas

Ievads

Antimikrobiālā rezistence ir globāla problēma, kas rada būtisku apdraudējumu sabiedrības veselībai un ir viens no būtiskiem saslimstības un mirstības cēloņiem (1). Apkopojot datus no vairāk nekā 200 valstīm, secināts, ka katru gadu apmēram 4,95 miljoni nāves gadījumu ir saistīti ar mikroorganismu multirezistenci pret zālēm, un 1,27 miljoniem tā bijusi tiešs nāves cēlonis (2). Antimikrobiālās rezistences veidošanās ir tieši saistīta ar pārmērīgu un nepareizu AB ordinēšanu un lietošanu (2–4). Jaunu AB izstrāde un pieejamība ir lēna un nepietiekama, īpaši bērnu vecuma pacientiem, līdz ar to būtiski ir meklēt veidus, kā uzlabot pieejamo AB racionālu izmantošanu (5, 6).

Ap 90 % no izrakstītajiem AB tiek ordinēti tieši primārā aprūpē (4, 7–9), no tiem 30–50 % gadījumu lietošana ir nepamatota vai neatbilstoša (8, 10), īpaši bērnu vecuma pacientiem un senioriem (11). Bērniem AB visbiežāk tiek ordinēta zīdaiņu un pirmsskolas vecumā augšējo elpceļu infekciju gadījumā, kaut gan pamatā tās ir virālas dabas, pašlimitējošas infekcijas, un AB to ārstēšanai nav indicēta (12, 13). Pētījumi Eiropā norāda, ka jau 50 % bērnu līdz 1 gada vecumam ir saņēmuši vismaz vienu AB kursu (14, 15), un katram ceturtajam bērnam ģimenes ārsts to ordinē vismaz vienu reizi gadā (16).

Viens no būtiskiem iemesliem nepamatotai un plašai AB ordinēšanai ir grūtības pēc klīniskiem simptomiem atšķirt virālas un bakteriālas etioloģijas saslimšanas (17). Lai arī zināms, ka bērnu vecumā dominē virālas infekcijas, to pazīmes ir nespecifiskas (5). Ārsta bažas neatpazīt smagas bakteriālas infekcijas un bailes no iespējamām komplikācijām pacientam bieži noved pie agrīnas un plaša darbības spektra AB izvēles (10, 17, 18).

Racionāla AB balstās uz precīzu diagnostiku (19). Primārā aprūpē pēdējās desmitgadēs arvien būtiskāku lomu ieņem testi, kas tiek veikti pacienta aprūpes vietā (*point-of-care test*, turpmāk tekstā POCT) (20, 21). Tie ir ātri, mazinvasīvi, viegli lietojami diagnostiskie testi, kas var tikt veikti vizītes laikā, sniedzot tūlītēju rezultātu un iespēju ārstam labāk pamatot gan diagnozi, gan terapijas un tālākās taktikas izvēli, t.sk. mazinot AB ordinēšanu. Kā piemēri minami A grupas beta hemolītiskā streptokoka (AGBHS) eksprestests, urīna teststrēmeles, kā arī pēdējos gados – C reaktīvā olbaltuma (CRO) noteikšana kapilārās asinīs (22, 23).

POCT pieejamība un lietošana variē gan starp dažādām valstīm, gan pat starp dažādām ārstu praksēm vienas valsts robežās (23). Eiropā POCT plaši tiek izmantoti Dānijā, Nīderlandē, Norvēģijā, bet minimāli izmantoti ikdienas praksē Beļģijā un Grieķijā (18). Kā biežāk lietotie ir AGBHS un urīna teststrēmeles (23). Arī 2010. gada dati Latvijā liecina, ka POCT primārā aprūpē tiek minimāli lietoti pirms lēmuma pieņemšanas par AB uzsākšanu, un diagnozes noteikšanu ārsti pārsvarā balsta tikai uz variablām klīniskām pazīmēm (24).

CRO ir nespecifisks iekaisuma marķieris, kas tiek plaši lietots, lai noteiktu infekcijas smaguma pakāpi un bakteriālas infekcijas risku (25), un pēdējos gados vairākās valstīs ieviests primārā aprūpē kā POCT (25–27). C reaktīvā olbaltuma tests Latvijā ģimenes ārstu praksēs tiek lietots tikai atsevišķās praksēs un līdz šim tiek izmantots minimāli. CRO POCT ir mazinavazīvs, ātri veicams, validēts tests, kuram jau pierādīta efektivitāte AB lietošanas mazināšanai pieaugušo vecuma pacientiem ar dziļo elpceļu infekcijām (26, 28, 29), un tas iekļauts *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* vadlīnijās (30). Bērnu vecuma pacientiem pierādījumi par CRO POCT efektivitāti un drošību AB lietošanas mazināšanai vēl ir nepietiekami un pretrunīgi (31), kas kavē tā plašāku ieviešanu klīniskā praksē. Ārstu izglītojošās intervences un CRO POCT lietošanas kopējā ietekme uz AB izrakstīšanas un diagnostisko izmeklējumu lietošanas paradumiem vēl līdz šim nav pētīta bērnu populācijā.

Darba mērķis

Izpētīt AB un diagnostisko izmeklējumu lietošanas paradumus bērniem ar akūtām infekcijām primārā aprūpē Latvijā un noskaidrot multifaktoriālās intervences (ģimenes ārstu izglītošanas un C reaktīvā olbaltuma POCT izmantošanas) un izglītojošās intervences ilgtermiņa ietekmi uz paradumu maiņu.

Darba uzdevumi

Promocijas darba mērķa sasniegšanai izvirzīti šādi uzdevumi:

1. Veikt AB lietošanas izpēti bērniem ar akūtām infekcijām primārā aprūpē, noteikt biežākās infekcijas, kuru gadījumā ģimenes ārsti ordinē AB, un analizēt izvēlēto antibakteriālo līdzekļu veidu, kā arī dažādu pacientu un ārstu faktoru saistību ar AB lietošanu.
2. Veikt un izvērtēt multifaktoriālās intervences (ģimenes ārstu izglītošana kombinācijā ar CRO POCT pieejamību) un ilgtermiņa izglītojošās intervences ietekmi uz AB lietošanas paradumiem bērniem ar infekcijām primārā aprūpē.
3. Analizēt veikto diagnostisko izmeklējumu apjomu, ar kuru ārsti pamato AB ordinēšanu, un izvērtēt pētījuma intervenču ietekmi uz diagnostisko procesu.
4. Vērtēt iekaisuma marķiera CRO noteikšanu un tā rezultātu interpretāciju pirms lēmuma pieņemšanas par AB uzsākšanu.

Darba hipotēze

1. AB tiek uzsākta agrīni un bieži pie potenciāli pašlimitējošām vīrusu izcelsmes akūtām infekcijām, un lēmums par AB uzsākšanu pārsvarā tiek balstīts uz variablām klīniskām pazīmēm, nevis pamatots ar diagnostiskiem izmeklējumiem.

2. Ģimenes ārstu izglītošana un CRO POCT lietošana samazina AB ordinēšanas biežumu, palielina ar diagnostisku izmeklējumu pamatotas AB uzsākšanas īpatsvaru un samazina plaša darbības spektra antibakteriālo līdzekļu izrakstīšanu bērniem ar akūtām infekcijām.

Darba novitāte

1. Līdz šim Latvijā ir maz pētīti AB izrakstīšanas paradumi tieši bērnu populācijā primārā aprūpē. 2013. gadā publicēts pētījums "Happy audit"(32), kurā iekļauti gan bērnu, gan pieaugušo vecuma pacienti un secināts, ka būtiski nepieciešama ģimenes ārstu izglītošana par racionālu AB ordinēšanu.
2. Pētījumā tiek analizēta līdz šim Latvijā minimāli izmantota CRO POCT un ģimenes ārstu izglītošanas nozīme pirms lēmuma pieņemšanas par AB ordinēšanu. Latvijā nav veikti uz izglītību un diagnostiku vērsti intervenču pētījumi, kuru mērķis būtu mazināt AB lietošanu primārā aprūpē. Īpaši trūkst datu par bērnu vecuma pacientiem.
3. Ārvalstīs veiktos pētījumos CRO POCT lietošana nozīmīgi mazinājusi AB lietošanu pieaugušiem ar dziļo elpceļu infekcijām, tomēr trūkst datu par testa nozīmi bērnu vecuma pacientiem, un līdzšinējie pētījumi ir ar pretrunīgiem rezultātiem.

Personīgais ieguldījums

Darba autore ir veikusi zinātniskā darba plānošanu, organizēšanu, piedalījusies ģimenes ārstu atlases procesā un vadījusi pacientu iekļaušanu ģimenes ārstu praksēs, veicot regulāras telefoniskas un klātienē konsultācijas ar katru pētījuma dalībnieku par pētījuma norisi, pacientu iekļaušanu un iespējamiem sarežģījumiem visā pētījuma laikā. Autore arī veikusi datu apkopošanu, apstrādi, rezultātu analīzi, sagatavojusi zinātniskās publikācijas un sarakstījusi šo darbu.

1. Literatūras apskats

1.1. Antibakteriālās terapijas lietošanas paradumi primārā aprūpē

AB lietošanas optimizēšanai primārā aprūpē ir būtiska loma antimikrobiālās rezistences mazināšanā, jo 80-90 % no visiem izrakstītajiem antibakteriālajiem līdzekļiem ir saistīti tieši ar primāro aprūpi (33), un tiek uzskatīts, ka līdz pusei gadījumu terapija ir lietota nepamatoti un pretrunā ar vadlīnijām (8, 34). Joprojām ir pat augsti attīstītas valstis, kur antibakteriālie līdzekļi pacientiem ir pieejami bez receptes, piemēram, Spānijā, veicinot neatbilstošu un pārāk biežu antibakteriālo līdzekļu lietošanu (35).

Antimikrobiālās rezistences veidošanās ir tieši saistīta ar antibakteriālo līdzekļu lietošanas biežumu (4). Eiropas Slimību profilakses un kontroles centrs (ESPKC) apkopo informāciju par cilvēkiem paredzēto antibakteriālo līdzekļu patēriņu Eiropas Savienības Valstīs, kas pazīstams kā Eiropas Antimikrobiālo līdzekļu patēriņa uzraudzības tīkls (ESAC-Net). ESAC-Net datubāzē pieejamā informācija iegūta no Zāļu Valsts aģentūras sniegtiem licencēto lieltirgotavu zāļu realizācijas pārskatiem un ietver informāciju gan par primāro aprūpi, gan stacionāro etapu (36). Pēc 2023. gadā publicētiem datiem (37), kas ietver laika periodu no 2019. līdz 2023. gadam, redzams, ka antibakteriālo līdzekļu patēriņš būtiski atšķiras starp Eiropas valstīm, bet kopumā ir ar vienotu tendenci pieaugt, arī Latvijā.

Kopējais sistēmiski lietojamo antibakteriālo līdzekļu patēriņš (J01 grupa – sistēmiski lietojamie antibakteriālie līdzekļi) slimnīcās un ambulatorajā aprūpē bija 20,0 DDD (dienas definētā deva) uz 1000 iedzīvotājiem dienā (variējot no 9,6-28,5 DDD), kas ir par 1 % augstāks rādītājs nekā 2019. gadā un par 4,1 DDD uz 1000 iedzīvotājiem dienā pārsniedz izvirzīto mērķi 2030.gadam (15,9 DDD uz 1000 iedzīvotājiem dienā) (37). Arī Latvijā, salīdzinot ar 2019. gadu, 2021. gadā vērojams 7 % pieaugums kopējā antibakteriālo līdzekļu lietošanā, kā arī pieaugusi plaša darbības spektra antibakteriālo līdzekļu ordinēšana (37, 38). Primārā aprūpē vidējie rādītāji Eiropā bija 18,3 DDD uz 1000 iedzīvotājiem dienā, viszemākos rādītājus novērojot Nīderlandē (8,8 DDD uz 1000 iedzīvotājiem dienā) un augstākos – Grieķijā (26,7 DDD uz 1000 iedzīvotājiem dienā). 2019. gadā Latvijā primārā aprūpē bija 7. zemākais antibakteriālo līdzekļu izrakstīšanas rādītājs Eiropas Savienībā (12,0 DDD uz 1000 iedzīvotājiem dienā) (36), bet dinamikā tas pieaug un 2023. gadā jau sasniedza 13,3 DDD uz 1000 iedzīvotājiem dienā.

Visplašāk lietotās antibakteriālo līdzekļu grupas Eiropas valstīs ir penicilīni (J01C) (34 %), kam seko cefalosporīni un citi beta laktāmi (J01D) (28 %), citi antimikrobiālie līdzekļi (J01X) (12 %), hinoloni (J01M) (9 %), makrolīdi, linkozamīdi un streptogramīni (J01F) (8 %), sulfonamīdi un trimetoprims (J01E) (4 %), citas grupas (J01B, J01G un J01R) (3 %) un tetraciklīni (J01A) (3 %) (37).

Patērēto plaša spektra penicilīnu, cefalosporīnu, makrolīdu (izņemot eritromicīnu) un fluorhinolonu attiecība pret šaura spektra penicilīnu, cefalosporīnu un eritromicīna patēriņu ambulatorajā aprūpē ļoti atšķiras starp valstīm (vidēji attiecība ir 5,5; variējot no 0,1 Norvēģijā līdz 97,9 Ungārijā). Kopumā novērota tendence pieaugt plaša darbības spektra un mazināties šaura darbības spektra antibakteriālo līdzekļu lietošanai. Individuāli rādītāji pieauguši 6 dalībvalstīs (Latvijā, Austrijā, Bulgārijā, Itālijā, Lietuvā un Slovākijā), bet mazinājušies Īrijā un Islandē. Jāatzīmē, ka šajā ziņojumā informācija iegūta no pārdošanas datiem un nesniedz informāciju par antibakteriālo līdzekļu lietošanu un atšķirībām dažādās vecuma grupās.

Metaanalīzē no Rietumeiropas valstīm vidējais antibakteriālo līdzekļu izrakstīšanas biežums bērniem sasniedza 45,4 %, un aptuveni trešā daļa līdz pat pusei no antibakteriāliem līdzekļiem tika uzskatīti kā neatbilstoši ordinēti, kas norāda uz nepieciešamību pēc būtiskiem uzlabojumiem šajā vecuma grupā (9).

Kā biežāk izmantotie antibakteriālie līdzekļi bērniem primārā aprūpē pēc sistēmiskā pārskata datiem 2022. gadā ir aminopenicilīni (38,3 %), citi penicilīni (17,5 %) un amoksicilīns/klavulanāts (13,5 %), sekojot cefalosporīniem (11,8 %) un makrolīdiem (10,6 %), tomēr pastāv atšķirības starp dažādām valstīm. Piemēram, Skandināvijas valstīs ievērojami mazāk tiek izmantots amoksicilīns/klavulanāts, salīdzinot ar šaura spektra penicilīniem (16,6 % vs. 64,9 %). Savukārt amoksicilīns/klavulanāts plašāk tiek izmantots Dienvideiropas valstīs (9). Nepamatoti maz tiek lietoti šaura darbības spektra penicilīni (9, 18). Dati no Amerikas Savienotām Valstīm liecina, ka tikai puse pacientu ar otītu, faringītu un sinusītu saņem pirmās izvēles AB (10). Arī Latvijā 2018. gadā publicētie dati rāda, ka biežāk lietotie ir penicilīnu grupas antibakteriālie līdzekļi, dominējot plaša darbības spektra penicilīniem, makrolīdiem un cefalosporīniem (24).

Lielākā daļā no izrakstītiem antibakteriāliem līdzekļiem ir saistīti ar elpceļu infekcijām, kas ir arī biežākais ģimenes ārsta apmeklējuma iemesls (11, 34, 39). Bērni visbiežāk tiek konsultēti saistībā ar akūtām augšējo elpceļu infekcijām, otītu, faringītu (40), vidēji sasniedzot 6–8 saslimšanas epizodes gadā pirmsskolas vecumā (41). Lai arī zināms, ka to cēlonis pārsvarā ir pašlimitējošas vīrusu izcelsmes infekcijas, kuru gadījumā AB nav efektīva un tās ordinēšana veicina gan antimikrobiālās rezistences attīstību, gan nevēlamas blakusparādības pacientam, gan palielina ārstniecības izmaksas, tomēr AB tiek plaši lietota, līdz ar to šī pacientu grupa būtu izvirzāma kā viens no galvenajiem mērķiem nepamatotas AB lietošanas mazināšanai (11, 42, 43).

Rekomendētais vidējais AB izrakstīšanas biežums elpceļu infekciju gadījumā ir līdz 20 % (4). Tomēr 2022. gadā publicētā auditā no 18 Eiropas valstīm par AB lietošanu pacientiem ar elpceļu infekcijām AB ordinēšana starp valstīm būtiski atšķīrās. Zemāki rādītāji novēroti Beļģijā, Vācijā un Dānijā, kur AB tika ordinēta ap 18 % pacientu ar akūtām saslimšanām, bet

Īrijā un Itālijā – līdz 50 % (18). Kopumā tikai 4 valstīs tika sasniegts rekomendētais izrakstīšanas līmenis, bet 6 valstīs tas pat pārsniedza 40 % (18). Latvijā 2010. gadā veiktajā pētījumā primārā aprūpē, kurā tika iekļauti dati par visu vecumu pacientiem, AB bija ordinēta 42 % vizīšu (24).

Visbiežāk primārā aprūpē AB tiek ordinēta pacientiem ar eksudatīvu faringītu, sinusītu, bronhītu un pneimoniju (40), un visu šo infekciju lokalizāciju gadījumā rādītāji pārsniedz rekomendēto apjomu. Pacientiem ar klepu AB tiek ordinēta ap 40 % gadījumu rekomendēto 10 % vietā, bet akūta bronhīta gadījumā sasniedz pat 82 % rekomendēto 13 % vietā. Arī augšējo elpceļu infekciju gadījumā AB izrakstīšana pārsniedz sagaidāmo – pie faringīta (59 % vs. 13 %), rinosinusīta (88 % vs. 11 %) un otīta (92 % vs. 17 %) (44).

Arī pētījumos, kuros iekļauta tieši bērnu populācija, AB ordinēšana dziļo elpceļu infekciju gadījumā pārsniedz 70 % pat valstīs ar zemu kopējo antibakteriālo līdzekļu izrakstīšanu, un aptuveni pusē gadījumu sagaidāms, ka tās ir izrakstītas nepamatoti pie pašlimitējošām infekcijām, piemēram, bronhītu un bronhiolītu (45, 46). Augsti AB izrakstīšanas rādītāji vērojami arī akūta vidusauss iekaisuma gadījumā (85,6 %) (9).

1.2. Faktori, kas veicina nepamatotas antibakteriālās terapijas lietošanu

Viens no būtiskākajiem iemesliem plašai AB ordinēšanai ir ārsta nepārlicinātība lēmuma pieņemšanā (4). Ārstu šaubas un bailes no smagu bakteriālu infekciju neatpazīšanas, komplikācijām un novēlotas terapijas uzsākšanas ne tikai noved pie nepamatotas AB, bet arī palielina uz neatliekamās medicīniskās palīdzības nodaļu nosūtīto pacientu skaitu. Anglijā pēdējos gados vērojams 40 % pacientu skaita pieaugums uzņemšanas nodaļās, no kuriem 14 % ir pacienti ar drudzi (47). Vienlaicīgi smagas bakteriālas infekcijas kļūst retāk sastopamas (< 1 % no bērnu infekcijām), visbiežāk novērojot pneimoniju un urīnceļu infekcijas, un tikai retos gadījumos – sepsi vai meningītu (16, 48).

Primārā aprūpē validētais klīniskais ceļš smagu bakteriālu infekciju atpazīšanai, kurā iekļautas sekojošas klīniskās pazīmes – ārsta nojauta “*gut feeling*”, elpošanas traucējumi un drudzis virs 40° C, ir uzrādījis 100 % jutību un 81 % specifiskumu (16, 49). Šobrīd norit pētījums, kurā šis klīniskais ceļš papildināts ar CRO POCT (16). Tomēr aizvien lēmuma pieņemšana par pacienta diagnozi un ārstēšanu primārā aprūpē pārsvarā tiek balstīta uz variablām klīniskām pazīmēm, ārsta pieredzi un intuīciju un reti ir pamatota ar kādu diagnostisko izmeklējumu, kas apstiprinātu ārsta lēmumu, jo izmeklējumi primārā aprūpē ir grūti pieejami, to veikšana ir laikietilpīga vai prasa papildus izmaksas (4, 18, 50). Tas norāda uz nepieciešamību gan palielināt ārstu zināšanas par piesardzīgu antibakteriālo līdzekļu lietošanu, gan paplašināt diagnostisko izmeklējumu pieejamību un integrēšanu klīniskā praksē.

Pēdējos gados AB izrakstīšanas optimizēšanai primārā aprūpē centrālā loma ir POCT, kas potenciāli varētu mazināt ārsta šaubas par pacienta diagnozi un atbalstītu lēmumu par pamatotu AB ordinēšanu (51).

Bakteriālu elpceļu infekciju atpazīšanai tikai pēc klīniskiem simptomiem un pazīmēm ir zema precizitāte (jutība no 9,6 % līdz 89,1%; specifiskums no 13,4 % līdz 95 %) (52). Lai arī ģimenes ārsti no 18 valstīm atzīmējuši, ka, vadoties pēc klīniskām pazīmēm pacientiem ar dziļo elpceļu infekcijām un faringītu, 90 % gadījumu jūtas pārliecināti vai ļoti pārliecināti par diagnozi, AB izrakstīšanas rādītāji saglabājās augstāki nekā rekomendētie (18), kas norāda uz neatbilstību starp ārsta pārliecinātības līmeni un pamatotu AB ordinēšanu (4). Pievienojot laboratoriskos rādītājus, precizitāte būtiski pieaug (jutība no 80 % līdz 90 %; specifiskums no 82 % līdz 93 %) (52).

Pie AB izrakstīšanu veicinošiem faktoriem tiek atzīmēta arī ģimenes ārstu pārslodze, īpaši vīrusu sezonas laikā, un īss konsultāciju laiks (10). AB izrakstīšanas paradumi būtiski atšķiras starp ģimenes ārstu praksēm (13), jo terapijas izvēli ārsti bieži balsta uz iepriekšējo pieredzi un paradumiem, nevis jaunākām vadlīnijām, par ko liecina arī augstāki antibakteriālo līdzekļu izrakstīšanas rādītāji ģimenes ārstiem ar ilgāku darba stāžu (53–55). Nozīme ir arī ģimenes ārstu prakses lokalizācijai – novērots, ka augstāki antibakteriālo līdzekļu izrakstīšanas rādītāji ir lauku teritorijās (56).

No otras puses, tieši pacientu uzstājība uz AB ordinēšanu un plašāku izmeklēšanu, kā arī ārsta komunikācijas grūtības ar šādiem pacientiem vai to piederīgajiem veicina nepamatotu AB lietošanu (10, 53). Vairākos pētījumos novērota tendence uz augstākiem AB izrakstīšanas rādītājiem praksēs ar lielu reģistrēto pacientu un vizīšu skaitu dienā (54), ko skaidro tieši ar laika trūkumu izskaidrot pacientam terapijas atlikšanas iemeslus un alternatīvas, īpaši gadījumos, kad pacients ir uzstājīgs un vēlas saņemt AB. Pacienti ir mazāk apmierināti ar saņemto pakalpojumu praksēs ar zemiem AB izrakstīšanas rādītājiem (57), kas norāda uz nepieciešamību uzlabot komunikāciju ar pacientu un atrast veidus, kā pārliecināt viņu par pareizu ārstēšanas izvēli.

AB izrakstīšanu ietekmējošo faktoru apzināšana globālā un arī nacionālā līmenī ir nozīmīgs solis, lai tālāk izvirzītu galvenos mērķus intervencēm, kas optimizētu antibakteriālo līdzekļu lietošanu primārā aprūpē (10, 51).

1.3. Intervences piesardzīgas un pamatotas antibiotiku lietošanas prakses veicināšanai

Intervences, kas tiek izmantotas antimikrobiālās rezistences mazināšanai, vērstas divos savstarpēji saistītos virzienos. Pirmkārt, antibakteriālo līdzekļu lietošanas optimizēšana (*antimicrobial stewardship*). *Antimicrobial stewardship* ir plaši lietots jēdziens starptautiskā

literatūrā, bet šim jēdzienam nav rasts vienots tulkojums latviešu valodā, kā atbilstošākais varētu tikt pielāgots atbildīga antibakteriālo līdzekļu lietošana (turpmāk tekstā AABL). Otrs virziens ir vērsts uz atbildīgu diagnostiskā procesa vadīšanu (turpmāk tekstā ADP), starptautiskā literatūrā pazīstams kā *diagnostic stewardship* (22).

1.3.1. Intervences, kas vērstas uz atbildīgu antibiotiku lietošanu, to perspektīva primārā aprūpē

AABL ir pasākumu kopums, kas tiek veikts ar mērķi panākt atbildīgu un piesardzīgu antibakteriālo līdzekļu ordinēšanu un lietošanu. Tas ietver ne tikai precīzas indikācijas antibakteriālo līdzekļu ordinēšanai, bet arī pacienta diagnozei atbilstošu antibakteriālo līdzekļu izvēli, devu, lietošanas ilgumu, ievadīšanas biežumu un veidu, uzlabojot pacientu drošību un ārstēšanas iznākumu (10, 22). Eiropas Pediatru akadēmijas dati liecina, ka AABL programmas plašāk pieejamas stacionāram etapam, bet ievērojami retāk tās aktīvi tiek izmantotas primārā aprūpē (1). Tomēr principi ambulatorā un stacionārā etapā ietver būtiskas atšķirības. Slimnīcas AABL programmu pamatā ir multidisciplināra pieeja, kas ietver infektologus, farmaceitus, mikrobiologus, kā arī infekcijas kontroles speciālistus, toties ambulatorā etapā šādi resursi bieži nav pieejami, ārstu prakses ir individuālas, trūkst līderu atbildīgas AB vadīšanai, un datu uzskaitē ir grūtāk pieejama un bieži nepilnīga (12, 22).

Lai efektīvi pielietotu AABL intervences, vispirms nepieciešams atpazīt galvenos virzienus piesardzīgas antibakteriālo līdzekļu lietošanas veicināšanai:

1. Noteikt augstas prioritātes stāvokļus, kuru gadījumā:

- AB bieži tiek lietota nepamatoti (piemēram, akūts bronhīts, augšējo elpceļu infekcijas, virāls faringīts),
- AB ir pamatota, bet diagnoze netiek balstīta uz noteiktiem diagnostiskiem kritērijiem (streptokoku faringīts),
- bieži izvēlēta ne pirmās izvēles AB, vai izmantota nepareiza deva un terapijas ilgums,
- ieteicama atliktā recepte vai novērojoša taktika, nevis tūlītēja AB (otīts, akūts sinusīts),
- AB jāuzsāk nekavējotī (sepsē).

2. Atpazīt faktorus, kas veicina nepamatotas AB ordinēšanu:

- zināšanu, vadlīniju trūkums,
- pacientu uzstājība un neapmierinātība, ja netiek uzsākta AB,
- pārslodze un īss konsultāciju laiks.

3. Noteikt standartus racionālas AB lietošanai (starptautisku un nacionālu vadlīniju izstrādāšana) (58, 59).

Līdz brīdim, kad pacients saņem ordinēto AB, ir vairāki secīgi ārsta un pacienta rīcības soļi: pirmkārt, pacients pieņem lēmumu konsultēties pie ārstniecības personas noteiktā saslimšanas stadijā, tālāk seko ārsta novērtējums un lēmums par AB uzsākšanu, AB izvēli, un nobeidumā jau pacients pieņem lēmumu, vai sekot ārsta rekomendācijām, lietot ordinēto terapiju, kā arī pabeigt pilnu terapijas kursu. Tas norāda uz nepieciešamību fokusēties ne tikai uz ārsta, bet arī pacienta rīcības uzlabojumiem kā nozīmīgu elementu piesardzīgas AB lietošanas veicināšanai (8, 60).

Tālāk apskatītas biežāk pētītās un izmantotās AABL intervences primārā aprūpē.

Ārstniecības personu izglītošana

Ārstu zināšanu un izpratnes trūkums par piesardzīgu antibakteriālo līdzekļu ordinēšanu, kā arī rezistences veidošanos, ir būtisks faktors nepamatotai, pārāk plašai AB ordinēšanai (1). Līdzšinējie pētījumi Eiropā rāda, ka aizvien ir nepilnības ārstu zināšanās par racionālu antibakteriālo līdzekļu izrakstīšanu un īpaši par rezistences veidošanos, kā arī esošās zināšanas ne vienmēr ir noteicošās ārsta ikdienas paradumos un lēmuma pieņemšanā (51). Līdz ar to ārsta zināšanu pilnveidošanai ir svarīga loma AABL programmās, sākot no medicīnas studijām līdz turpmākai regulārai apmācībai ikdienas praksē (5).

Izglītības virzieni AABL programmās ir plaši:

- antimikrobiālās rezistences principi un veicinošie faktori,
- antibakteriālo līdzekļu darbības spektrs, empīriskas un mērķētas terapijas principi, komplikācijas, ārstēšanas izmaksas,
- infekcijas slimību diagnostika – kritēriji, testu racionāla lietošana un interpretācija, jēdzieni “aktīva infekcija vs. kolonizācija” un “iekaisums vs. infekcija”,
- infekcijas slimību ārstēšanas principi – savlaicīga, pamatota un atbilstoša AB izvēle atbilstošā devā un ilgumā,
- infekciju profilakse,
- ārstu un pacientu komunikācijas uzlabošana (61).

Pētījumi rāda, ka izglītošana ne tikai mazina AB izrakstīšanu, bet arī pastiprina citu intervenču efektu un var būt svarīgs elements kombinētās AABL programmās. Izglītojošas intervences realizēšana var būt gan pasīvā (lekcijas, prezentācijas, neklātienas apmācības, informatīvi bukleti un materiāli), gan aktīvā formātā (atgādinājumi, diskusijas par AB izrakstīšanas praksi, klīnisko gadījumu izvērtēšana un regulāri auditi AB izrakstīšanas izvērtēšanai ar atgriezeniskās saites veidošanu). Pasīva izglītošana pētījumos uzrādījusi

salīdzinoši zemu efektivitāti, tomēr bieži tiek izmantota kā viens no komponentiem plašākās AABL programmās, jo ir viegli realizējama, izmantojot salīdzinoši nelielus resursus (61). Ārsta AB izrakstīšanas paradumi viņa karjeras laikā saglabājas diezgan nemainīgi (62), un līdz ar to lielāku efektivitāti var dot jau agrīna ārstu apmācība. Pētījumos konstatēts, ka tā samazinājusi AB izrakstīšanu dziļo elpceļu infekciju gadījumos, tomēr nav devusi efektu augšējo elpceļu infekciju gadījumos, kas bieži ir saistāmas ar nepamatotu AB (63). Attiecībā uz bērnu vecuma pacientiem ārstu neklātienes apmācība kopā ar pacientu izglītojošiem materiāliem mazinājusi AB izrakstīšanu elpceļu infekciju gadījumos (64).

Salīdzinoši labākus rezultātus pētījumos uzrādījušas tieši aktīvās apmācības, it īpaši speciālistiem ar lielāku darba stāžu (61, 65). Viena no biežāk pētītām aktīvām izglītojošām intervencēm ir retrospektīvi auditi ārstu praksēs ar ieteikumiem par uzlabojumiem. Lai arī auditu rezultātā mazinās AB ordinēšana, un tie ir veiksmīgi pielietojami lokālām vajadzībām, to realizācija prasa salīdzinoši lielus laika un cilvēka resursus, it īpaši, lai panāktu noturīgu ilgtermiņa ietekmi (8, 66–68) Pētījumā Anglijā neklātienes vebinārs ar ikmēneša atskaitēm par AB izrakstīšanu primārās aprūpes ārstu praksēs kopā ar digitalizētiem klīniskiem ceļiem uzrādīja efektivitāti AB lietošanas mazināšanai pieaugušiem pacientiem ar elpceļu infekcijām, bet nerasniedza statistiski ticamas atšķirības bērnu vecuma pacientiem un pacientiem pēc 85 gadu vecuma (69), kas ir grupas ar visaugstākajiem AB izrakstīšanas rādītājiem (11). Līdzīgi dati tika iegūti Norvēģijā, kur izglītojošs seminārs tika kombinēts ar gada atskaiti par AB lietošanu praksē, un tika samazināta gan kopējā AB izrakstīšana, gan samazināta plaša spektra AB elpceļu infekciju gadījumos (70).

Komunikācijas prasmju uzlabošana un to pacientu un piederīgo izglītošana

Nereti tieši pacientu vai to piederīgo uzstājība antibakteriālo līdzekļu pievienošanai terapijā ir iemesls nepamatotai AB uzsākšanai, līdz ar to AABL programmās tiek iekļauta arī pacientu izglītošana un ārsta komunikācijas prasmju uzlabošana ar pacientu.

Komunikācijas treniņu pamatā ir :

- informācija, kā mazināt pacienta gaidas saņemt AB, informējot par riskiem un ieguvumiem, lietojot AB,
- informācija, kā mazināt bažas par slimības norisi un komplikācijām,
- dalītā lēmuma pieņemšanas principi (71).

Pētījums, kurā tika iekļauti dati no vairākām Eiropas valstīm, parādīja, ka, apvienojot neklātienes ārstu apmācību komunikācijā ar informatīviem materiāliem pacientiem, ir samazinājusies AB izrakstīšana (72), un efekts tiek saglabāts arī ilgtermiņā pēc 12 mēnešiem (51, 73). Arī sistēmiskā pārskatā secināts, ka komunikācijas prasmju uzlabošana ir viens no

efektīvākajiem rīkiem AB lietošanas mazināšanai, īpaši valstīs ar zemu kopējo antibakteriālo līdzekļu izrakstīšanu, piemēram, Vācijā vai Nīderlandē, savukārt valstīs ar augstākiem rādītājiem uzlabojumu ir devušas intervences, kas vērstas uz ārstniecības personām un diagnostiskā procesa uzlabošanu, piemēram, POCT un klīniskie ceļi (71). Arī pacientu iesaistīšana un dalītā lēmuma pieņemšana ar pacientu (*shared decision making*) mazinājusi AB lietošanu (74).

Pacientu izglītošana ietver informāciju gan par racionālu AB, gan AB pareizas lietošanas principiem (deva, regularitāte, ilgums un lietošana tikai pēc ārsta rekomendācijām, neizmantojot, piemēram, medikamentus no iepriekšējām saslimšanas epizodēm). Jāatzīmē, ka dati par izolētu pacientu izglītošanas efektivitāti ir pretrunīgi un grūti izvērtējami, tomēr vairāki pētījumi uzrāda pozitīvu ietekmi uz AB lietošanu bez negatīviem blakusefektiem (10, 13).

Atliktās receptes

Atliktās receptes izsniegšana ir viens no pētītiem paņēmieniem AB lietošanas mazināšanai un tiek izmantotas vairākas valstīs, piemēram, Beļģijā, Dānijā un Īrijā (18). Šajā gadījumā recepte tiek izsniegta pacientam vizītes laikā, tomēr tiek dotas rekomendācijas uzsākt AB tikai pie stāvokļa pasliktināšanās noteiktā laika intervālā (71). Šāda stratēģija var tikt izmantota gadījumos, kad ārstam ir šaubas, vai infekcija ir pašlimitējoša un nav gaidāma pacienta stāvokļa pasliktināšanās, un var aizvietot tūlītēju terapijas uzsākšanu.

Kohreina pētījumu apskatā secināts, ka šāda stratēģija pacientiem pēc 13 gadu vecuma nozīmīgi mazina kopējo AB lietošanu no 93 % uz 29 % un vienlaicīgi arī palielina pacienta apmierinātību ar saņemto ārstēšanu bez negatīvas ietekmes uz simptomu ilgumu vai pacienta drošību (75). Pieaugušiem pacientiem ar dziļo elpceļu infekcijām atliktās receptes izrakstīšana ieteicama, ja pacientam nav riska faktoru, simptomu ilgums ir 3–5 dienas un CRO koncentrācija ir “pelēkā zonā” no 20 līdz 100 mg/L (29). Arī izolēti bērnu populācijā nekomplīcētu augšējo elpceļu infekciju gadījumos atlikto recepšu izmantošana mazina kopējo AB lietošanu bez izmaiņām simptomu ilgumā (76). Negatīvs aspekts ir pacienta iespēja recepti izmantot jau citai saslimšanas epizodei, kas veicinātu neatbilstošu, pacientu pašvadītu AB lietošanu. Kā drošāka alternatīva ir pacienta apsekošana noteiktā laika intervālā ar atkārtotu terapijas pārvērtēšanu, kas tiek izmantota arī vadlīnijās otīta un akūta sinusīta gadījumos (8).

Klīnisko ceļu un vadlīniju ieviešana klīniskā praksē

Vadlīnijas par infekcijas slimību diagnostiku un ārstēšanu pieejamas lielākā daļā Eiropas valstu, visbiežāk iekļaujot neonatālās infekcijas, elpceļu infekcijas, urīnceļu infekcijas, bet retāk – ādas un mīksto audu un kaulu-locītavu sistēmas infekcijas (1, 8). To ietekmē tiek veicināta gan atbilstošu, šaura darbības spektra antibakteriālo līdzekļu lietošana, gan

samazināta kopējā antibakteriālu līdzekļu izrakstīšana (8). Tomēr vadlīniju izveide vēl nenodrošina pilnībā racionālu AB lietošanu, jo ārsta rīcību ietekmē gan tas, kā šīs vadlīnijas tiek integrētas ikdienas praksē, gan ārsta zināšanas un iepriekšējie paradumi, kā arī pacientu nostāja (77). Bērniem ar dziļo elpceļu infekcijām klīniskā ceļa ieviešana praksē uzņemšanas nodaļā nemazināja kopējo AB izrakstīšanas biežumu, tomēr uzrādīja uzlabojumus zema un vidēja riska pacientiem (78).

1.3.2. Intervences, kas vērstas uz atbildīga diagnostiskā procesa vadīšanu, to perspektīva primārā aprūpē

ADP ir pasākumu kopums, kura mērķis ir uzlabot diagnostisko procesu pirms AB izrakstīšanas. Tas ietver pamatotas testa ordinēšanas indikācijas, kas tiek balstītas uz rūpīgu klīnisko simptomu izvērtēšanu un atpazīšanu, pareizu diagnostiskā testa izvēli un precīzu rezultātu interpretāciju, lai uzlabotu infekcijas slimības diagnostiku un sekojošu terapijas izvēli (79).

Kopumā ADP balstās uz principu – pareizais tests pareizajam pacientam pareizai rīcības izvēlei. Zināms, ka testu pārāk plaša lietošana noved pie hiperdiagnostikas un, iespējams, nepamatotas AB lietošanas, savukārt testu nepietiekoša izmantošana var novest pie aizkavētas diagnozes noteikšanas un terapijas uzsākšanas (80).

ADP programmas uzlabo pacientu aprūpi un iznākumu, mazina kaitējumu pacientam, uzlabo AB ordinēšanu, ārstniecības efektivitāti un mazina izmaksas (80).

Pasaules Veselības organizācijas rīcības plāns antimikrobiālās rezistences mazināšanai ietver rekomendācijas veicināt ātru, zemu izmaksu diagnostisko testu lietošanu, īpaši primārā aprūpē (81). POCT ir diagnostiskie testi, kas pacientam tiek veikti ārpus centrālām laboratorijām (82). POCT priekšrocības, salīdzinot ar laboratorijā veicamiem izmeklējumiem, ir viegla lietošana un tūlītēja rezultātu saņemšana vizītes laikā, kas veicina ātru lēmumu pieņemšanu par pacienta terapiju un turpmāko taktiku, kā arī palīdz uzraudzīt slimības dinamiku un ārstēšanas efektu. POCT lietošana var paātrināt pacienta aprūpi, uzlabot pacientu plūsmu un atvieglot komunikāciju ar pacientu un tā piederīgajiem (82). Pētījumi rāda, ka gadījumos, kad ārstam pieejamie laboratoriskie izmeklējumi ir ar laika nobīdi no vizītes, pastāv augsts risks empīriskas AB uzsākšanai, kas tiek balstīta tikai uz klīniskiem novērojumiem (31).

Infekcijas slimību diagnostikas uzlabošanai vairāki testi ir integrēti klīniskā praksē gan bērniem, gan pieaugušiem, iekļaujot gan iekaisuma marķierus, gan testus infekcijas ierosinātāja noteikšanai (22, 27). AGBHS eksprestesta izmantošana pacientiem ar faringotonsilītu pēc Kohreina pārskata datiem mazinājusi AB lietošanu par 25 %, un efektivitāte pieaugusi līdz 50 %, ja testa veikšana kombinēta ar izglītojošu intervenci (83). Arī gripas eksprestesta izmantošana mazinājusi gan AB (84, 85), gan radioloģisko izmeklējumu izmantošanu (86). Retāk praksē pieejams respiratori sincitiālā vīrusa antigēna tests, un tā ietekme uz AB lietošanu

vēl nav guvusi pietiekamus pierādījumus (85, 87). Viens no biežāk izmantotiem POCT gan ambulatorā, gan hospitālā praksē bērnu vecuma pacientiem ir urīna teststrēmeles urīnceļu infekciju diagnosticēšanai (23), un to izmantošana rekomendēta urīnceļu infekciju diagnostikā (88). Primārā aprūpē akūtu saslimšanu gadījumos plašāk ienāk arī iekaisuma marķieru, piemēram, prokalcitonīna un C reaktīvā olbaltuma noteikšana, ko izmanto virālu un bakteriālu infekciju diferencēšanai, smagu bakteriālu infekciju izslēgšanai un AB pamatošanai (22, 31, 89).

Kopumā POCT pieejamība un lietošana Eiropas valstīs aizvien ir ļoti atšķirīga. Horvātijā, Moldovā, Beļģijā un Grieķijā POCT praktiski netiek izmantoti, savukārt Francijā, Vācijā un Ukrainā tiek veikti ap 15 % vizīšu, bet Skandināvijas valstīs un Dānijā pārsniedz pat 65 % vizīšu, visbiežāk izmantojot AGBHS eksprestests un CRO POCT. Pētījumā, kurā iekļauti dati par primārā aprūpē strādājošiem pediatriem no 19 Eiropas valstīm, kā pieejamākie testi norādīti urīna teststrēmeles (pieejamas 80 % ārstu 68 % no pētījumā iekļautām valstīm), AGBHS eksprestests (pieejams 80 % ārstu 63 % no iekļautām valstīm), CRO POCT (pieejams 40–79 % ārstu 42 % no iekļautām valstīm, bet 80 % ārstu 26 % valstu), asins gāzes (pieejams 80 % ārstu 65 % no iekļautām valstīm). Citi testi, piemēram, respiratori sincitiālā vīrusa (RSV) eksprestests, gripas eksprestests, prokalcitonīna un laktāta POCT vai pilnas asins ainas pieejamība izteikti variēja starp valstīm (23).

Latvijā dati par POCT pieejamību un lietošanu bērnu vecuma pacientiem primārā aprūpē pieejami nepilnīgi. Pēdējā Eiropas valstu pētījumā par POCT pieejamību primārās aprūpes pediatriem iekļauti arī dati no Latvijas, tomēr jāatzīmē, ka informācija apkopota tikai par 6 pediatru praksēm, neiekļaujot ģimenes ārstus, tādēļ to nevar attiecināt uz pieejamību visā primārā aprūpē Latvijā (23). Pēc šī pētījuma datiem urīna teststrēmeles pieejamas 66,7 %, AGBHS eksprestests – 83,3 %, RSV – 16,7 %, citi testi, piemēram, gripas eksprestests, CRO POCT, prokalcitonīns, pilna asins aina, asins gāzes un laktāts ir pieejami 33,3 %.

2010. gada pētījuma dati bērnu un pieaugušo populācijā liecina, ka CRO tiek noteikts tikai 7 % pacientu, salīdzinot ar 27 % Lietuvā un 32% Zviedrijā, bet jāatzīmē, ka POCT Latvijā pārsvarā nav pieejams, un pacientiem izmeklējums veikts pārsvarā laboratorijā. AGBHS eksprestests veikts tikai 11 % gadījumu pacientiem ar faringotonsilītu, salīdzinot ar 74 % Zviedrijā (24).

Testu lietošanu nosaka ne tikai tā pieejamība praksē, bet arī vēl dažādi ar ārstu un pacientu saistāmi faktori, piemēram, par cik lietderīgu un efektīvu ārsts uzskata testu pacienta izvērtēšanā un lēmumu pieņemšanā, cik tests ir ērts lietošanā un pacientam “draudzīgs” (23).

Pētījumi par POCT izmantošanas lietderīgumu bieži balstīti vairāk uz pieaugušo populāciju, un dati par bērnu populāciju joprojām ir nepilnīgi (74). Tomēr jāņem vērā, ka no pieaugušo populācijas iegūtie dati nevar vienmēr tikt attiecināti uz bērnu populāciju (31).

1.4. Ar šo pētījumu saistītā iekaisuma marķiera C reaktīvā olbaltuma izpēte

C reaktīvais olbaltums ir nespecifisks iekaisuma marķieris, kas paaugstinās dažādu infekcijas slimību gadījumā – gan bakteriālu, gan virālu un fungālu. Tomēr ir arī vairāki citi faktori, kas var būt par iemeslu iekaisuma reakcijai un paaugstinātam CRO līmenim bez infekcijas slimībām, piemēram, autoimūnās slimības, malignitāte vai audu mehānisks bojājums (39).

CRO tiek sintezēts aknās vai imūnās sistēmās šūnās, atbildot uz dažādu iekaisuma citokīnu, piemēram, IL-1, IL-6 un TNF sekrēciju, un tālāk palīdz komplementa piesaistīšanā un fagocitozes procesā (90). Cilvēka serumā CRO koncentrācija ir zem 1 mg/L, kas nedaudz paaugstinās, pieaugot vecumam (4). CRO sāk paaugstināties 4-6 stundu laikā no iekaisuma procesa sākuma, sasniedzot ap 10 mg/L, tad dubultojas ik 8 stundas un sasniedz maksimālo līmeni 24–48 stundu laikā (34), pie smagām bakteriālām infekcijām sasniedzot pat 500 mg/L. Līdz ar to būtiski ir saprast, kurā fāzē asins paraugs savākts un kā tālāk interpretēt rezultātus (90). CRO koncentrācija plazmā korelē ar iekaisuma smaguma pakāpi, kā arī strauji krītas, iekaisumam mazinoties (4).

Pētījumi rāda, ka kopā ar klīniskiem parametriem CRO koncentrācijas noteikšana ir svarīgs diagnostisks rādītājs pacientiem ar smagām bakteriālām infekcijām, piemēram, sepsi vai pneimoniju (39, 91). Pneimonijas gadījumā CRO bieži sasniedz 100 mg/L un korelē ar pneimonijas smaguma pakāpi (92). Pētījumos CRO pieaugušiem uzrādījis lielāku diagnostisko precizitāti nekā klīniskās pazīmes, piemēram, drudzis vai patoloģiski trokšņi plaušās (4). Pieaugušiem ar CRO koncentrācijā zem 20 mg/L pneimonijas diagnoze ir maz ticama (93), izņemot gadījumus, ja CRO noteikts agrīni saslimšanas pirmajās dienās (92). Bakteriāla sinusīta gadījumā vidēji tiek novērota CRO koncentrācija 10–50 mg/L, un pie koncentrācijas < 10 mg/L bakteriāla etioloģija ir maz ticama (4).

Virālu elpceļu infekciju gadījumā visbiežāk vērojams neliels CRO koncentrācijas pieaugums līdz 10 mg/L, sasniedzot maksimālo koncentrāciju otrā līdz ceturtā saslimšanas dienā, un pēc tam tas pakāpeniski mazinās, ap desmito saslimšanas dienu atgriežoties zem 10 mg/L. Atsevišķos gadījumos tas var paaugstināties arī līdz 40 mg/L. Augstāka koncentrācija var tikt novērota gripas vai adenovīrusa infekciju gadījumā, tomēr tā reti pārsniedz 100 mg/L (94).

Arī bērnu vecuma pacientiem ar drudzi un elpceļu infekcijām CRO koncentrācijas noteikšana paralēli klīniskām pazīmēm ir svarīgs indikators smagām bakteriālām infekcijām, piemēram, sepsei vai pneimonijai (91).

Primārā aprūpē CRO līmenis var atbalstīt ārsta aizdomas par vieglu, pašlimitējošu infekciju un līdz ar to mazināt nepamatotas AB ordinēšanu (34), kā arī apstiprināt lēmumu neizrakstīt AB gadījumos, kad ārstam saglabājas šaubas par izvēlēto taktiku (34).

1.5. C reaktīvā olbaltuma tests pacienta aprūpes vietā

CRO ordinē primārā aprūpē līdz šim bija salīdzinoši neliela, jo, veicot izmeklējumu laboratorijā, rezultāta iegūšana ir laikietilpīga un attālināta no vizītes, līdz ar to prasa no ārsta papildus darba resursus (rezultātu izvērtēšana, atkārtota vizīte vai attālināta konsultācija), kā arī nav piemērota akūtu situāciju risināšanai. Arī venozā parauga iegūšana bērniem primārā aprūpē bieži vien ir tehniski apgrūtināta. CRO POCT var tikt ordinēts jau vizītes laikā pie pacienta (testa rezultāts iegūstams aptuveni 4 minūšu laikā), tas ir mazinvasīvs, viegli veicams un pacientam saudzīgs izmeklējums, jo nepieciešams tikai neliels asins paraugs no kapilārām asinīm, kas ir īpaši būtiski bērnu vecuma pacientiem vai pacientiem, kuriem ir apgrūtināta asins parauga paņemšana (95). Veicot testu konsultācijas laikā, ārstam ir iespēja pamatot klīnisko diagnozi ar objektīviem izmeklējuma rezultātiem un tūlīt informēt pacientu, uzlabojot komunikāciju un līdzestību ārstēšanas izvēlei (96).

Sagaidāms, ka līdz ar CRO POCT plašāku pieejamību, tā lietošana strauji pieaugs (97) (98). Pētījumi rāda, ka ģimenes ārsti uzskata tieši CRO POCT par ordinējamāko testu, lai mazinātu ārsta šaubas par akūtas saslimšanas cēloni un tālāko taktiku (89). CRO POCT primārā aprūpē pieejams jau vairākās valstīs, piemēram, Skandināvijā, Šveicē, Nīderlandē un Dānijā, un tiek plaši izmantots (30, 99), tomēr aizvien tiek pētīts, kādas ir šī testa lietošanas indikācijas dažādās vecuma grupās, kā interpretēt testa rezultātus un kāda ir izmaksu efektivitāte. Pētījumos apstiprināta CRO POCT rezultātu cieša korelācija ar laboratorijā noteikto līmeni gan primārā aprūpē, gan neatliekamās medicīniskās palīdzības nodaļās (95, 100).

CRO POCT efektivitāte AB ordinēšanas mazināšanai primārā aprūpē pacientiem ar elpceļu infekcijām pierādīta pieaugušo populācijā (74, 101), samazinot kopējo AB lietošanu līdz pat 40 %, atkarībā no sākotnējiem AB izrakstīšanas rādītājiem un neizraisot negatīvus blakusefektus (13, 29, 73). Tomēr dati nav pilnībā viennozīmīgi, jo pieaugušajiem ar klepu, lai arī CRO POCT rezultāts iespaido lēmuma pieņemšanu par AB ordinēšanu, tas maz iespaido kopējo AB ordinēšanas biežumu valstīs, kur ir zemi AB izrakstīšanas rādītāji (102). Autors secinājis, ka CRO POCT veikšana kopā ar klīniskā riska izvērtējumu pacientiem ar aizdomām par pneimoniju uzlabo diagnostiku, tomēr būtiska pacientu daļa paliek ar vidēju risku un joprojām ir izaicinājums ārstam lēmuma pieņemšanā (103). Jāņem vērā, ka CRO POCT rezultāts nevar tikt interpretēts izolēti, bet gan vienmēr kopā ar pacienta anamnēzes datiem, objektīvo izmeklēšanu un riska novērtējumu (4, 29). Šī testa veikšana apsverama gadījumos, kad ārstam ir šaubas par pacienta diagnozi un smagas bakteriālas infekcijas iespējamību (104).

Balstoties uz iegūtajiem pierādījumiem par CRO POCT pievienoto vērtību objektīvai izmeklēšanai pieaugušiem pacientiem ar dziļo elpceļu infekcijām (29), testa veikšana ir iekļauta vadlīnijās, un tas tiek plaši izmantots primārā aprūpē (104, 105).

CRO POCT efektivitāte pieaug, kad tests tiek izmantots kombinēti ar citām AABL intervencēm (106, 107), piemēram, ar ārstu komunikācijas prasmju uzlabošanu (72, 108) vai atlikto receptu lietošanu (4). Iekļaujot gan ārstu izglītību, klīniskās vadlīnijas, pacientu izglītošanu un POCT pieejamību, pacientiem ar dziļo elpceļu infekcijām AB lietošana mazinājās par 42 % Lietuvā, par 25 % Spānijā un par 9 % Argentīnā. Efekts tika novērots arī augšējo elpceļu infekciju gadījumos – 20 % Lietuvā, 9 % Spānijā un 5 % Argentīnā (109).

Kvalitatīvie pētījumi arī rāda, ka CRO POCT lietošanu pozitīvi vērtē gan paši pacienti, gan ārsti ne tikai lēmuma pieņemšanai, bet arī kā rīku komunikācijas uzlabošanai ar pacientu (30).

1.5.1. CRO POCT lietošana bērnu vecuma pacientiem primārā aprūpē

Lai arī Skandināvijas valstīs primārā aprūpē pieejams CRO POCT, un tas tiek veikts ne tikai pieaugušiem, bet arī vairāk nekā pusei no konsultētiem bērniem ar akūtām saslimšanām (27), pētījumi par tā ordinēšanu šī vecuma pacientiem ir nepietiekami un ar pretrunīgiem rezultātiem, un vadlīnijās šim vecumam primārā aprūpē CRO POCT nav iekļauts (4, 28, 31, 99).

Tā kā trūkst vienotu rekomendāciju par CRO POCT interpretāciju bērniem, bieži vien autori pētījumos nesniedz konkrētus norādījumus ģimenes ārstiem par rīcības taktiku pēc testa veikšanas, un pat ja sniedz rekomendācijas, tās ir balstītas tikai uz novērojumiem pieaugušo populācijā vai ekspertu viedokli (16).

Pētījumā bērniem ar drudzi bez smagu bakteriālu infekciju pazīmēm, veicot CRO POCT bez rekomendācijām par CRO līmeņu interpretāciju, AB izrakstīšanā netika novērotas statistiski ticamas izmaiņas (110). Tomēr autori arī turpinājuši pētījumu un vērojuši, vai normāls CRO līmenis (< 5 mg/L) pārliecina ārstus atturēties no AB, un secinājumi bijuši pozitīvi. Gandrīz pusei no testētiem pacientiem (40,3 %) CRO nepārsniedz 5 mg/L, un šiem pacientiem statistiski ticami biežāk ārsti AB atlikuši pat gadījumos, kad uz pierādījumiem balstītās nacionālās rekomendācijās ieteikts terapiju apsvērt. Paaugstināts CRO līmenis > 5 mg/L biežāk novērots pacientiem, kuriem arī pēc klīniskām pazīmēm būtu apsverama AB (77,6 % vs. 52,9 %, $p < 0,001$). Autori izvēlējušies zemu sliekšni CRO interpretācijai, jo pierādījumi par CRO līmeni 10–50 mg/L smagu bakteriālu infekciju izslēgšanai vai virālu un bakteriālu infekciju diferencēšanai ir neviennozīmīgi (111, 112). Kopumā metaanalīzē secināts, ka pētījumi CRO POCT lietošanai bez rekomendācijām nav uzrādījuši pietiekamu efektivitāti nepamatotas AB izrakstīšanas mazināšanai (97).

Pretrunīgi rezultāti redzami arī pētījumos, kuros autori snieguši rekomendācijas par CRO POCT interpretāciju (97). Vienā pētījumā ģimenes ārsti tika informēti, ka smagas bakteriālās infekcijas ir reti sastopamas, ja $CRO < 20$ mg/L, bet ticamas, ja $CRO > 80$ mg/L (rekomendācijas adaptētas no pētījumiem neatliekamā medicīniskā palīdzībā), un statistiski

ticamas atšķirības AB izrakstīšanā un hospitalizācijā netika novērotas. Neskatoties uz rezultātiem, ārsti novērtējuši testu kā lietderīgu un plašāk ieviešamu ikdienas praksē, bet norādījuši, ka nepieciešamas precīzākas norādes CRO testa interpretācijā, lai sasniegtu lielāku efektivitāti (111).

Lai arī pieaugušiem ar dziļo elpceļu infekcijām ir pētījumos apstiprināts efekts CRO POCT lietošanai primārā aprūpē un tests iekļauts vadlīnijās (29, 72, 101, 108), un bērnu vecuma pacientiem ir apstiprināta CRO marķiera nozīme pneimoniju diagnostikā neatliekamās palīdzības nodaļās (45, 113) un smagu bakteriālu infekciju izslēgšanā (114), tomēr tā nozīme bērniem ar dziļo elpceļu infekcijām primārā aprūpē līdz šim nav apstiprināta. Nīderlandē veiktā pētījumā, kurā ārstiem tika sniegtas rekomendācijas par CRO POCT interpretāciju (rezultāts jāvērtē kopā ar klīnisko novērtējumu un pazīmēm; $\text{CRO} < 10 \text{ mg/L}$ mazina pneimonijas risku, bet neizslēdz to; $> 100 \text{ mg/L}$ – ticama pneimonija; $10\text{--}100 \text{ mg/L}$ – pneimonijas risks pieaug, palielinoties CRO vērtībai), netika novērotas statistiski ticamas atšķirības starp CRO POCT grupu un kontroles grupu AB izrakstīšanā bērniem ar vieglām dziļo elpceļu infekcijām (46). Jāatzīmē, ka kopējais AB izrakstīšanas biežums bija salīdzinoši zems – 39 % kontroles grupā vs. 30 % intervences grupā, kā arī autori norāda, ka pietrūkst skaidru rekomendāciju bērnu vecumam par CRO POCT interpretāciju, un nepieciešami tālāki pētījumi, lai izvērtētu tā nozīmi primārā aprūpē šai vecuma grupai.

Savukārt četros pētījumos zemas un vidējas attīstības valstīs, kur ārstiem tika sniegtas norādes par CRO interpretāciju, AB lietošana mazinājās (31). Vienā pētījumā salīdzināti CRO sliekšņi ($> 20 \text{ mg/L}$ un $> 40 \text{ mg/L}$) un novērots, ka AB lietošana mazinājusies grupā ar sliekšni 40 mg/L (115). Otrs pētījums, kas uzrādīja CRO POCT ietekmi uz AB lietošanas mazināšanu, tika veikts Vjetnamā pacientiem ar vieglām elpceļu infekcijām, un tajā tika rekomendēts atturēties no AB ordinēšanas, ja $\text{CRO} < 20 \text{ mg/L}$ bērniem no 6 gadu vecuma un $< 10 \text{ mg/L}$ – bērniem līdz 6 gadu vecumam (116). Tomēr abos šajos pētījumos bija gandrīz 2 reizes augstāki sākotnējie AB lietošanas rādītāji nekā Eiropā veiktajos pētījumos. 2025. gadā publicēts randomizēts pētījums Kirgizstānā, kurā iekļauti bērni līdz 12 gadu vecumam ar elpceļu infekcijām un ģimenes ārstiem sniegtas sekojošas rekomendācijas – CRO koncentrācija līdz 10 mg/L norāda uz virālu vai vieglu bakteriālu infekciju un AB lietošana nebūtu ieteicama, vidēji rādītāji starp 10 mg/L un 50 mg/L ir pelēkā zona, kurā potenciāli AB būtu atliekama, bet virs 50 mg/L terapija būtu ordinējama. 75 % no iekļautajiem pacientiem CRO koncentrācija bija zem 10 mg/L , 23 % – pelēkā zonā, un tikai 3 % – virs 50 mg/L . AB izrakstīšana zemāka bija CRO POCT grupā, salīdzinot ar kontroles grupu (36 % vs. 60 %), tomēr kopumā AB tika izrakstītas biežāk arī CRO POCT grupā, kā varētu sagaidīt pēc noteiktajiem CRO līmeņiem. Kopumā Kirgizstānā AB izrakstīšanas līmenis ir augsts, un antibakteriālie līdzekļi ir pieejami

kā bezrecepšu medikamenti (117). Visaugstākais efekts (AB izrakstīšana mazinājusies no 40 % uz 2 %) tika novērots pētījumā, kurā CRO POCT tika integrēts pneimoniju diagnostiskā algoritmā un rekomendēts uzsākt AB pacientiem ar dziļo elpceļu infekcijas pazīmēm un CRO > 80 mg/L (118). Novēroto efektivitāti autori skaidro gan ar izmantoto augsto CRO sliekšni, salīdzinot ar citiem pētījumiem, gan ar mērķētu pacientu testēšanu ar bakteriālas pneimonijas riska pazīmēm. Arī citi autori iepriekš rekomendējuši CRO POCT veikt tikai augstāka riska pacientiem pēc klīniskā novērtējuma un sekojoši CRO līmeni < 5 mg/L izmantot kā drošu rīku, lai izslēgtu smagas bakteriālas infekcijas un novērstu nevajadzīgu nosūtīšanu uz slimnīcu (114).

Kopumā 2019. gadā veiktā metaanalīzē secināts, ka dati bērnu vecuma pacientiem ir ļoti heterogēni un nepietiekami, lai izdarītu kopējus secinājumus un lemtu par tā izmantošanu primārā aprūpē (97).

Pētījumos nav apstiprinājusies CRO POCT negatīva ietekme uz klīnisko iznākumu, atkārtotu konsultāciju nepieciešamību vai hospitalizāciju (97).

1.5.2. CRO POCT rezultātu interpretācija

Arī Skandināvijas valstīs, kurās CRO POCT pieejams ikdienas praksē, trūkst precīzu vadlīniju šī testa interpretācijai gan pieaugušo populācijā, gan īpaši bērnu vecuma pacientiem. Tomēr pētījumi rāda, ka vadlīniju iekļaušana būtiski palielina testa efektivitāti AB lietošanas mazināšanai gan pieaugušo, gan bērnu vecumā (28, 42, 97).

Lielākā daļa randomizēto pētījumu par CRO POCT efektivitāti pieaugušiem ar dziļo elpceļu infekcijām izmanto līdzīgu algoritmu (1.1. tabula), kur pie CRO < 20 mg/L tiek rekomendēts atlikt AB uzsākšanu, bet uzsākt to, ja koncentrācija ir virs 100 mg/L. Šīs rekomendācijas arī ir par pamatu izstrādātām vadlīnijām Anglijā, Nīderlandē un Skandināvijas valstīs (98).

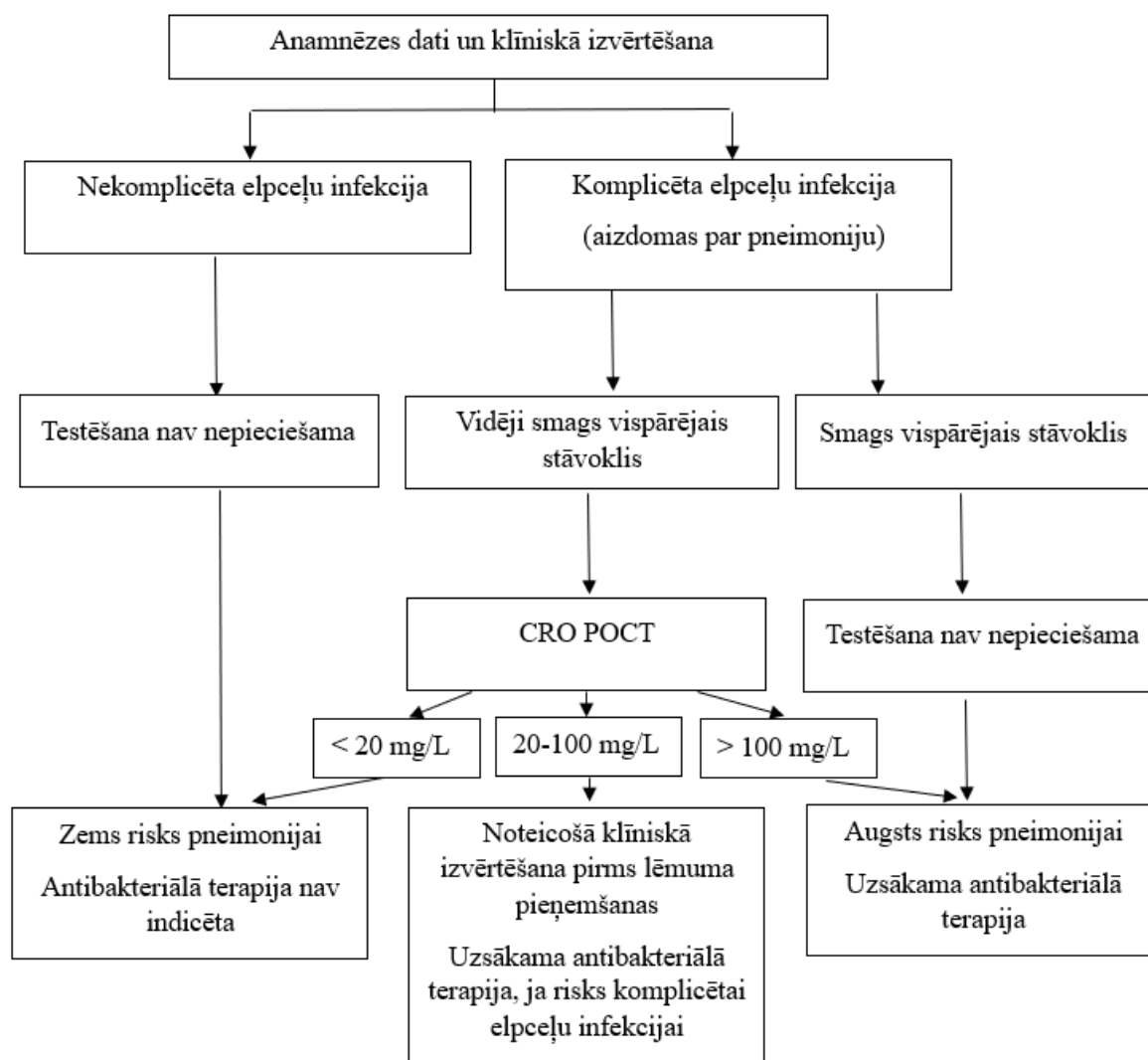
1.1. tabula

C reaktīvā olbaltuma līmeņu interpretācija un rīcības taktika pieaugušiem ar dziļo elpceļu infekcijām

CRO vērtības	Novērtējums	Lēmuma pieņemšana
< 20 mg/L	Pašlimitējošas infekcijas	Atturēties no antibakteriālās terapijas
20–40 mg/L	Pārsvarā pašlimitējošas infekcijas Jāizvērtē klīniskie riska faktori	Atturēties no antibakteriālās terapijas zema riska pacientiem Apsverama atliktās receptes izrakstīšana
41–100 mg/L	Klīniskais izvērtējums prevalē lēmuma pieņemšanā Jāizvērtē klīniskie riska faktori	Apsverama antibakteriālā terapija pacientiem ar hroniskām blakusslimībām, kas paaugstina komplikāciju risku (HOPS, diabēts, lielāks vecums)
> 100 mg/L	Smaga infekcija	Ordinējama antibakteriālā terapija Apsverama hospitalizācija

Adaptēts no Van Hecke et al. 2023. Guidance on C-reactive protein point-of-care testing and complementary strategies to improve antibiotic prescribing for adults with lower respiratory tract infections in primary care. Front. Med., 10. doi: 10.3389/fmed.2023.1166742 (29).

Arī Dānijas vadlīnijās pieaugušiem ar dziļo elpceļu infekcijām sniegtas līdzīgas rekomendācijas par CRO POCT interpretāciju (1.1. attēls).



1.1. attēls. **Klīniskais ceļš Dānijā pieaugušiem ar akūtu klepu**

Attēls adaptēts no Schuijt et al. 2018. Influence of point-of-care C-reactive protein testing on antibiotic prescription habits in primary care in the Netherlands. *Fam. Pract.*, 35, 179–185. doi: 10.1093/fampra/cmz081 (119).

Kopēja iezīme ir pelēkā zona starp CRO vērtībām 20–100 mg/L, kuru gadījumā ārsta lēmums par ārstēšanu un tālāko taktiku pamatā vairāk balstās nevis uz izmeklējuma rezultātiem, bet klīniskām pazīmēm, un šajā intervālā arī novērojamas lielākās variācijas AB izrakstīšanā (30, 103). Pētījumā Dānijas primārā aprūpē novērots, ka pie CRO koncentrācijas > 40 mg/L puse no pacientiem saņem AB, bet pie > 50 mg/L tā ordinēta jau 75 % pacientu. Lai arī zemāks sliekšnis vērojams, pieaugot pacienta vecumam, arī bērnu vecuma pacientiem strauji pieauga AB ordinēšana, paaugstinoties CRO koncentrācijai virs 40 mg/L (98).

Bērniem pētīts algoritms, kombinējot CRO POCT līmeņus ar klīniskām pazīmēm, smagu bakteriālu infekciju izslēgšanai neatliekamā medicīniskā palīdzībā (1.2. attēls) (47).

Tajā izmantots luksofora princips, sadalot pacientus 3 riska pakāpēs pēc primāri noteikta CRO POCT līmeņa. Pacienti ar CRO > 75 mg/L prioritizējami kā augsta riska grupa un nosūtāmi papildus izmeklējumiem un pediatra apskatei, jo smagu bakteriālu infekciju risks ir 26,8 %. Vidēja riska pacientiem ar CRO 20–75 mg/L ar vismaz vienu riska pazīmi pēc klīniskā novērtējuma smagu bakteriālu infekciju risks ir 8,1 %, bet zema riska pacientiem ar CRO < 20 mg/L ar vismaz vienu riska pazīmi pēc klīniskā novērtējuma smagu bakteriālu infekciju risks ir 3,8 %. Pacientiem ar vidēju un zemu risku bez riska pazīmēm pēc klīniskā novērtējuma risks vēl samazinās līdz 0,6 % un 0,4 %. Tomēr pētījumā 0,4 % no zema riska grupas tika neatpazītas smagas bakteriālas infekcijas, līdz ar to papildus CRO POCT būtiski ir stingri izvērtēt klīnisko stāvokli un pacientam nodrošināt drošības tīklu.

Kopumā pētījuma piedāvātajam algoritmam tika novērota 97,1 % (95 % CI 94,3–98,7 %) jutība, un 99,6 % (95 % CI 99,2–99,8 %) negatīvā paredzamā vērtība. Autori secinājuši, ka CRO POCT pievienošana klīniskam novērtējumam bērniem ir apsverama, lai identificētu smagas bakteriālas infekcijas, tomēr nepieciešami turpmāki pētījumi un validācija, lai algoritmu varētu ieviest praksē.

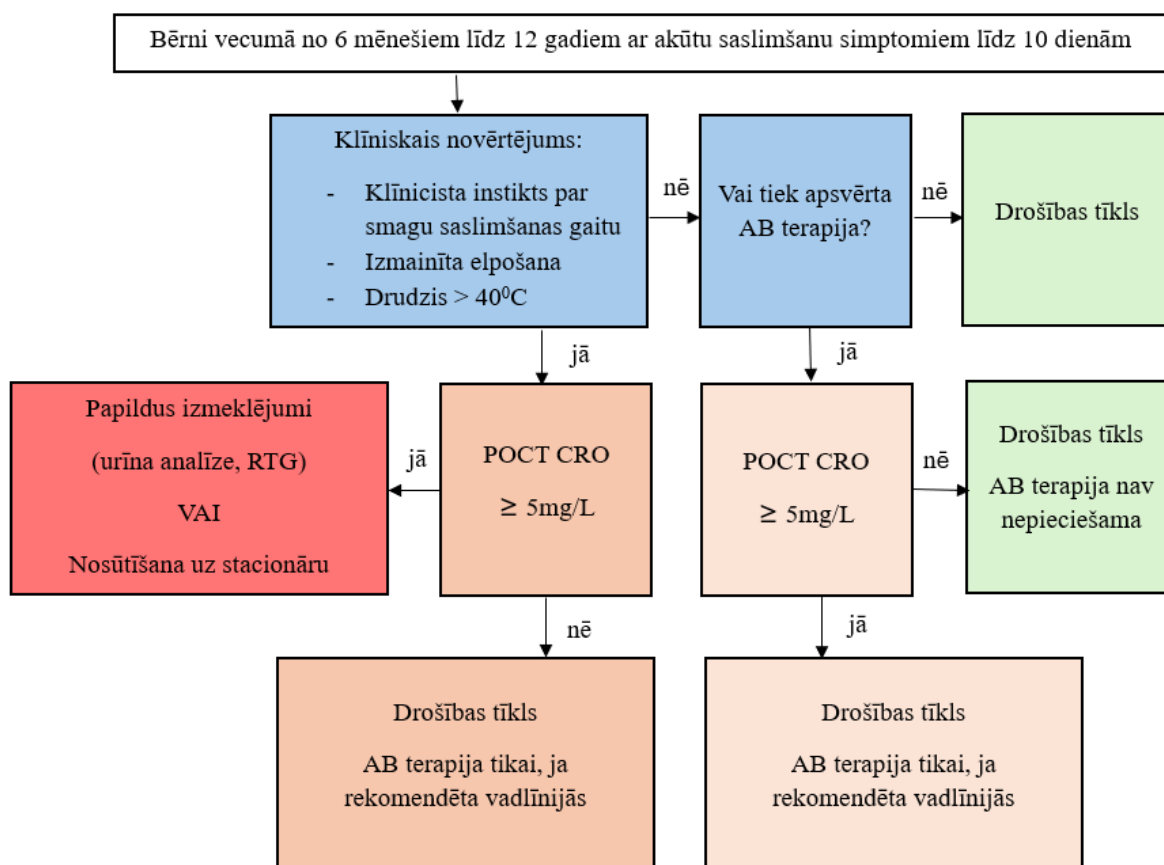
CRO līmenis	Triāžas līmenis	Klīniskās pazīmes	Taktika
< 20 mg/L	1. līmenis	SpO ₂ < 95 %? 	Nē visām pazīmēm
		T > 39,5 ° C? EF > 50x/ min? Rekapilarizācijas. laiks > 2 sek? Stenēšana? Sāpes vēderā?  Bāla āda? Sāpes sprandā? Petehijas? Nenomierināms? Miegains?	 Pasīvs drošības tīkls Jā 1 vai vairāk pazīmēm  Sertificēta pediatra konsultācija
20–75 mg/L	2. līmenis	Vecāku bažas – saslimšana norit atšķirīgi no citām reizēm? 	Nē visām pazīmēm
		Drudzis nemazinās pēc pretdrudža medikamentiem? Vecums < 6 mēneši?  Drudzis < 1 diena? Vemšana? Intensīva raudāšana? Samazināta šķidruma uzņemšana?	 Aktīvs drošības tīkls Jā 1 vai vairāk pazīmēm  Sertificēta pediatra konsultācija
> 75 mg/L	3. līmenis		Vienmērificēta pediatra konsultācija

1.2. attēls. Pētījumā izmantotais rīcības ceļš bērniem ar akūtām infekcijām smagu bakteriālu infekciju atpazīšanai neatliekamā medicīniskā palīdzībā

Adaptēts no Verbakel et al. 2018. Point-of-care C reactive protein to identify serious infection in acutely ill children presenting to hospital: prospective cohort study. Arch. Dis. Child., 103, 420–426. doi: 10.1136/ARCHDISCHILD-2016-312384 (47).

CRO zem 20 mg/L tiek uzskatīts arī par drošu līmeni, lai izslēgtu smagu bakteriālu infekciju bērniem ar drudzi hospitālā etapā (100, 110). Tomēr ambulatorā etapā smagu bakteriālu infekciju risks ir zemāks, un dati no uzņemšanas nodaļām un stacionāra nav pilnībā uz to attiecināmi. Ambulatoram etapam kā drošs CRO līmenis smagu bakteriālu infekciju izslēgšanai pētījumos ir apstiprinājies CRO zem 5 mg/l (114), kas varētu būt saistāms ar pacientu agrīnāku vēršanos pie ģimenes ārsta.

Balstoties uz šiem pierādījumiem, 2022. gadā uzsākts pirmais pētījums par CRO POCT pievienošanu iepriekš validētam klīniskam ceļam smagu bakteriālu infekciju izslēgšanai bērniem ar akūtām saslimšanām primārā aprūpē (16). Klīniskais ceļš, kurā iekļauta ārsta intuitīva sajūta par pacienta stāvokļa smaguma pakāpi, elpošanas traucējumi, drudzis virs 40°C un caureja bērniem no 1 līdz 2,5 gadu vecumam uzrādīja 100 % jutību un 83,6 % specifiskumu (49). Tā kā 17 % bērnu, vadoties pēc klīniskā ceļa, tika nosūtīti uz novērošanu, bet smagas bakteriālas infekcijas netika novērotas, autori pētījuši turpmākas iespējas uzlabot rezultātus, pievienojot CRO POCT. Līdz šim vēl nav pieejami rezultāti par tā efektivitāti. Izmantotais algoritms aplūkojams 1.3. attēlā.



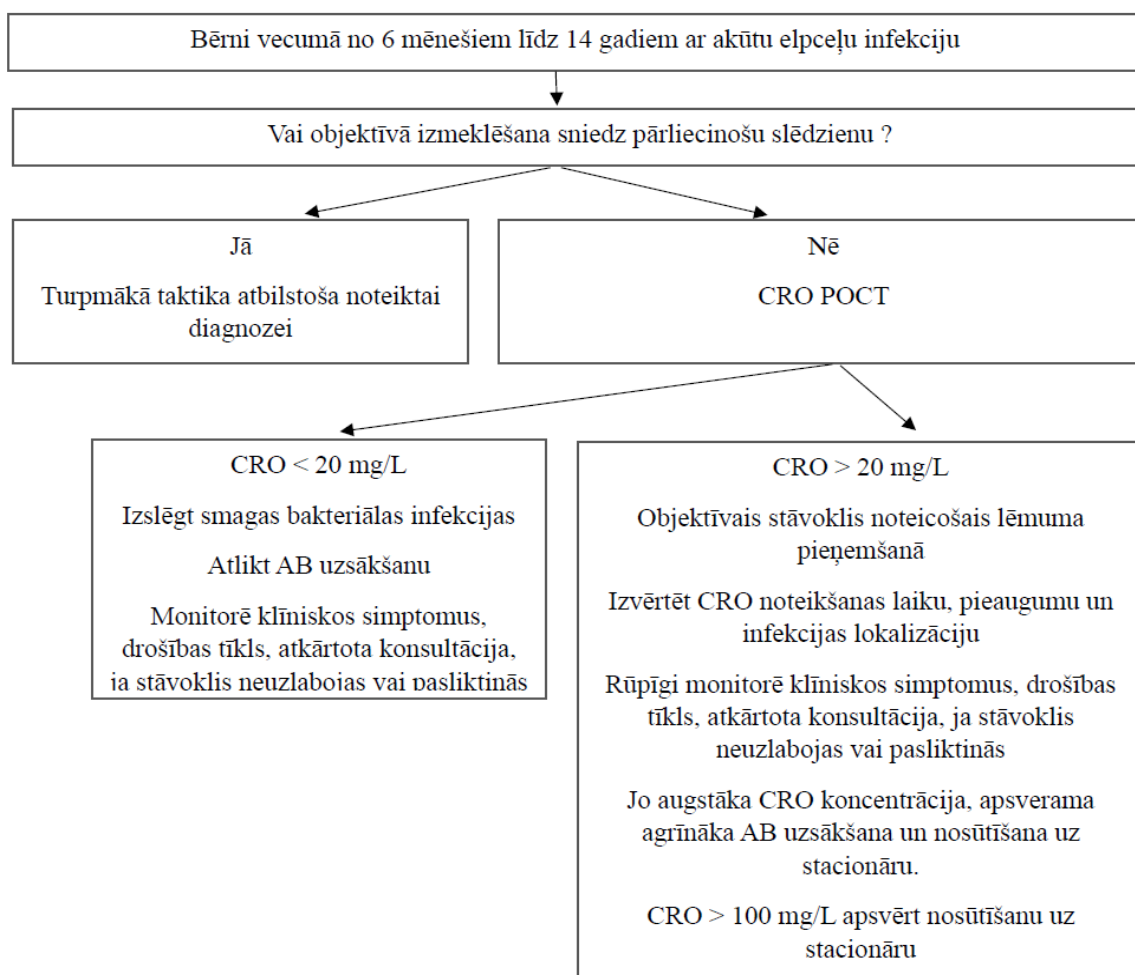
1.3. attēls. Pētījumā izmantotais rīcības ceļš bērniem ar akūtām saslimšanām

Attēls adaptēts no Verbakel et al. 2022. Protocol: Antibiotic prescribing rate after optimal near-patient C-reactive protein testing in acutely ill children presenting to ambulatory care (ARON project): protocol for a cluster-randomized pragmatic trial. BMJ Open, 12, 58912. doi: 10.1136/BMJOPEN-2021-058912 (16).

AB – antibakteriālā terapija, RTG – radioloģiskie izmeklējumi

2023. gadā savukārt publicēts pirmais starpvalstu ekspertu izstrādāts algoritms par CRO POCT lietošanas nozīmi bērniem no 6 mēnešu līdz 14 gadu vecumam kopā ar klīnisko novērtējumu, vienlaicīgi uzlabojot ārsta komunikācijas prasmes un aktualizējot atlikto recepšu ordinēšanu (34). Šajā algoritmā izmantots augstāks CRO sliekšnis – 20 mg/L (1.4. attēls). Autori atzīmē, ka aptuveni pusei pacientu sagaidāms CRO < 20 mg/L, un tas parāda lielu potenciālu, kā izvairīties no nepamatotas AB ordinēšanas, ja arī klīniski nav aizdomu par smagu bakteriālu infekciju. Šie pacienti būtu jānodrošina ar drošības tīklu un jānovērtē slimības attīstība. Drošības tīkls nozīmē to, ka bērnam un tā piederīgajiem tiek sniegti padomi par to, kādi simptomi un pazīmes jāvēro, kāda būtu tālākā rīcības taktika un kuros gadījumos būtu atkārtoti jāmeklē ārstniecības personu konsultācija. Atkārtotas konsultācijas būtu īpaši jāapsver, ja pacients pie ārsta nonāk saslimšanas pirmajā dienā, kad objektīvie simptomi var būt nepilnīgi un CRO koncentrācija vēl ir neobjektīva.

Savukārt, ja CRO ir 20 mg/L vai vairāk, lielāka nozīme lēmuma pieņemšanā ir tieši klīniskiem simptomiem un objektīvai atradei, un CRO koncentrācija to tikai papildina. Būtiski izvērtēt, kurā sūdzību dienā CRO tests veikts, īpaši ņemot vērā, ka primārā aprūpē pacienti bieži nonāk jau agrīnā saslimšanas stadijā, un šajos gadījumos, iespējams, nepieciešama testa atkārtošana. Jāapsver papildus diagnostisko izmeklējumu izmantošana, pacienta novērošana vai pieredzējuša speciālista apskate. Jo augstāks noteiktais CRO līmenis, jo aktīvāku ārsta rīcību tas prasa, gan apsverot ārstēšanas izvēli, gan iespējamu stacionēšanu. Ja CRO koncentrācija pārsniedz 75 mg/L, autori stingri rekomendē apsvērt AB uzsākšanu.



1.4. attēls. Rīcības ceļš bērniem ar akūtām saslimšanām primārā aprūpē

Attēls adaptēts no Staiano, A. Et al. 2023. C-reactive protein point-of-care testing and complementary strategies to improve antibiotic stewardship in children with acute respiratory infections in primary care. Front. Pediatr., 11, 1–12. doi: 10.3389/fped.2023.1221007.
AB – antibakteriālā terapija

1.5.3. CRO POCT testa izmantošanas biežums un indikācijas

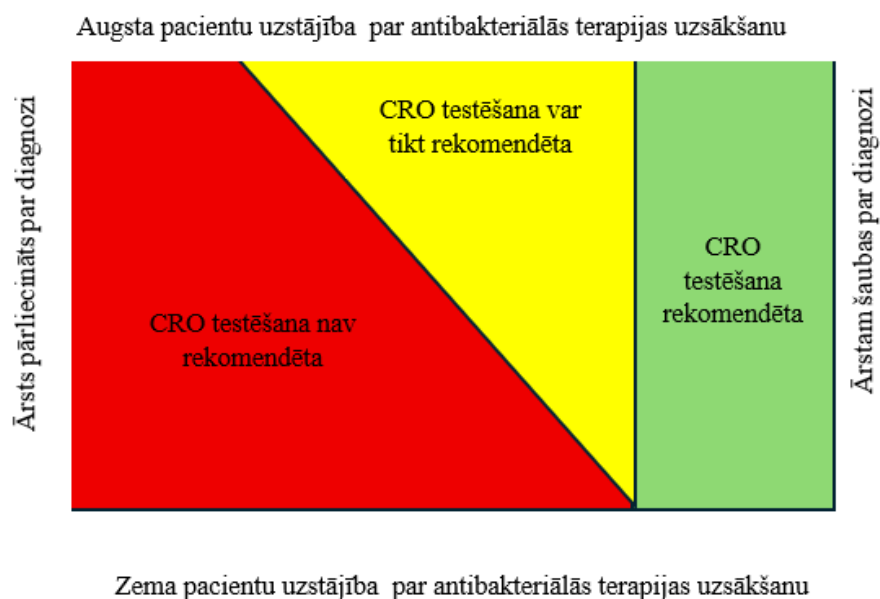
CRO POCT ienākot primārā aprūpē, tiek meklēts līdzsvars starp testa efektīvu lietošanu un nepamatotu ordinēšanu, jo pētījumi rāda, ka gan testa reta izmantošana, gan pārāk bieža tā veikšana var veicināt AB nepamatotu ordinēšanu (98, 101). Neatbilstošai CRO POCT lietošanai gadījumos, kad bakteriāla infekcija ir maz ticama, var sekot kļūdaina testa interpretācija (120). Jau mēreni paaugstinātas CRO koncentrācijas (> 20 mg/L) ārstiem var radīt šaubas par terapijas izvēli un novest pie nepamatotas AB uzsākšanas (98, 121). Zviedrijā veiktā pētījumā arī novērots, ka ģimenes ārstiem, kuri pacientiem biežāk izraksta AB, ir augstāki CRO POCT lietošanas rādītāji, AB tiek izrakstīta pie zemākām CRO koncentrācijām vai negatīva AGBHS eksprestesta, kā arī pacientam biežāk tiek noteikta potenciāli bakteriāla diagnoze (53).

Pārāk plaša CRO POCT lietošana pacientiem ar elpceļu infekcijām netiek rekomendēta, jo aptuveni pusē gadījumu diagnoze var tikt pamatota ar objektīvo atradi un anamnēzes datiem, un papildus izmeklējumi nav nepieciešami (30). CRO POCT nav iekļauts vadlīnijās

nekomplicētu augšējo elpceļu infekciju, otīta vai faringīta gadījumos, tomēr tests tiek plaši izmantots pacientiem ar šīm infekcijas lokalizācijām (4). Dānijā katram otrajam pacientiem tiek veikts CRO tests (98). Faringīta gadījumā nereti negatīvs AGBHS eksprestests tiek papildināts ar CRO POCT vai pat sākotnēji jau aizvietots valstīs, kur abi šie testi pieejami primārā aprūpē (122).

No otras puses, pārāk strikta testa ierobežošana, piemēram, pacientiem ar dziļo elpceļu infekcijām, rekomendējot to izmantot tikai gadījumos, ja ārstam ir šaubas par terapijas uzsākšanu, varētu novest pie neizmantojamā testa priekšrocībām (29). Ārsti bieži jūtas nepamatoti pārliecināti par noteikto diagnozi un AB uzsākšanu, vienlaicīgi gandrīz pusei pacientu ar dziļo elpceļu infekcijām AB uzsākta, nesekojojot vadlīnijām (18, 29). Būtiski būtu testu plašāk ieviest valstīs ar augstiem AB ordinēšanas rādītājiem un vieglu antibakteriālo līdzekļu pieejamību (4). Jāņem vērā, ka tests nevar tikt lietots izolēti no anamnēzes datiem un objektīvās atrades. Pieredze Skandināvijas valstīs liecina, ka tests dažreiz tiek lietots pat pirms ārsta apskates, un šāda taktika var veicināt AB nepamatotu lietošanu (98).

Kā papildus ieguvumi testa veikšanai ir komunikācijas uzlabošana ar pacientu, jo CRO POCT objektīvi pamato pacientam noteikto diagnozi un AB atlikšanu (123). Līdz ar to testa indikācijas varētu tikt paplašinātas situācijās, kad pacienti uzstāj uz AB uzsākšanu (1.5. attēls).



1.5. attēls. CRO POCT lietošanas rekomendācijas pacientiem ar akūtām elpceļu infekcijām

Attēls adaptēts no Llor, C. 2025. Expert Review of Respiratory Medicine C-reactive protein point-of-care testing to guide antibiotic prescribing for respiratory tract infections. Expert Rev. Respir. Med., 00, 1–15. doi: 10.1080/17476348.2025.2510378 (4).

2. Materiāli un metodes

2.1. Pētījuma laiks un norises vieta

Pētījuma dizains ir randomizēts kontrolēts intervences pētījums. Pētījums tika veikts Latvijā, primārā aprūpē, 80 ģimenes ārstu praksēs (5 ārstu prakses izstājās pēc randomizācijas, analizēti dati no 75 ārstu praksēm), un kopumā tajā tika iekļauts 3801 bērnu vecuma pacients.

Pētījums tika sagatavots uzsākšanai laika posmā no 2019. gada 1. janvāra līdz 31. maijam. Ģimenes ārstu atlase tika uzsākta 2019. gada 6. augustā, 2019. gada 1. novembrī tika veikta ģimenes ārstu randomizācija un no 19. novembra ārsti uzsāka pacientu iekļaušanu. Sākotnēji pacientu iekļaušana bija plānota līdz 2020. gada 31. maijam, tomēr Covid-19 pandēmijas ietekmē pacientu iekļaušana tika apturēta 2020. gada aprīlī un atsākta 2020. gada oktobrī. Kopējais pētījuma laiks tika pagarināts līdz 2021. gada 30. aprīlim (2.1. attēls).

2.2. Pētījuma uzbūve un norise

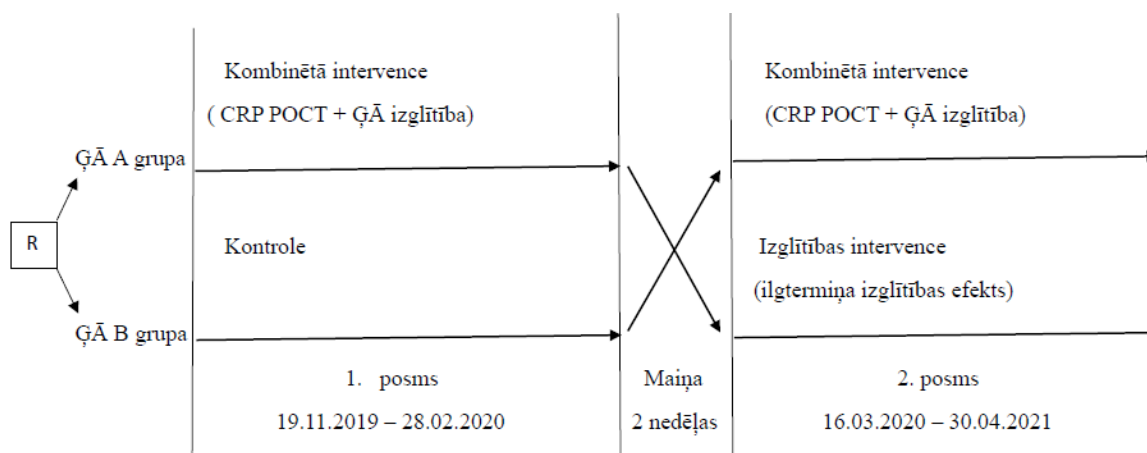
Pētījums sastāvēja no 2 posmiem. Pētījuma norise shematiski attēlota 2.1. attēlā. Ģimenes ārstu prakšu randomizācijai tika izmantota statistikas programmas STATA v.14. *random-number* funkcija, nosakot, ka kopējais ārstu prakšu skaits ir 80, kas tiks sadalītas 2 vienādos blokos pa 40 praksēm katrā blokā (A un B grupa), stratificējot pēc ārstu lokalizācijas Latvijas reģionos. Randomizācijas rezultātā katrai ārstu praksei tika piešķirts nejauši izvēlēts skaitlis (kods) 1 vai 2, kurš arī nosaka prakses piederību katrai no 2 randomizācijas grupām un vēlāko secību – kuras ģimenes ārstu prakses pirmās būs pakļautas intervencei.

Pirmajā posmā pirmā ārstu grupa (A grupa) saņēma kombinētu intervenci (ģimenes ārstu izglītojoša intervence un CRO POCT pieejamība praksē), bet otra ārstu grupa (B grupa) turpināja līdzšinējo praksi bez intervencēm un veidoja kontroles grupu. Abās grupās tika uzsākta pacientu iekļaušana atbilstoši pacientu iekļaušanas un izslēgšanas kritērijiem.

Pēc 3 mēnešiem divu nedēļu laikā notika grupu maiņa – ģimenes ārsti no B grupas otrajā posmā saņēma kombinētu intervenci (ģimenes ārstu izglītojoša intervence un CRO POCT pieejamība praksē), savukārt, A grupa turpināja ikdienas praksi bez CRO POCT pieejamības. Jāatzīmē, ka šī grupa vairs neatbilda kontroles grupai, jo iepriekš jau bija saņēmusi izglītojošo intervenci, kas varētu ietekmēt antibakteriālās terapijas lietošanas paradumus, līdz ar to pētījuma rezultātos tika izdalītas 3 grupas :

1. Kombinētās intervences grupa (A grupa pirmajā posmā un B grupa otrajā posmā).
2. Kontroles grupa (B grupa pirmajā posmā).
3. Izglītojošās intervences grupa (A grupa otrajā posmā).

Pētījuma modelis ar 2 posmiem galvenokārt tika izvēlēts, lai palielinātu ģimenes ārstu motivāciju dalībai, dodot iespēju katram ārstam gūt jaunu pieredzi CRO POCT lietošanā.



2.1. attēls. Pētījuma shematiskais attēlojums

GĀ – ģimenes ārsti, R – randomizācija, CRO POCT – C reaktīvā olbaltuma eksprests

2.3. Pētījuma dalībnieku (ģimenes ārstu) iekļaušana pētījumā

Šī pētījuma paredzētais izlases apjoms bija 80 ģimenes ārsti. Šādu izlases apjomu noteica pieejamo CRO POCT iekārtu skaits (pētījuma vajadzībām tika piešķirtas 40 iekārtas).

Pētījumā iekļauto ģimenes ārstu atlase notika divos posmos. Pirmajā posmā tika veikta nejaušināta ģimenes ārstu atlase no Nacionālā veselības dienesta mājaslapā pieejamā Latvijas ģimenes ārstu reģistra (<http://www.vmnvd.gov.lv/lv/veselibas-aprupes-pakalpojumi/gimenes-arsti/gimenes-arsti-atbilstosi-teritorijam>). Kopā tika iegūti dati no 5 failiem (Vidzemes, Zemgales, Kurzemes, Latgales un Rīgas reģiona), faili apkopoti vienā datu failā turpmākai apstrādei. Tā kā daži ārsti strādā vairākās praksēs, tika atlasītas unikālās personas. Izlases rāmi veidoja 1268 personas. Gaidāmais atteikumu skaits tika pieņemts 50 %, tādēļ izlasē sākotnēji tika iekļautas 160 personas. Ar vienkāršu gadījuma loterijas principu tika veikta personu atlase proporcionāli reģionā reģistrēto ģimenes ārstu skaitam (2.2. attēls).



2.2. attēls. Atlasītās ģimenes ārstu prakses pēc pirmā izlases atlasē posma (n = 160)

Atlasītajiem ģimenes ārstiem tika nosūtīta informatīva vēstule par pētījumu un uzaicinājums dalībai, kā arī tika veikta telefoniska saziņa ar ārstu. Diemžēl atteikumu skaits bija ievērojami lielāks, nekā sākotnēji tika plānots, un pēc pirmā iekļaušanas posma dalībai pētījumā piekrita 38 uzrunātie ārsti. Viszemākā atsaucība tika novērota Zemgales reģionā (15,4 % no aprēķinātā mērķa izlases skaita) un Kurzemes reģionā (28,6 % no aprēķinātā mērķa izlases skaita) (2.1. tabula).

2.1. tabula

Ģimenes ārstu izlases lielums un sasniegtais dalībnieku skaits

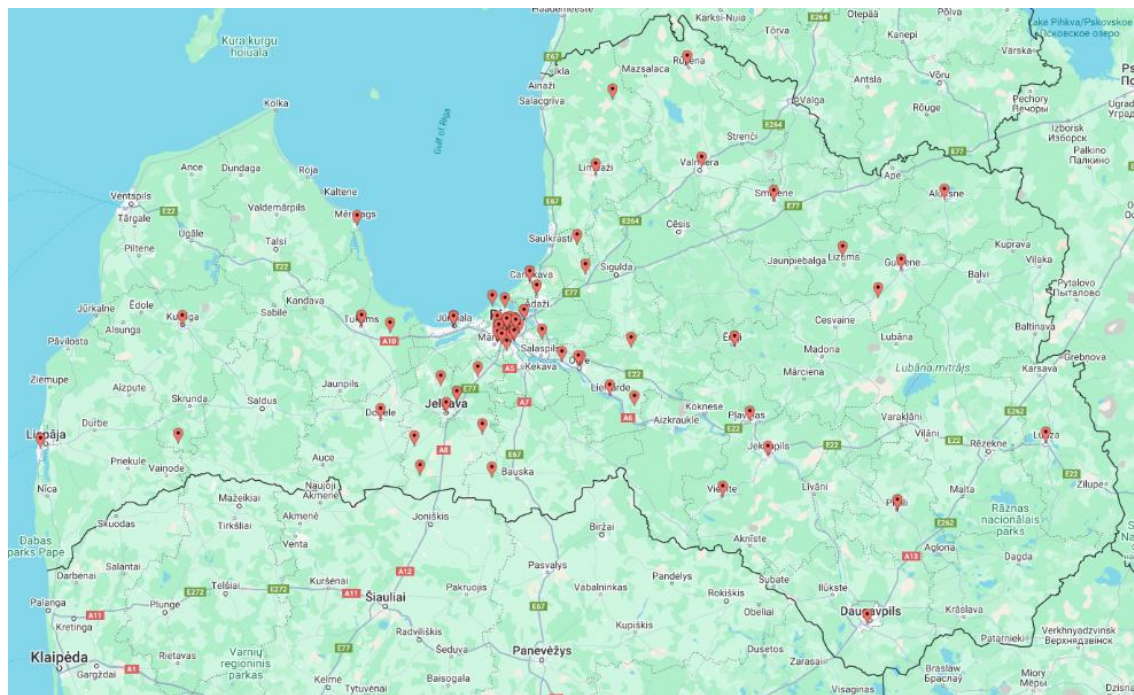
Ģimenes ārsta prakses atrašanās vieta	Mērķa izlase n = 80	1. posms Atlasītie ārsti n = 160	1. posms Sasniegtais izlases apjoms n = 38 (% no mērķa izlases)	2. posms Sasniegtais izlases apjoms n = 42	Kopējais dalībnieku skaits n = 80
Kurzemes reģions	14	29	4 (28,6)	4	8
Vidzemes reģions	9	18	7 (77,8)	5	12
Zemgales reģions	13	26	2 (15,4)	2	4
Latgales reģions	11	22	8 (72,7)	12	20
Rīgas reģions	32	65	17 (53,1)	19	36

Otrajā posmā ģimenes ārsti tika uzrunāti klātienē Latvijas Lauku Ģimenes Ārstu asociācijas sēdē un Latvijas Ģimenes Ārstu asociācijas sēdē. Ar ārstiem, kuri bija ieinteresēti dalībai pētījumā, notika telefoniska saziņa, lai gūtu apstiprinājumu dalībai. Pēc otrā posma tika sasniegts plānotais izlases apjoms (n = 80 ģimenes ārsti).

Lai motivētu ārstus, par dalību pētījumā un pētījuma laikā organizētajā izglītojošā pasākumā tika piešķirti tālākizglītības punkti, atbilstoši saņemtajām izglītības stundām, kā arī

pētījuma uzbūve tika veidota tā, lai visiem dalībniekiem būtu iespēja iegūt jaunu pieredzi, izmantojot CRO POCT ierīci ikdienas praksē.

Kopumā pētījumā tika iekļauti 8 ģimenes ārsti no Kurzemes reģiona, 12 – no Vidzemes, 4 – no Latgales, 20 – no Zemgales un 36 no Rīgas reģiona. Iekļauto ģimenes ārstu atrašanās vietas parādītas 2.3. attēlā. Kurzemes reģionā un Zemgales reģionā netika sasniegts plānotais izlases apjoms. Izlases lielums un sasniegtais ģimenes ārstu dalībnieku skaits ir parādīts 2.1. tabulā.



2.3. attēls. Pētījumā iekļauto ģimenes ārstu sadalījums Latvijas teritorijā (n = 80)

Pētījumā bija būtiski iekļaut datus no dažādas lokalizācijas ģimenes ārstu praksēm – gan galvaspilsētas, gan reģionālām pilsētām, gan lauku teritorijām, jo tas saistīts arī laboratorisko izmeklējumu pieejamību.

Kopumā pētījumā piedalījās 35 ārsti no Rīgas un Pierīgas reģiona, 21 ārsts no reģionālām pilsētām un 24 ārsti no lauku teritorijām. Ģimenes ārstu turpmākā dalība pētījumā parādīta 2.4. attēlā. Pieci ģimenes ārsti atteicās no dalības pētījumā pēc randomizācijas (divi ģimenes ārsti no Rīgas reģiona, divi no Kurzemes reģiona, viens no Zemgales reģiona), attiecīgi dalību pētījumā turpināja 75 ārsti. Divi ārsti atteicās no turpmākas dalības pētījuma otrajā posmā (1 no Kurzemes reģiona, 1 no Latgales reģiona).

2.4. Pacientu iekļaušana pētījumā

Iekļaušanas kritēriji: pētījumā iekļauti bērni no 1 mēneša līdz 17 gadu vecumam, kuri apmeklēja ģimenes ārstu klātienē vizītē ar akūtu saslimšanu un sūdzībām ne ilgāk kā 5 dienas.

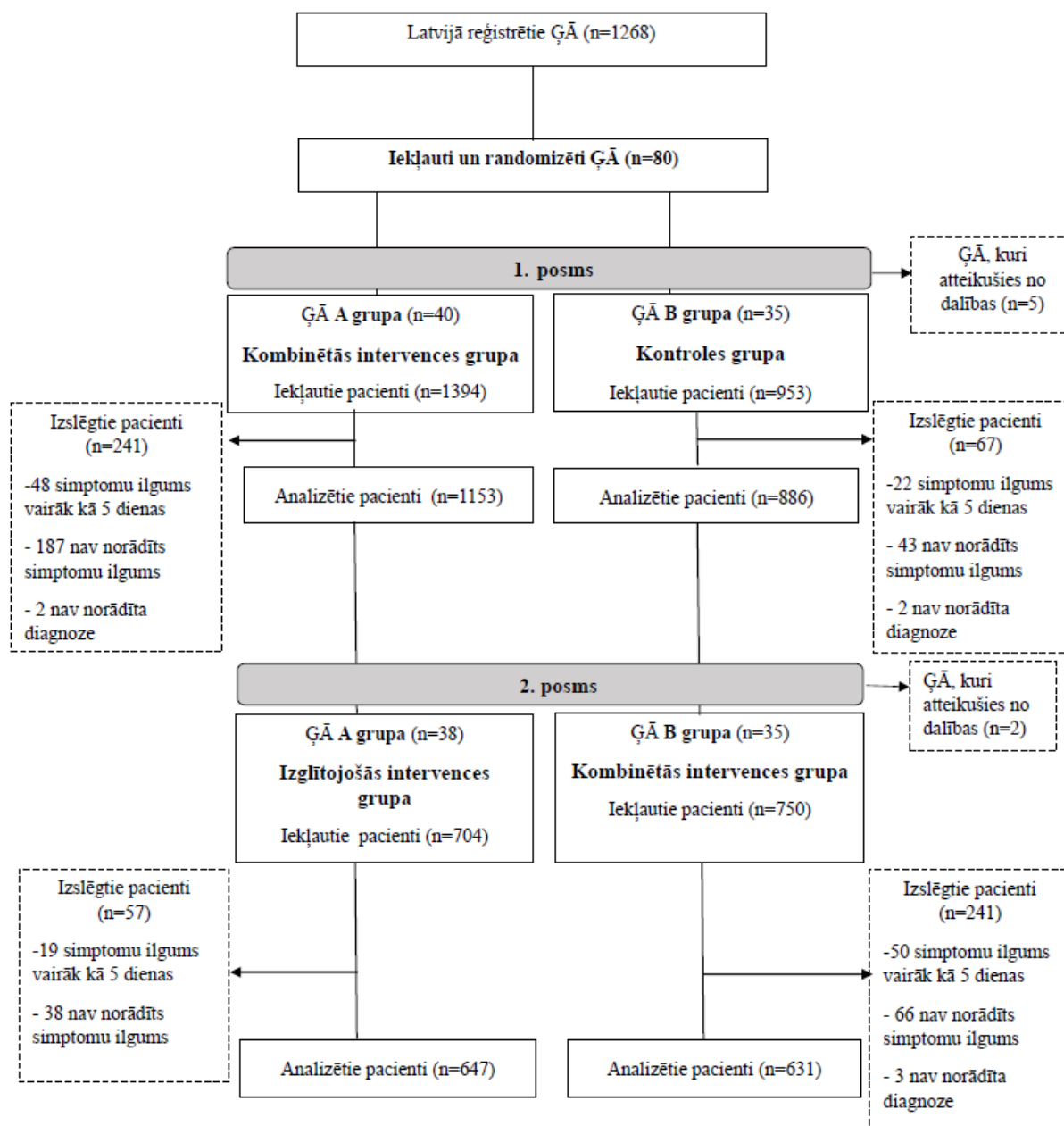
Izslēgšanas kritēriji:

- 1) pacients ir atveseļošanās fāzē;
- 2) pacientam uzsākta AB pirms vizītes;
- 3) sūdzību ilgums vairāk nekā 5 dienas.

Sasniedzamais pacientu izlases apjoms sākotnēji tika plānots ap 2000 pacientiem, katram no ģimenes ārstiem iekļaujot vismaz 25 pacientus pētījuma laikā. Vidēji ģimenes ārsti iekļāva 50 pacientus. Izlases lieluma aprēķins balstījās pieņēmumā, ka sagaidāmā atšķirība AB izrakstīšanā intervences grupā un kontroles grupā varētu 10 % (42, 110, 116), kļūda ir 5 %, jauda ir 80 % (124). Tādējādi katrā pētījumā grupā bija nepieciešams iekļaut vismaz 571 pacientu. Minimālais kopējais sasniedzamās izlases apjoms ir 1713 pacienti.

Promocijas pētījuma pacientu plūsma ir redzama 2.4. attēlā. Pētījumā tika iekļauts 3801 pacients (953 pacienti kontroles grupā, 2144 pacienti kombinētās intervences grupā un 704 pacienti izglītojošās intervences grupā). 484 pacienti tika izslēgti no pētījuma, jo neatbilda pētījuma iekļaušanas kritērijiem (139 pacientiem simptomu ilgums bija ilgāks nekā 5 dienas) vai datu nepilnības dēļ (334 pacientiem nebija norādīts simptomu ilgums, un 7 pacientiem nebija norādīta diagnoze). Kopumā tika analizēti 3317 pacienti (886 pacienti kontroles grupā, 1784 pacienti kombinētās intervences grupā un 647 pacienti izglītojošās intervences grupā).

Lai uzturētu ģimenes ārstu līdzestību pacientu iekļaušanai, divas reizes mēnesī tika veikta telefoniska saruna ar katru pētījuma dalībnieku, atzīmēts pētījumā iekļauto pacientu skaits un pārrunāta pētījuma norise un iespējamie sarežģījumi.



2.4. attēls. Pacientu un ģimenes ārstu iekļaušana pētījumā

shematisks attēls

2.5. Pētījuma intervences

Balstoties uz veiktajām intervencēm, tika izdalītas 3 pētījuma grupas:

1. Kombinētās intervences grupa, kurā ģimenes ārsti saņēma CRO POCT ierīci lietošanai ikdienas praksē un izglītojošu intervenci.
2. Kontroles grupa, kurā netika veiktas izmaiņas un ārsti turpināja savu ikdienas praksi.
3. Izglītojošās intervences grupa, kurā ģimenes ārsti iepriekšējā posmā bija saņēmuši kombinēto intervenci (CRO POCT ierīci lietošanai ikdienas praksē un izglītojošo intervenci) un, balstoties uz iepriekš gūtajām zināšanām un pieredzi, turpināja ikdienas praksi bez CRO POCT pieejamības praksē.

2.5.1. CRO POCT pieejamība ģimenes ārstu praksē

Pētījuma tika izmantota Orion Diagnostica QuikRead go CRO eksprestesta ierīce. Tā ir kvantitatīva CRO noteikšanas ierīce, kas ļauj noteikt CRO koncentrāciju robežās no 5 līdz 200 mg/litrā. Lai veiktu testu, nepieciešams iegūt 20 mikrolitru paraugu no pacienta kapilārajām asinīm. Rezultāts tiek iegūts 2 minūšu laikā.

Ģimenes ārsti tika apmācīti CRO POCT ierīces lietošanā individuālās klātienes vizītēs ārstu praksēs, ko nodrošināja eksperts no CRO POCT ražošanas kompānijas. Visa pētījuma laikā atkārtoti notika telefoniskas konsultācijas ar ģimenes ārstiem, ja bija radušās neskaidrības lietošanas procesā.

Apmācības laikā ģimenes ārsti tika iepazīstināti ar ražotāja rekomendācijām par CRO POCT interpretāciju, kas balstītas uz pētījumiem pieaugušo populācijā pacientiem ar dziļo elpceļu infekcijām (1.1. tabula), tomēr ārsti tika informēti, ka vienotas uz pierādījumiem balstītas rekomendācijas CRO POCT koncentrācijas interpretācijai bērnu vecuma pacientiem primārā aprūpē pētījuma uzsākšanas laikā nebija pieejamas, un attiecīgi tās netika sniegtas pētījuma dalībniekiem (31, 112)

Ģimenes ārsti varēja izmantot CRO POCT brīvi pēc saviem ieskatiem tiem pacientiem, kuriem uzskatīja, ka testa rezultāti varētu ietekmēt lēmuma pieņemšanu par AB ordinēšanu un kuri atbilda pacientu iekļaušanas kritērijiem. Citu praksē pieejamo vai centrālās laboratorijās veicamo izmeklējumu lietošana netika ierobežota un izmeklējumi varēja tikt ordinēti pēc ārsta ieskatiem.

2.5.2. Ģimenes ārstu izglītojošā intervence

Izglītojošā intervence tika organizēta kā klātienes seminārs, kura norises ilgums bija 5 akadēmiskās stundas (1. pielikums). Seminārā ģimenes ārsti tika izglītoti par sekojošām tēmām:

- Antimikrobiālā rezistence un racionāli AB lietošanas principi;
- “Drudža vadība bērniem ambulatorā etapā”, kas ietver bērnu klīnisko izvērtēšanu drudža gadījumā, piesardzības līmeņus, aprūpes taktiku, izmeklējumus, ārstēšanas taktiku, rekomendācijas vecākiem (2019. gadā Latvijā publicētās rekomendācijas);
- “Akūtu augšējo un dziļo elpceļu infekciju diagnostika un ārstēšana bērniem”, kas ietver pacientu izvērtēšanu ar akūtu epiglotītu, laringītu, bronhiolītu un pneimoniju, izmeklējumus, ārstēšanas taktiku un rekomendācijas vecākiem (2019. gadā Latvijā publicētās rekomendācijas).

Pēc semināra ārsti saņēma arī lekciju video formātā un informatīvus bukletus.

2.6. Datu dokumentācija

Abos pētījuma posmos ģimenes ārsti reģistrēja pacientu datus speciālās, pētījuma vajadzībām izstrādātās anketās (2. pielikums), kas bija pieejamas elektroniskā un papīra formātā. Anketa iekļāva pacientu demogrāfiskos datus, noteiktās diagnozes, veiktos

diagnostiskos izmeklējumus, to rezultātus, datus par AB ordinēšanu un tālāko taktiku pacienta aprūpē. Pētījuma dati tika uzkrāti datu bāzē, kas izveidota Microsoft Excel programmā.

2.7. Pētījuma ētiskie aspekti

Pētījuma veikšanai 2019. gada 30. maijā saņemta Centrālās medicīnas ētikas komitejas atļauja (Lēmums 6-3/5/21) (3. pielikums). Saskaņā ar šo Centrālās medicīnas ētikas komitejas lēmumu, anonīmai pacientu datu izmantošanai nebija nepieciešama atsevišķa piekrišanas forma un pacientu pētījuma intervencēm bija pakļauti tikai dalībai piekritušie ģimenes ārsti, bet pacientiem tika veikta rutīnas aprūpe. CRO un citi izmeklējumi tika izmantoti tikai gadījumos, kad ģimenes ārsts uzskatīja laboratoriskos izmeklējumus par nepieciešamiem, un pētījums neietekmēja šo lēmumu pieņemšanu.

2.8. Datu statistiskā apstrāde

Visi iegūtie dati tika apkopoti Excel tabulā un analizēti, izmantojot IBM SPSS Statistics versiju 23.0. Nominālo lielumu analīzē uzrādīts to skaits (n) un sastopamības biežums (%). Pētījuma mainīgo sadalījuma atbilstība normālajam sadalījumam tika pārbaudīta ar Kolmogorova-Smirnova (*Kolmogorov-Smirnov*) testu. Mainīgajiem, kuri bija atbilstoši normālajam sadalījumam, tika aprēķināta vidējā vērtība un standartnovirze (SD, *standard deviation*), savukārt mainīgajiem, kuru sadalījums neatbilda normālajam sadalījumam, tika aprēķināta mediāna un starpkvartīļu intervāls (IQR, *interquartile range*).

Atšķirības starp grupām tika noteiktas, izmantojot Manna-Vitnija (*Mann-Whitney*) testu, Kruskala-Vollisa (*Kruskal-Wallis*) testu, un Hī-kvadrāta (*Chi square*) vai Fišera (*Fisher's Exact*) testu, atkarībā no skalas, kādā atspoguļoti mainīgā lieluma dati.

Lai noteiktu ārstu un pacientu faktoru saistību ar AB izrakstīšanu un CRO testa veikšanu, tika izmantota binārā loģistiskā regresija. No loģistiskās regresijas modeļa tika aprēķināta attiecīgi vai nu AB izrakstīšanas vai CRO testa veikšanas izredžu attiecība (OR, *odds ratio*) un tās 95 % ticamības intervāls (TI). Regresijas modeļos pārbaudītie pacientus raksturojošie faktori bija:

- 1) pacienta vecums intervālos 1 mēnesis – 4 gadi, 5–9 gadi, 10–14 gadi un 15–17 gadi;
- 2) dzimums;
- 3) slimības simptomu ilgums dienās kā kategoriju mainīgais no 1 līdz 5;
- 4) infekcijas lokalizācija: augšējo elpceļu, dziļo elpceļu, gastrointestināla, urīnceļu, kā arī mazā gadījumu skaita dēļ vienā kategorijā apvienotas ādas un mīksto audu un kaulu un locītavu infekcijas;
- 5) hronisku blakusslimību esamība (ir vai nav);
- 6) vakcinācijas anamnēze (nav, daļēja vai pilnīga).

Savukārt ģimenes ārstus vai ģimenes ārstu prakses raksturojošie mainīgie bija:

- 1) ārsta vecums intervālos 30–40 gadi, 41–50 gadi, 51–60 gadi un vairāk nekā 60 gadi;
- 2) ārsta dzimums;
- 3) darba stāžs intervālos līdz 5 gadiem, 6–10 gadi, 11–20 gadi un vairāk nekā 20 gadi;
- 4) ārsta prakses lokalizācijas pēc urbanizācijas līmeņa: Rīga, reģionālā pilsēta vai lauki;
- 5) bērnu vecuma pacientu skaits praksē intervālos līdz 500, 501–1000 vai vairāk nekā 1000;
- 6) dienu skaits, kas jāgaida līdz laboratorisko izmeklējumu rezultātu saņemšanai: vienas darba dienas laikā, nākamajā dienā vai ilgāk.

Vispirms tika pielāgots vienfaktora loģistiskās regresijas modelis, kurā tika ievietots katrs ārsta praksi vai pacientu raksturojošais faktors atsevišķi. Nākamajos soļos tika veikta daudzfaktoru analīze, ārstus un pacientus raksturojošos faktoros savstarpēji samērojot. Tā kā starp ārsta vecumu un darba stāžu bija vērojama savstarpēja korelācija, abi šie faktori vienlaicīgi modeļos netika ievietoti.

Turklāt, tā kā atbilstoši pētījuma dizainam katra ģimenes ārsta praksē tika iesaistīti vairāki pacienti, tika izpētīts arī jautājums par iespējamo klasteru efektu – t.i., ka novērojumi vienas prakses ietvaros ir savstarpēji korelēti. Šim mērķim tika izmantots vispārinātais jauktais lineārais modelis (angl. *generalized linear mixed model*) ar binomiālo sadalījumu jeb jaukto efektu loģistiskās regresijas modelis (angl. *mixed effects logistic regression model*), kurā ir iespējams modelēt datu hierarhisko struktūru (124, 125). Iepriekšminētie pacientus un ģimenes ārstus raksturojošie faktori tika modelēti kā fiksētie efekti (angl. *fixed effects*), bet ģimenes ārstu prakses identifikatori modelī tika ievietoti kā gadījuma efekti (angl. *random effects*), kas norāda pētījuma klasterus jeb otrā līmeņa mainīgos datu struktūras hierarhijā. Ģimenes ārsta klastera efekta lielums tika novērtēts, aprēķinot koeficientu VPC (angl. *variance partition coefficient*), kas parāda, cik liela daļa no kopējās variācijas AB ordinēšanā ir saistīta ar atšķirībām starp ārstu praksēm jeb gadījuma efektu dispersiju (126).

Vairāki modeļi tika pielāgoti ar mērķi pārbaudīt mijiedarbību (angl. *interaction*) starp pētījuma intervencēm un citiem mainīgajiem. Īpaši būtiska mijiedarbība tika novērota pētījuma intervenču ietekmei uz diagnostisko testu ordinēšanu atkarībā no ārsta prakses atrašanās vietas vai iespējas ātri iegūt laboratorisko testu rezultātus. Šajos gadījumos tika veidota stratificētā analīze, intervenču ietekmi novērtējot katrā no ārsta prakšu grupām atsevišķi.

Rezultāti tika uzskatīti par statistiski ticamiem, ja būtiskuma līmenis (p) bija mazāks par 0,05. Rezultātu vizuālai attēlošanai izmantota datorprogrammu SPSS un MS Excel grafika.

3. Rezultāti

3.1. Vispārējs pētījuma dalībnieku (ģimenes ārstu) demogrāfiskais raksturojums un ārsta prakšu raksturojums

Pētījumā iekļauto ģimenes ārstu vidējais vecums bija 51,9 gadi, pārsvarā dalībnieces bija sievietes (97,3 %). Ģimenes ārsti bija ar ļoti dažādu darba stāžu – no 1 līdz 52 gadiem. Būtiski atšķīrās arī praksē reģistrēto bērnu skaits – no 48 līdz 1843 bērnu vecuma pacientiem praksē. Divi no dalībniekiem bija ambulatori pediatri un viņu praksēs ir reģistrēti tikai bērni.

3.1.1. Pētījumā iekļauto ģimenes ārstu diagnostisko izmeklējumu pieejamība

Lai izvērtētu ģimenes ārstu laboratorisko izmeklējumu pieejamību, dalībniekiem tika lūgts aizpildīt anketu par praksi pirms pētījuma uzsākšanas. 53,3 % (n = 40) atzīmēja, ka laboratoriskos izmeklējumu rezultātus saņem darba dienas laikā, 45,3 % (n = 34) – nākamā darba dienā, bet 1 ārsts atzīmēja, ka rezultātus saņem 2 darba dienu laikā vai vēlāk, bet rezultātu saņemšanas laiks pieauga, ja pacients bija vērsies pie ārsta piektdienā vai brīvdienā.

67 ģimenes ārsti sniedza detalizētāku informāciju par pieejamiem izmeklējumiem un rīcības taktiku dažādu diagnožu gadījumos. Akūta faringotonsilīta gadījumā 59,7 % (n = 40) ārstu atzīmēja, ka lēmumu par antibakteriālās terapijas ordinēšanu balsta tikai uz klīniskām pazīmēm bez papildus diagnostisko izmeklējumu ordinēšanas, 37,3 % (n = 25) ārstu – akūta bronhīta gadījumā, 50,7 % (n = 34) – pneimonijas gadījumā, 38,8 % – akūta cistīta gadījumā un 35,3 % – akūta pielonefrīta gadījumā.

62,7 % (n = 42) ārstu praksē ir pieejams AGBHS tests, 59,7 % (n = 40) – urīna teststrēmeles un 17,9 % (n = 12) – gripas eksprestests.

3.1.2. Pētījumā iekļauto ģimenes ārstu salīdzinājums pētījuma grupās

Vispārējs ģimenes ārstu izlases parametru salīdzinājums starp pētījuma grupām – A un B – ir apkopots 3.1. tabulā. A grupā analizēti 40 ārstu dati, bet B grupā – 35 ārstu dati, jo pieci ārsti atteicās no turpmākas dalības pētījumā pēc randomizācijas.

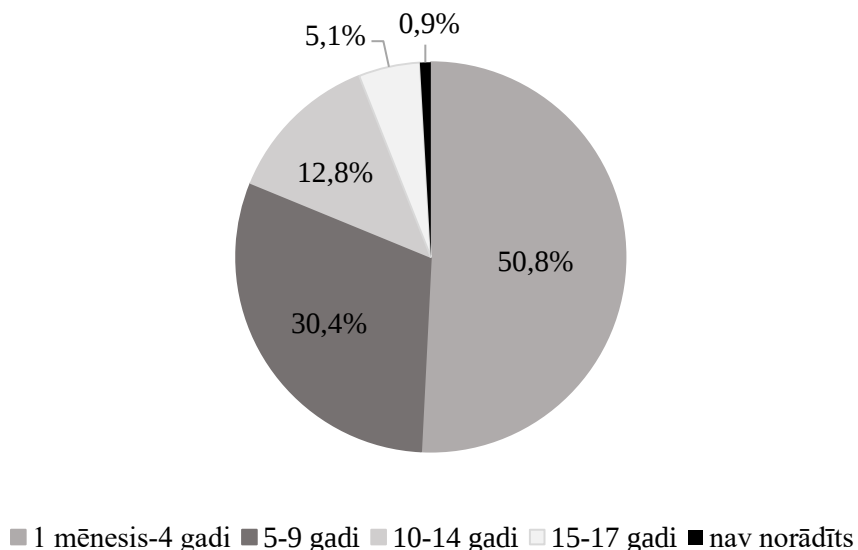
Kopumā starp pētījuma grupām netika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības ārstu vecuma un dzimuma rādītājos, kā arī darba stāža ilgumā. Ģimenes ārstiem bija līdzīgs sadalījums pēc prakses lokalizācijas, kā arī abās grupās netika novērotas atšķirības reģistrēto bērnu vecuma pacientu skaita attiecībā uz kopējo reģistrēto pacientu skaitu.

Ārstu raksturojums un salīdzinājums pētījuma A un B grupā

Parametrs	A grupa (n = 40)	B grupa (n = 35)	p vērtība
Vecums (gadi)			
mediāna (IQR)	52,5 (46,3–59,8)	53,0 (46,0–61,0)	0,90
Dzimums			
vīrieši, n (%)	1 (2,5)	1 (2,9)	0,99
sievietes, n (%)	39 (97,5)	34 (97,1)	
Darba stāžs (gadi)			
vidējā vērtība (SD)	25,4 (13,1)	24,6 (11,9)	0,78
Bērnu skaits/kopējais pacientu skaits praksē (%)			
mediāna (IQR)	24,3 (16,7–43,4)	24,2 (16,9–38,1)	0,87
Prakses lokācija			
lauku teritorija, n (%)	14 (35,0)	10 (28,6)	0,75
reģionālā pilsēta, n (%)	10 (25,0)	8 (22,9)	
Rīga un Pierīga, n (%)	16 (40,0)	17 (48,6)	

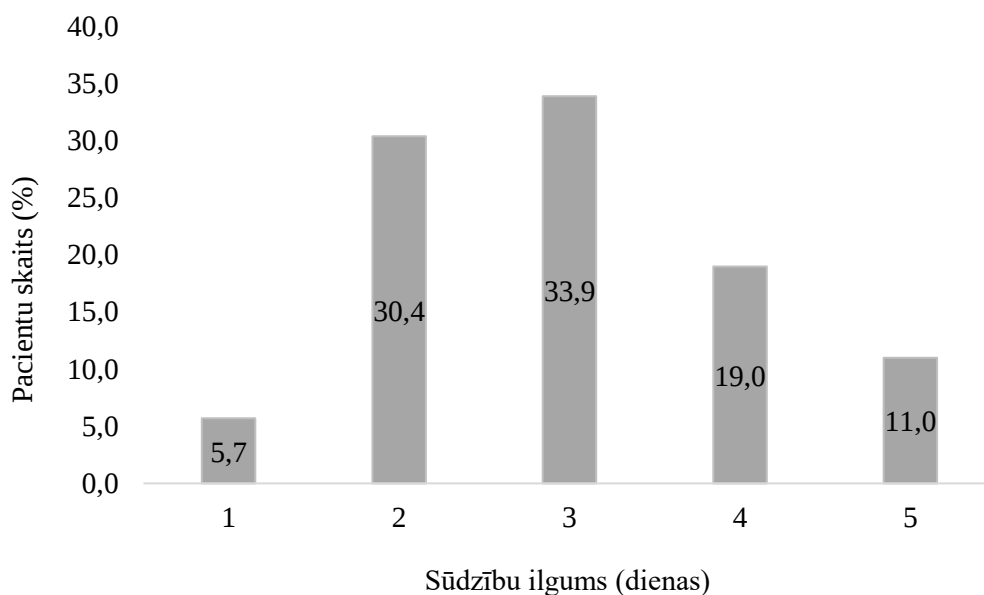
3.2. Vispārējs pētījumā iekļauto pacientu demogrāfiskais un klīniskais raksturojums

Pētījuma datu analīzē iekļauti 3317 pacienti. No kopējā pētījumā iekļauto pacientu raksturojuma zināms, ka pacientu mediānais vecums bija 4,0 gadi (IQR 2,0–8,0). Aptuveni puse no pacientiem bija mazi bērni vecuma grupā no 1 mēneša līdz 4 gadiem (n = 1686, 50,8 %). Pacientu vecuma sadalījums attēlots 3.1. attēlā. 31 pacientam nebija norādīts vecums.



3.1. attēls. Pacientu vecuma sadalījums

Zēnu un meiteņu skaita sadalījums bija gandrīz vienāds (50,7 % zēni, 49,3 % meitenes). Mediānais sūdzību ilgums bija 3 dienas (IQR 2,0–4,0). Pacientu skaita sadalījums pēc sūdzību ilguma redzams 3.2. attēlā.



3.2. attēls. Pacientu skaita sadalījums pēc sūdzību ilguma vizītes dienā

Hroniskas blakusslimības tika atzīmētas 8,2 % iekļauto pacientu ($n = 271$). Visbiežāk tika atzīmēta bronhiālā astma ($n = 223$, 85,1 %). Retāk tika novērotas hroniskas urīnceļu infekcijas ($n = 14$, 5,3 %), iedzimtas sirdskaites ($n = 7$, 2,7 %), juvenils idiopātisks artrīts ($n = 6$, 2,3 %), un atsevišķiem pacientiem atzīmētas tādas diagnozes kā neitropēnija, cukura diabēts, vaskulīts, cistiskā fibroze un cilvēka imūndeficīta vīruss, kas tika apkopotas kā citas ($n = 12$, 4,6 %).

No 3245 pacientiem, kuriem bija sniegta informācija par vakcināciju, 93,2 % ($n = 3023$) vakcinācija bija veikta atbilstoši Latvijas imunizācijas kalendāram attiecīgajā vecumā, 5,8 % ($n = 189$) bija nepilnīga vakcinācija un 1,0 % ($n = 33$) vakcinācija nebija veikta.

Lielākā daļa pacientu vērsās pie ģimenes ārsta saistībā ar elpceļu saslimšanām ($n = 3171$, 95,6 %), no kurām 76,8 % ($n = 2546$) bija augšējo elpceļu infekcijas un 18,8 % ($n = 625$) – dziļo elpceļu infekcijas. Ievērojami retāk tika iekļauti pacienti ar gastrointestinālām infekcijām, urīnceļu infekcijām, ādas un mīksto audu infekcijām un kaulu un locītavu infekcijām. Novērotās infekciju lokalizācijas attēlotas 3.2. tabulā. Pētījuma rezultātos, analizējot diagnostisko izmeklējumu paradumu maiņu un CRO koncentrācijas interpretāciju (3.6. un 3.8. apakšnodaļās), elpceļu infekcijas tika dalītas pa diagnožu apakšgrupām (skat. 3.2. tabulu), bet pārējās infekciju lokalizācijas nelielā pacientu skaita dēļ netika rezultātos sīkāk dalītas.

Pacientiem novērotās infekciju lokalizācijas

Diagnozes		n	% diagnožu apakšgrupā	% kopējie
Augšējo elpceļu infekcijas		2546	N/A	76,8
Iekļautās diagnozes	otīts	223	8,8	N/A
	rinosinusīts	244	9,6	N/A
	faringotonsilīts	737	28,9	N/A
	cita augšējo elpceļu infekcija	1342	52,7	N/A
Dziļo elpceļu infekcijas		625	N/A	18,8
Iekļautās diagnozes	pneimoniya	91	14,6	N/A
	bronhīts, bronhiolīts	534	85,4	N/A
Gastrointestinālās infekcijas		73	N/A	2,2
Urīnceļu infekcijas		49	N/A	1,5
Ādas un mīksto audu infekcijas		20	N/A	0,6
Kaulu un locītavu infekcijas		4	N/A	0,1

N/A – nav attiecināms

Lielākā daļa pacientu pēc ārsta vizītes turpināja ambulatoru ārstēšanos (98,4 %, n = 3264), tikai 53 pacienti (1,6 %) tika nosūtīti uz stacionāru.

3.2.1. Pētījumā iekļauto pacientu demogrāfisko un klīnisko parametru salīdzinājums pētījuma grupās

Pacientu dati salīdzināti trīs pētījuma grupās (3.3. tabula): kontroles grupā (n = 886), kombinētās intervences grupā (n = 1784) un izglītojošās intervences grupā (n = 647). Izglītojošās intervences grupā bija proporcionāli vairāk mazu bērnu vecuma grupā no 1 mēneša līdz 4 gadiem un pacientu ar urīnceļu un ādas un mīksto audu infekcijām, kā arī vairāk pacientu tika nosūtīti uz stacionāru. Savukārt, bērniem bija proporcionāli mazāk hronisku slimību un veikta pilna vakcinācija salīdzinājumā ar kontroles grupu.

3.3 tabula

Pacientu raksturojums pētījuma analizējamās grupās

Rādītājs		Kombinētās intervences grupa (n = 1784)	Kontroles grupa (n = 886)	Izglītojošās intervences grupa (n = 647)	p vērtība
Vecums (gadi)					
mediāna (IQR)		5,0 (2,0–9,0) a	5,0 (2,0–8,0) b	3,0 (2,0–6,0) ab	< 0,001
Vecuma grupa, n (%)	1 mēn. – 4 gadi	839 (47,6 %) abc	435 (49,7 %) def	412 (63,8 %) abcdef	< 0,001
	5–9 gadi	569 (32,3 %) a	279 (31,8 %) d	159 (24,6 %) ad	
	10–14 gadi	249 (14,1 %) b	120 (13,7 %) e	57 (8,8 %) be	
	15–17 gadi	107 (6,1 %) c	42 (4,8 %) f	18 (2,8 %) cf	

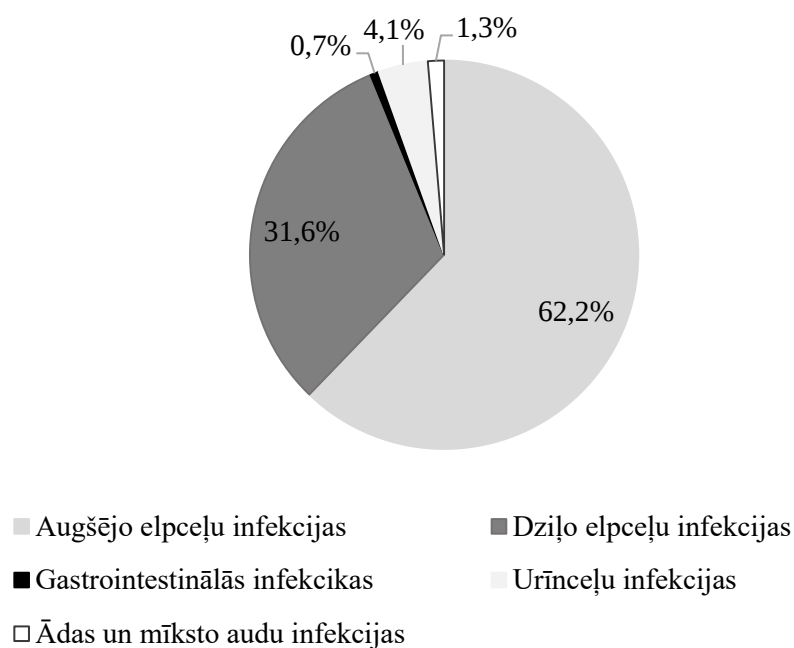
Rādītājs	Kombinētās intervences grupa (n = 1784)	Kontroles grupa (n = 886)	Izglītojošās intervences grupa (n = 647)	p vērtība
Dzimums				
zēni	865 (48,8 %)	440 (50,0 %)	318 (49,5 %)	0,84
meitenes	907 (51,2 %)	440 (50,0 %)	325 (50,5 %)	
Slimības ilgums (dienas)				
mediāna (IQR)	3,0 (2,0–4,0) ab	3,0 (2,0–4,0) a	3,0 (2,0–4,0) b	< 0,001
Hroniskas blakusslimības				
ir	126 (7,1 %) a	102 (11,5 %) ab	43 (6,6 %) b	< 0,001
nav	1658 (92,9 %) a	784 (88,5 %) ab	604 (93,4 %) b	
Vakcinācija				
pilna vakcinācija	1623 (92,9 %) a	820 (95,0 %) abc	580 (91,3 %) bc	0,03
daļēja vakcinācija	105 (6,0 %)	40 (4,6 %) b	44 (6,9 %) b	
nav veikta vakcinācija	19 (1,1 %) a	3 (0,3 %) ac	11 (1,7 %) c	
Infekciju lokalizācija				
augšējo elpceļu infekcijas	1376 (77,1 %) ab	675 (76,2 %) gh	495 (76,5 %) abgh	< 0,001
dziļo elpceļu infekcijas	337 (18,9 %) cd	180 (20,3 %) ij	108 (16,7 %) cdij	
gastrointestinālas infekcijas	41 (2,3 %) ef	19 (2,1 %) k	13 (2,0 %) efk	
urīnceļu infekcijas	20 (1,1 %) ace	10 (1,1 %) gi	19 (2,9 %) acegi	
ādas, mīksto audu infekcijas	8 (0,4 %) bdf	1 (0,1 %) hjk	11 (1,7 %) bdfhjk	
kaulu, locītavu infekcijas	2 (0,1 %)	1 (0,1 %)	1 (0,2 %)	
Aprūpes taktika				
ambulatora terapija	1756 (98,4 %)	879 (99,2 %) a	629 (97,2 %) a	0,009
nosūtīts uz stacionāru	28 (1,6 %)	7 (0,8 %) a	18 (2,8 %) a	

a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k – izmantotas 2×2 tabulas, ar vienādiem burtiem atzīmējot tās tabulas rūtiņas, starp kurām novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības.

3.3. Antibakteriālās terapijas ordinēšana pētījuma populācijā, tās raksturojums

Pētījuma populācijā AB tika ordinēta 29,3 % (n = 972) pētījumā iekļauto pacientu. No tiem 79,7 % (n = 775) saņēma tūlītēju recepti, bet 20,3 % (n = 197) tika izrakstīta atliktā recepte. Kā atliktās receptes izrakstīšana tika definēti tie gadījumi, kuros ārsts vizītes laikā izraksta recepti, bet sniedz rekomendācijas uzsākt terapiju tikai gadījumā, ja pacienta vispārējais stāvoklis dinamiskā pasliktinās.

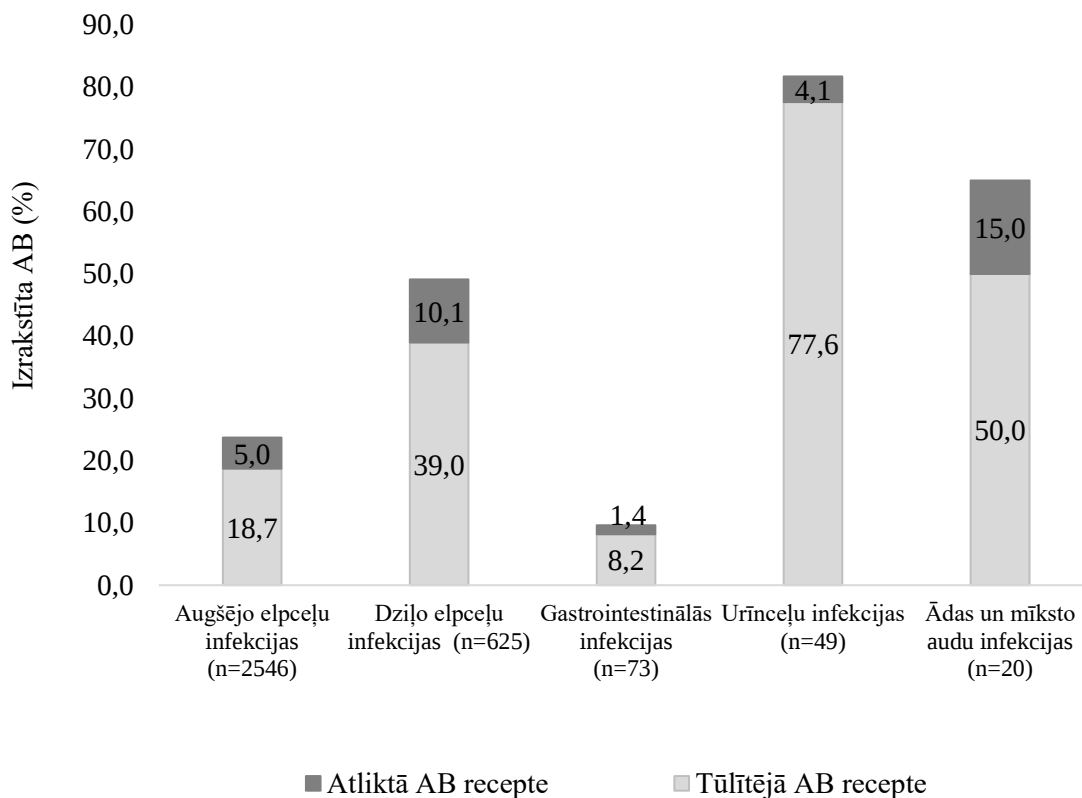
Kopumā 93,8 % (n = 912) no izrakstītajiem antibakteriālajiem līdzekļiem tika ordinēti pacientiem ar elpceļu infekcijām (62,2 % (n = 605) – augšējo elpceļu infekciju gadījumā un 31,6 % (n = 307) – dziļo elpceļu infekciju gadījumā), un tikai 6,2 % (n = 60) ordinēti citu akūtu slimību gadījumā (3.3. attēls).



3.3. attēls. Ordinētās antibakteriālās terapijas sadalījums pēc infekcijas lokalizācijas

3.3.1. Atliktās un tūlītējās antibakteriālās terapijas ordinēšanas biežums dažādu infekciju lokalizāciju gadījumos

AB tika ordinēta 23,7 % (n = 605) pacientu ar augšējo elpceļu infekcijām, 49,1 % (n = 307) ar dziļo elpceļu infekcijām. Proporcioniāli biežāk AB tika ordinēta pacientiem ar urīnceļu infekcijām – 81,6 % (n = 40) un ādas un mīksto audu infekcijām – 65,0 % (n = 13), tomēr šīs pacientu grupas bija ievērojami mazākas nekā elpceļu infekcijas. Četriem pacientiem, kuriem bija kaulu un locītavu infekcijas, AB netika ordinēta. Atliktās receptes biežāk tika izmantotas pacientiem ar dziļo elpceļu infekcijām – 10,1 % (n = 63) un ādas un mīksto audu infekcijām – 15,0 % (n = 3). Atliktās un tūlītējās AB ordinēšana atkarībā no infekcijas lokalizācijas attēlota 3.4. attēlā.

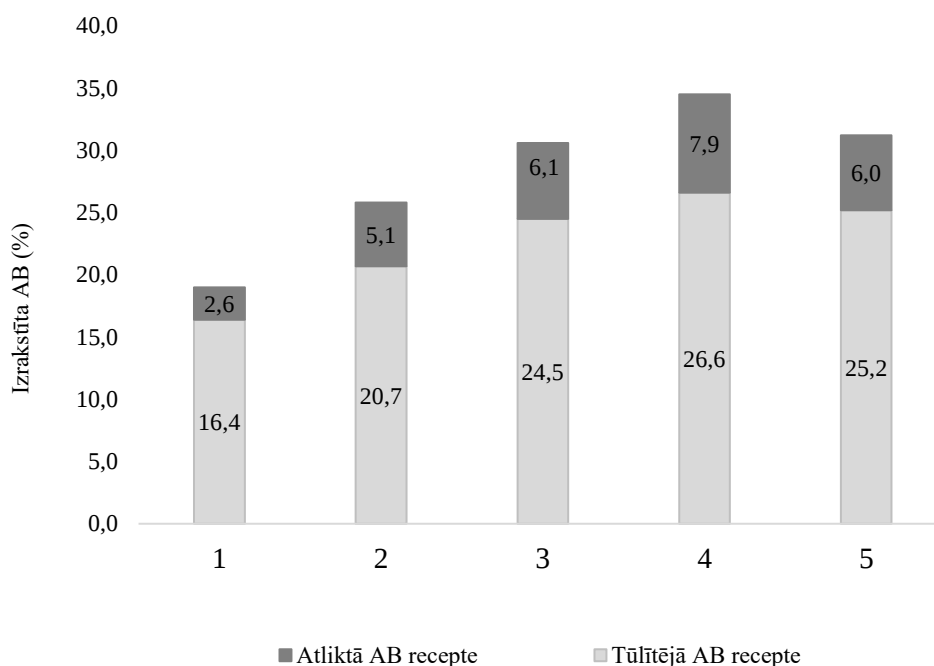


3.4. attēls. Antibakteriālās terapijas ordinēšana atkarībā no infekcijas lokalizācijas

AB – antibakteriālā terapija

3.3.2. Atliktās un tūlītējās antibakteriālās terapijas ordinēšanas biežums atkarībā no sūdzību dienu skaita

AB ordinēšanai kopumā bija tendence pieaugt, ja pacientam bija ilgāks sūdzību dienu skaits, tomēr 19,0 % pacientu AB tika uzsākta arī pirmajā, un 25,8 % – otrajā saslimšanas dienā. Atliktās receptes reti tika izrakstītas pirmajā saslimšanas dienā, bet izrakstīšana pieauga no otrās līdz ceturtajai saslimšanas dienai. Atliktās un tūlītējās AB ordinēšana atbilstoši sūdzību dienai attēlota 3.5. attēlā.



3.5. attēls. Antibakteriālās terapijas ordinēšanas biežums atbilstoši sūdzību dienai

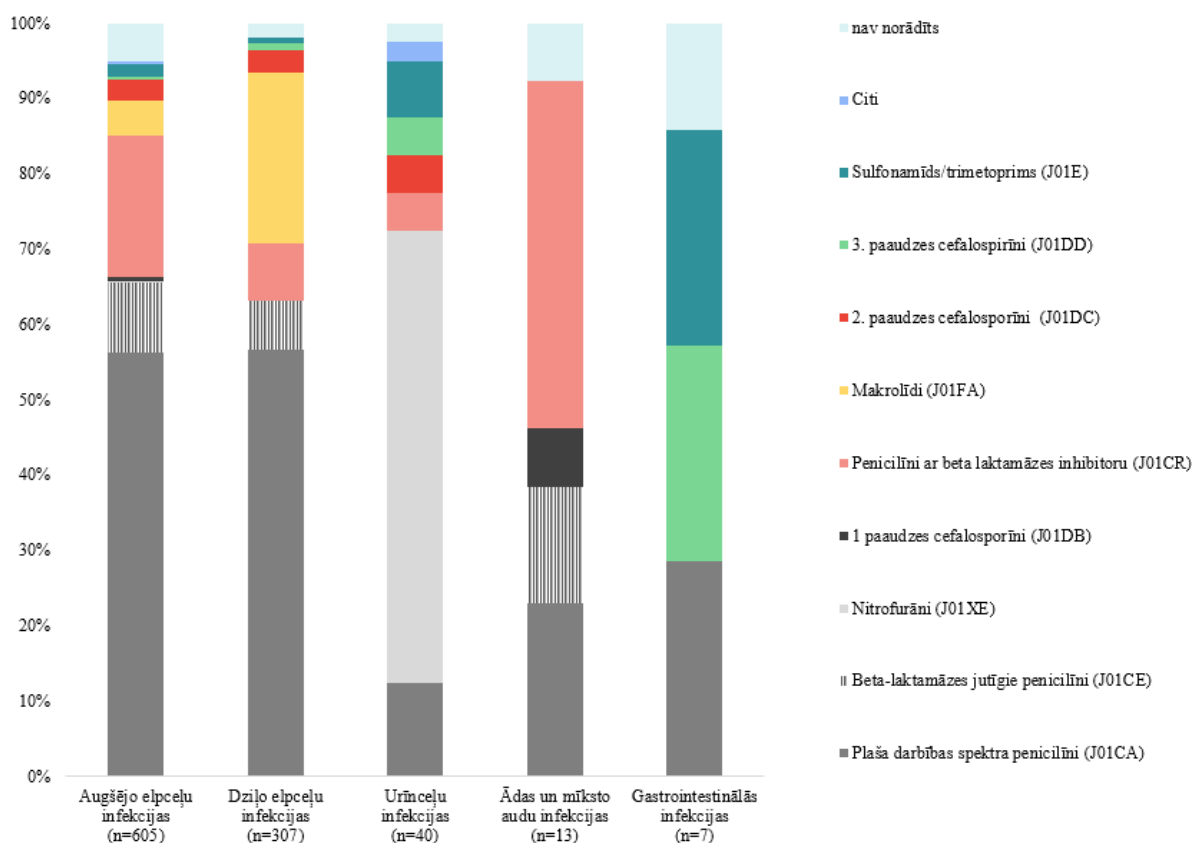
AB – antibakteriālā terapija

3.3.3. Šaura un plaša darbības spektra antibakteriālās terapijas izvēle dažādu infekciju lokalizāciju gadījumos

Antibakteriālo līdzekļu klasifikācija tika veikta pēc Zāļu anatomiski terapeitiski ķīmiskās klasifikācijas sistēmas (J01 klase)(127), atbilstoši kurai pētījumā reģistrētās grupas bija beta laktamāzes jutīgie penicilīni (J01CE, piem., fenoksimetilpenicilīns), plaša darbības spektra penicilīni (J01CA, piem., amoksicilīns, ampicilīns); penicilīni ar beta laktamāzes inhibitoru (J01CR, piem., amoksicilīns/klavulānskābe); makrolīdi (J01FA, piem., klaritromicīns, azitromicīns); pirmās, otrās un trešās paaudzes cefalosporīni (J01DB, piem., cefazolīns, cefadroksils, J01DC, piem., cefuroksims, cefprozils; J01DD, piem., ceftriaksons); sulfonamīds/trimetoprimis (J01E); nitrofurāni (J01XE, piem., nitrofurantoīns, furagīns) un citi antibakteriālie līdzekļi, kuri tika reģistrēti tikai atsevišķos gadījumos (piem., rovamīcīns, ciprofloksacīns).

Vadoties pēc iepriekšējām publikācijām (128), kā šaura darbības spektra antibakteriālie līdzekļi tika definēti beta laktamāzes jutīgie penicilīni (J01CE); plaša darbības spektra penicilīni (J01CA), pirmās paaudzes cefalosporīni (J01DB), nitrofurāni (J01XE), bet kā plaša darbības spektra antibakteriālie līdzekļi – penicilīni ar beta laktamāzes inhibitoru (J01CR), makrolīdi (J01FA), otrās un trešās paaudzes cefalosporīni (J01DC, J01DD), sulfonamīds/trimetoprimis (J01E) un citas (piem., rovamīcīns, ciprofloksacīns).

3.6. attēlā parādīta šaura un plaša darbības spektra antibakteriālo līdzekļu izvēle dažādu infekciju lokalizāciju gadījumos. 67,8 % (n = 632) no izrakstītajiem antibakteriāliem līdzekļiem bija šaura darbības spektra, bet 32,2 % (n = 300) – plaša darbības spektra antibakteriālie līdzekļi. 40 pacientiem AB tika ordinēta, bet anketā netika norādīts izvēlētais antibakteriālais līdzeklis. Kopumā biežāk izmantotie antibakteriālie līdzekļi bija amoksicilīns (J01CA) (53,9 %, n = 524), amoksicilīns/klavulānskābe (J01CR) (14,9 %, n = 145) un makrolīdi (J01FA) (10,1 %, n = 98).



3.6. attēls. Šaura un plaša darbības spektra antibakteriālo līdzekļu izvēle dažādo infekciju lokalizāciju gadījumos

Attēlā melnbaltas krāsas toņos atzīmētas šaura darbības spektra antibakteriālie līdzekļi, citu krāsu toņos plaša darbības spektra antibakteriālie līdzekļi. 40 pacientiem antibakteriālā terapija tika ordinēta, bet anketā nebija norādīts izvēlētais antibakteriālais līdzeklis.

3.4. Ārstu un pacientu faktoru saistība ar antibakteriālās terapijas ordinēšanu

Lai detalizētāk novērtētu dažādu ģimenes ārstu un pacientu faktoru saistību ar AB ordinēšanu, tika izmantota loģistiskā regresija.

Saskaņā ar vienfaktora analīzes rezultātiem (3.4. tabula), statistiski nozīmīgi lielāka AB izrakstīšanas izredžu attiecība tika konstatēta trim ar pacientu saistītiem faktoriem. Par gandrīz 20 % biežāk AB tika izrakstīta meitenēm, salīdzinot ar zēniem (OR 1,17 (95 % TI 1,00 – 1,36), p = 0,045). AB biežāk tika ordinēta, pieaugot sūdzību dienu skaitam. Ja sūdzību ilgums bija 3 dienas, AB izrakstīšana pieauga par gandrīz 90 %, salīdzinot ar 1 dienu (OR 1,88 (95 % TI

1,28–2,76), $p = 0,001$), bet visaugstāko līmeni sasniedza 4. sūdzību dienā (OR 2,24 (95 % TI 1,50–3,34), $p < 0,001$). Salīdzinot ar augšējo elpceļu lokalizāciju, 3 reizes biežāk AB tika izrakstīta pacientiem ar dziļo elpceļu infekcijām (OR 3,1 (95 % TI 2,6–3,7), $p < 0,001$), 14 reizes biežāk – pacientiem ar urīnceļu infekciju (OR 14,3 (95 % TI 6,9–29,6), $p < 0,001$) un 6 reizes biežāk – ar ādas un mīksto audu infekciju lokalizāciju (OR 6,0 (95 % TI 2,4–15, – 0), $p < 0,001$). No faktoriem, kas saistīti ar ģimenes ārstu, statistiski nozīmīga saistība tika novērota ārsta vecumam. Ārstiem vidēja vecuma grupā no 41 līdz 50 gadiem novēroja 2 reizes augstāku AB izrakstīšanas iespējamību nekā jaunākiem ārstiem vecumā no 30 līdz 40 gadiem (OR 2,05 (95 % TI 1,63–2,59), $p < 0,001$), un par gandrīz 40 % pieauga AB izrakstīšana ārstu vecuma grupā virs 61 gada (OR 1,38 (95 % TI 1,09–1,73), $p = 0,006$). Arī ģimenes ārstiem, kuriem darba stāžs ilgāks par 21 gadu, bija par 40 % augstāki AB izrakstīšanas rādītāji nekā ārstiem, kuri praktizējuši mazāk nekā 5 gadus (OR 1,40 (95 % TI 1,08–1,80), $p = 0,01$), bet par 60 % zemāki rādītāji vērojami ārstiem ar darba stāžu 6–10 gadi, salīdzinot ar ārstiem, kas praktizējuši mazāk nekā 5 gadus (OR 0,40 (95 % TI 0,25–0,66), $p < 0,001$). Biežāka AB izrakstīšana vērojama arī praksēs, kurās ir mazāk reģistrēti bērnu vecuma pacienti (< 500 vs. > 1001 bērni praksē OR 1,39 (95 % TI 1,10–1,77), $p = 0,007$ un $501–1000$ vs. > 1001 bērni praksē OR 1,50 (95 % TI 1,28–1,76), $p < 0,001$).

Otrajā kārtā tika veikta daudzfaktoru analīze, modelī iekļaujot un savstarpēji samērojot visus 3.4. tabulā redzamos neatkarīgos faktorus. Izņēmums bija ārsta vecums un ārsta darba stāžs, kuriem bija vērojama cieša korelācija. Tāpēc tika pielāgoti divi modeļi, iekļaujot vai nu darba stāžu vai ārsta vecumu. Pēc savstarpējās visu faktoru samērošanas no pacientu faktoriem statistiski nozīmīgu saistību ar biežāku AB izrakstīšanu saglabāja visi iepriekš minētie ar pacientu saistītie faktori, izņemot sūdzību ilgumu 5 dienas. No faktoriem, kas saistīti ar ārstu, saistību saglabāja ārsta vecuma grupa no 41 līdz 50 gadiem un mazāks reģistrēto bērnu skaits praksē, bet darba stāžs ieguva saistību jau no 11 gadiem.

Trešajā kārtā tika izmantots jaukto efektu loģistiskās regresijas modelis (jeb vispārinātais lineārais jaukto efektu modelis ar binomiālo sadalījumu), kurā iepriekšminētie faktori bija iekļauti kā fiksētie efekti, bet ārsta prakses identifikators – kā gadījuma efekts. Šajā modelī tiek pieļauts, ka novērojumi vienas ārsta prakses ietvaros var būt savstarpēji saistīti un veidot klasterus. Pilnā modeļa rezultāti rādīja, ka ārsta individuālie paradumi AB ordinēšanā bija statistiski nozīmīgs faktors (gadījuma efektu dispersija bija 0,79, $p < 0,001$), un gandrīz 20 % no kopējām variācijām AB izrakstīšanā var tikt skaidrotas tieši ar atšķirībām AB izrakstīšanā starp ģimenes ārstu praksēm (ar ārsta praksi saistītā dispersijas daļa (angl. *variance partition coefficient*) bija 19,3 %). Tādējādi pacienti vienas ārsta prakses ietvaros nav uzskatāmi par savstarpēji neatkarīgiem novērojumiem, bet tie veido grupas jeb klasterus. Klastera ietvaros

pacientu pieredze ir savstarpēji līdzīgāka nekā starp dažādiem klasteriem – tos vieno konkrētā ārsta pieeja AB izrakstīšanai. Līdz ar to visi turpmākie regresijas modeļi tika veidoti kā jaukto efektu modeļi, tajos uzreiz kā gadījuma efektu (2. līmeņa mainīgo) iekļaujot ārsta prakses identifikatoru, lai klasteru efekts tiktu ņemts vērā.

Pēc ārsta prakses identifikatora pievienošanas modelim redzams, ka vairāki iepriekš novērotie ar ārstu saistītie faktori zaudēja statistiski nozīmīgu saistību. Par 75 % lielāka iespēja saņemt AB bija praksēs, kurās reģistrēti 501–1000 bērni (5011–000 vs. > 1001 bērni praksē OR 1,75 (95 % TI 1,03–2,98), $p = 0,04$).

3.4. tabula

Ar antibakteriālās terapijas ordinēšanu saistītie pacientu un ģimenes ārstu faktori

Neatkarīgās pazīmes	Vienfaktora loģistiskās regresijas modeļa rezultāts			Daudzfaktoru loģistiskās regresijas rezultāts			Daudzfaktoru jaukto efektu loģistiskās regresijas modeļa rezultāts		
	OR	95 % TI	P vērtība	aOR*	95 % TI	P vērtība	aOR**	95 % TI	P vērtība
Ar pacientu saistītie faktori									
Vecums									
15–17 gadi	1,21	0,86–1,69	0,27	1,21	0,84–1,76	0,306	1,25	0,83–1,87	0,282
10–14 gadi	0,80	0,63–1,02	0,07	0,82	0,63–1,06	0,131	0,80	0,60–1,06	0,121
5–9 gadi	0,93	0,79–1,11	0,44	0,98	0,82–1,19	0,864	0,96	0,79–1,18	0,717
1 mēn.–4 g.	1	–	–	1	–	–	1	–	–
Dzimums									
Zēns	1	–	–	1	–	–	1	–	–
Meitene	1,17	1,00–1,36	0,045	1,19	1,01–1,39	0,039	1,12	0,94–1,33	0,206
Simptomu ilgums (dienas)									
1	1	–	–	1	–	–	1	–	–
2	1,48	1,00–2,18	0,05	1,33	0,88–2,03	0,18	1,14	0,74–1,77	0,552
3	1,88	1,28–2,76	0,001	1,56	1,03–2,36	0,037	1,33	0,86–2,06	0,201
4	2,24	1,50–3,34	< 0,001	1,80	1,17–2,77	0,008	1,61	1,02–2,54	0,04
5	1,93	1,26–2,95	0,002	1,46	0,92–2,32	0,107	1,36	0,83–2,13	0,217
Infekciju lokalizācija									
Augšējo elpceļu	1	–	–	1	–	–	1	–	–
Dziļo elpceļu	3,1	2,6–3,7	< 0,001	2,86	2,37–3,48	< 0,001	2,49	2,01–3,08	< 0,001
GI	0,3	0,2–0,7	0,007	0,36	0,16–0,80	0,012	0,33	0,15–0,76	0,008
UCI	14,3	6,9–29,6	< 0,001	14,0	6,63–29,6	< 0,001	17,24	7,70–38,60	< 0,001
Ādas un mīksto audu	6,0	2,4–15,0	< 0,001	4,56	1,88–11,08	< 0,001	3,67	1,45–9,25	0,006
Blakusslimības									
Ir	1,1	0,9–1,5	0,36	1,04	0,78–1,39	0,797	0,88	0,64–1,22	0,449
Nav	1	–	–	1	–	–	1	–	–
Blakusslimības									
Ir	1,1	0,9–1,5	0,36	1,04	0,78–1,39	0,797	0,88	0,64–1,22	0,449
Nav	1	–	–	1	–	–	1	–	–

	Vienfaktora loģistiskās regresijas modeļa rezultāts			Daudzfaktoru loģistiskās regresijas rezultāts			Daudzfaktoru jaukto efektu loģistiskās regresijas modeļa rezultāts		
Neatkarīgās pazīmes	OR	95 % TI	P vērtība	aOR*	95 % TI	P vērtība	aOR**	95 % TI	P vērtība
Ar ģimenes ārstu saistītie faktori									
Vecums (gados)									
30–40	1	–	–	1	–	–	1	–	–
41–50	2,05	1,63–2,59	< 0,001	2,15	1,62–2,86	< 0,001	1,91	0,89–4,13	0,099
51–60	1,09	0,87–1,37	0,47	1,07	0,83–1,39	0,599	1,23	0,62–2,43	0,562
61+	1,38	1,09–1,73	0,006	1,21	0,92–1,58	0,173	1,37	0,66–2,84	0,404
Dzimums									
Vīrietis	1	–	–	1	–	–	1	–	–
Sieviete	0,76	0,47–1,23	0,27	0,83	0,48–1,41	0,487	1,30	0,28–5,93	0,737
Darba stāžs (gadi)									
≤ 5	1	–	–	1	–	–	1	–	–
6–10	0,40	0,25–0,66	< 0,001	0,67	0,39–1,17	0,156	0,78	0,22–2,82	0,703
11–20	1,31	0,97–1,77	0,08	1,68	1,18–2,40	0,004	1,97	0,74–5,23	0,172
21+	1,40	1,08–1,80	0,01	1,45	1,08–1,95	0,015	1,65	0,74–3,66	0,219
Prakses lokalizācija									
Lauku teritorija	1,16	0,98–1,38	0,08	1,22	0,98–1,51	0,082	1,46	0,82–2,63	0,201
Reģionālā pilsēta	0,96	0,79–1,18	0,71	1,05	0,83–1,33	0,682	1,23	0,68–2,23	0,489
Rīga	1	–	–	1	–	–	1	–	–
Bērnu vecuma pacienti praksē									
≤ 500	1,39	1,10–1,77	0,007	1,42	1,06–1,91	0,019	1,37	0,56–3,32	0,492
501–1000	1,50	1,28–1,76	< 0,1001	1,54	1,27–1,86	< 0,001	1,75	1,03–2,98	0,04
1001+	1	–	–	1	–	–	1	–	–
Laboratorisko izmeklējumu rezultātu saņemšanas laiks									
Darba dienas laikā	1	–	–	1	–	–	1	–	–
Nākamā darba dienā	0,97	0,84–1,13	0,71	1,10	0,93–1,31	0,271	1,12	0,69–1,82	0,979
2 vai vairāk darba dienas	0,82	0,42–1,58	0,54	0,99	0,49–1,99	0,975	0,98	0,14–6,85	0,653

OR – nesamērotā izredžu attiecība no vienfaktora loģistiskās regresijas modeļa

aOR* – pēc visiem tabulā redzamajiem faktoriem, izņemot ārsta vecumu, samērotā izredžu attiecība no daudzfaktoru loģistiskās regresijas modeļa

aOR** – pēc visiem tabulā redzamajiem faktoriem, izņemot ārsta vecumu, samērotā izredžu attiecība no daudzfaktoru jaukto efektu loģistiskās regresijas modeļa, kurā ārsta prakse ir gadījuma efekta mainīgais, kas raksturo novērojumu klasteri

ārsta vecums samērots pēc visiem tabulā redzamajiem faktoriem, izņemot darba stāžu

GI – gastrointestinālas infekcijas ; UCI – urīnceļu infekcijas

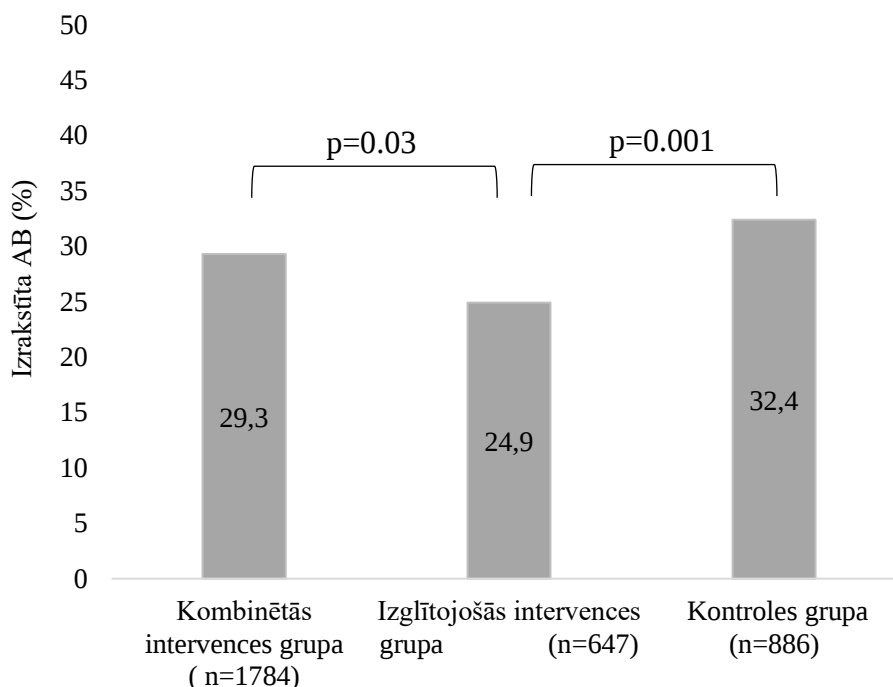
3.5. Pētījuma intervenču ietekme uz antibakteriālās terapijas ordinēšanas paradumiem

Ab paradumu maiņa tika raksturota ar trīs parametru salīdzinājumu pētījuma grupās:

- kādai daļai bērnu tika ordinēta AB
- kāda daļa no ordinētās AB bija plaša darbības spektra antibakteriālie līdzekļi;
- kāda daļa no izrakstītām receptēm bija atlikās receptes.

3.5.1. Antibakteriālās terapijas ordinēšana pētījuma grupās

Salīdzinot pētījuma grupas, viszemākā AB izrakstīšana tika novērota izglītojošās intervences grupā (24,9 % vs. 32,4 % kontroles grupā ($p = 0,001$) un vs. 29,2 kombinētās intervences grupā ($p = 0,03$)), bet starp kombinētās intervences grupu un kontroles grupu netika novērota statistiski nozīmīga atšķirība (skatīt 3.7. attēlu).



3.7. attēls. Antibakteriālās terapijas ordinēšana pētījuma grupās

Samērojot pēc visiem neatkarīgajiem pacientu un ārstu faktoriem (aprakstīti 3.4. tabulā) izglītojošās intervences grupā novēroja par 30 % mazāku AB ordinēšanas iespēju nekā kontroles grupā (aOR 0,68 (95 % TI 0,52–0,89), $p = 0,004$), bet, iekļaujot ģimenes ārstu prakses klasteru efektu, statistiski nozīmīgas atšķirības starp izglītojošās intervences grupu un kombinētās intervences un kontroles grupu izzuda (3.5 tabula).

**Kombinētās intervences un izglītojošās intervences ietekme uz kopējo
antibakteriālās terapijas izrakstīšanu**

Pētījuma grupa	Vienfaktora loģistiskās regresijas modeļa rezultāts			Daudzfaktoru loģistiskās regresijas rezultāts			Daudzfaktoru jaukto efektu loģistiskās regresijas modeļa rezultāts		
	OR	95 % TI	p	aOR*	95 % TI	p	aOR**	95 % TI	p
Kombinētās intervences	0,87	0,73–1,03	0,11	0,89	0,74–1,09	0,257	0,99	0,77–1,28	0,943
Izglītojošās intervences	0,69	0,55–0,87	0,001	0,68	0,52–0,89	0,004	0,83	0,58–1,19	0,314
Kontroles	1	–	–	1	–	–	1	–	–

TI – ticamības intervāls;

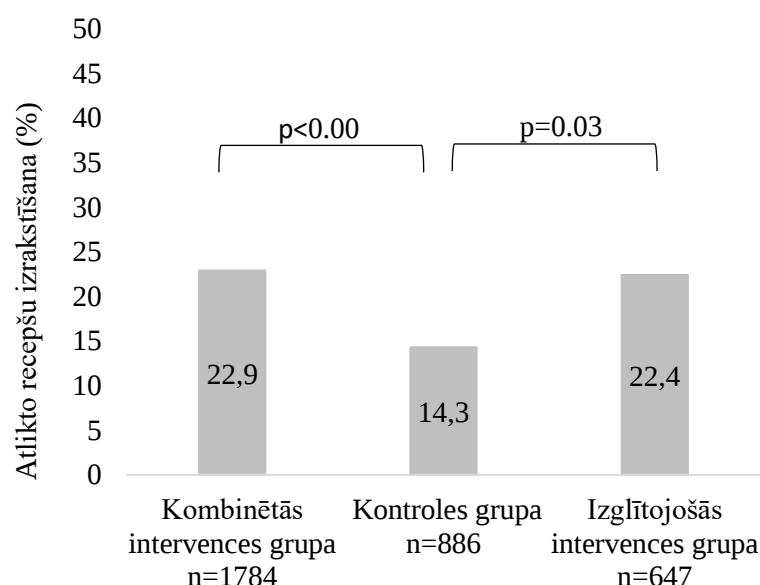
OR – nesamērota izredžu attiecība no vienfaktora loģistiskās regresijas modeļa;

aOR* – izredžu attiecība samērota pēc visiem neatkarīgajiem mainīgajiem – ar pacientu saistītiem faktoriem (vecums, dzimums, simptomu ilgums, infekcijas lokalizācija, blakusslimības, vakcinācija) un ar ārstu saistītiem faktoriem (vecums, dzimums, darba stāžs, prakses lokalizācija, bērnu vecuma pacienti praksē, laboratorisko izmeklējumu rezultātu saņemšanas laiks) no daudzfaktoru loģistiskās regresijas modeļa;

aOR** – izredžu attiecība samērota pēc visiem neatkarīgajiem mainīgajiem – ar pacientu saistītiem faktoriem (vecums, dzimums, simptomu ilgums, infekcijas lokalizācija, blakusslimības, vakcinācija) un ar ārstu saistītiem faktoriem (vecums, dzimums, darba stāžs, prakses lokalizācija, bērnu vecuma pacienti praksē, laboratorisko izmeklējumu rezultātu saņemšanas laiks) no daudzfaktoru jaukto efektu loģistiskās regresijas modeļa ar ārsta praksi kā gadījuma efektu.

3.5.2. Atlikto recepšu proporcija pētījuma grupās

Atlikto recepšu izrakstīšanas atšķirības pētījuma grupās parādītas 3.8. attēlā. Statistiski nozīmīgi mazāk atliktās receptes tika izrakstītas kontroles grupā – 14,3 % no visām izrakstītajām receptēm (vs. 22,9 % kombinētās intervences grupā ($p < 0,001$) un vs. 22,4 % izglītojošās intervences grupā ($p = 0,03$)). Starp kombinētās intervences un izglītojošās intervences grupu netika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības.



3.8. attēls. Atlikto recepšu izrakstīšana pētījuma grupās

Tomēr gan vienfaktora, gan daudzfaktoru jaukto efektu loģistiskās regresijas modelī iekļaujot ārstu prakses identifikatoru kā mainīgo, kas raksturo klasterus, atšķirības atlikto recepšu izrakstīšanā starp pētījuma grupām vairs nebija statistiski nozīmīgas (3.6. tabula), lai gan saistības virziens kopumā saglabājās līdzīgs: abās intervences grupās salīdzinājumā ar kontroles grupu atlikto recepšu izrakstīšanas izredzes bija lielākas. Gan vienfaktora, gan daudzfaktoru modelī (4. pielikums) statistiski nozīmīga saistība ar atlikto recepšu izrakstīšanu bija infekcijas lokalizācijai: urīnceļu infekciju gadījumā salīdzinājumā ar augšējo elpceļu infekcijām ģimenes ārsti bija par 80 % mazāk izmantojuši iespēju izrakstīt atlikto recepti (aOR 0,20 (95 % TI 0,04–0,94)).

3.6. tabula

Kombinētās intervences un izglītojošās intervences ietekme uz atlikto recepšu izrakstīšanu

Pētījuma grupa	Vienfaktora jaukto efektu loģistiskās regresijas modeļa rezultāts			Daudzfaktoru jaukto efektu loģistiskās regresijas modeļa rezultāts		
	OR	95 % TI	p	aOR	95 % TI	p
Kombinētās intervences	1,40	0,84–2,35	0,202	1,34	0,77–2,32	0,305
Izglītojošās intervences	1,22	0,61–2,43	0,578	1,25	0,58–2,67	0,572
Kontroles	1	–	–	1	–	–

Jaukto efektu loģistiskās regresijas modeļu rezultāti, kuros ārsta prakse ir gadījuma efekta mainīgais, kas raksturo novērojumu klasteri:

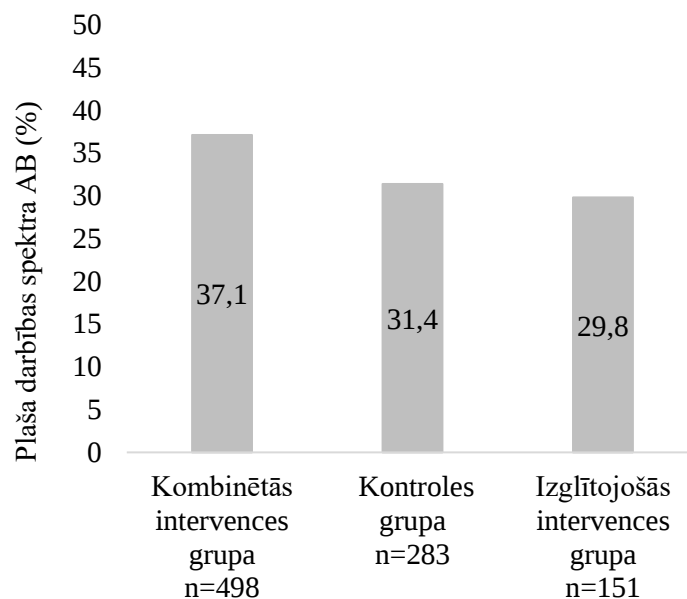
OR – nesamērotā izredžu attiecība;

aOR – samērota izredžu attiecība visiem neatkarīgajiem mainīgajiem – ar pacientu saistītiem faktoriem (vecums, dzimums, simptomu ilgums, infekcijas lokalizācija, blakusslimības, vakcinācija) un ar ārstu saistītiem faktoriem (vecums, dzimums, darba stāžs, prakses lokalizācija, bērnu vecuma pacienti praksē, laboratorisko izmeklējumu rezultātu saņemšanas laiks);

TI – ticamības intervāls.

3.5.3. Plaša darbības spektra antibakteriālo līdzekļu izrakstīšanas atšķirības pētījuma grupās

Pētījumā tika analizēts, cik proporcionāli no visiem ordinētajiem antibakteriālajiem līdzekļiem ir plaša darbības spektra (plaša un šaura darbības spektra antibakteriālo līdzekļu dalījums aprakstīts iepriekš 3.3.3. nodaļā). Kombinētās intervences grupā 37,1 % pacientu (n = 185) tika ordinēta plaša darbības spektra AB, salīdzinoši retāk tā tika ordinēta izglītojošās intervences grupā – 28,8 % (n = 45) un kontroles grupā – 31,4 % (n = 89), tomēr starp grupām netika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības (p = 0,12) (skatīt 3.9. attēlu).



3.9. attēls. Plaša darbības spektra antibakteriālās terapijas ordinēšana pētījuma grupās

AB – antibakteriālā terapija

Likumsakarīgi, ka gan vienfaktora, gan daudzfaktoru jaukto efektu loģistiskās regresijas modelī (3.7. tabula) arī netika konstatēta saistība starp plaša darbības spektra AB izrakstīšanu un pētījuma intervencēm. Tomēr šajos modeļos saistība ar plaša darbības spektra AB ordinēšanu apstiprinājās vairākiem citiem faktoriem (5. pielikums). Saskaņā ar vienfaktora analīzi plaša darbības spektra AB biežāk tika ordinēta, pieaugot pacienta vecumam. Salīdzinot ar bērniem no 1 mēneša līdz 4 gadu vecumam, 5–9 gadus veciem bērniem plaša darbības spektra AB tika ordinēta par aptuveni 50 % vairāk (OR 1,53 (95 % TI 1,09–2,16), $p = 0,015$), 10–14 gadus veciem bērniem – jau gandrīz 2 reizes vairāk (OR 1,95 (95 % TI 1,20–3,18), $p = 0,007$) un 15–17 gadu vecuma grupā – 2,3 reizes vairāk (OR 2,34 (95 % TI 1,27–4,34), $p = 0,007$). Nozīmīga saistība tika novērota arī infekcijas lokalizācijai. Salīdzinot ar augšējo elpceļu infekcijām, bērniem ar ādas, mīksto audu, kaulu un locītavu infekcijām plaša darbības spektra AB ordinēta gandrīz 4 reizes vairāk (OR 3,75 (95 % TI 1,10–12,82), $p = 0,035$), bet dziļo elpceļu infekciju gadījumos – par 66 % vairāk (OR 1,66 (95 % TI 1,19–2,31), $p = 0,003$).

Pēc visu neatkarīgo mainīgo savstarpējās samērošanas iepriekš minētie faktori saglabāja saistību, kā arī ārsti ar vairāk nekā 21 gada darba stāžu plaša darbības spektra AB ordinējuši gandrīz trīs reizes biežāk, salīdzinot ar ārstiem, kas praktizē mazāk nekā 5 gadus (aOR 2,96 (95 % TI 1,02–8,59), $p = 0,046$), savukārt retāk to ordinēja ģimenes ārsti no lauku teritorijām, salīdzinot ar ārstiem no Rīgas (aOR 0,42 (95 % TI 0,20–0,87), $p = 0,021$).

Kombinētās intervences un izglītojošās intervences ietekme uz plaša darbības spektra antibakteriālo līdzekļu izrakstīšanu

Pētījuma grupa	Vienfaktora jaukto efektu loģistiskās regresijas modeļa rezultāts			Daudzfaktoru jaukto efektu loģistiskās regresijas modeļa rezultāts		
	OR	95 % TI	p	aOR	95 % TI	p
Kombinētās intervences	1,14	0,76–1,73	0,525	1,01	0,65–1,58	0,955
Izglītojošās intervences	0,86	0,48–1,53	0,603	0,83	0,44–1,57	0,567
Kontroles	1	–	–	1	–	–

Jaukto efektu loģistiskās regresijas modeļu rezultāti, kuros ārsta prakse ir gadījuma efekta mainīgais, kas raksturo novērojumu klasteri:

OR – nesamērotā izredžu attiecība

aOR – samērota izredžu attiecība visiem neatkarīgajiem mainīgajiem – ar pacientu saistītiem faktoriem (vecums, dzimums, simptomu ilgums, infekcijas lokalizācija, blakusslimības, vakcinācija) un ar ārstu saistītiem faktoriem (vecums, dzimums, darba stāžs, prakses lokalizācija, bērnu vecuma pacienti praksē, laboratorisko izmeklējumu rezultātu saņemšanas laiks)

TI – ticamības intervāls

3.6. Diagnostisko izmeklējumu lietošanas paradumu raksturojums pirms antibakteriālās terapijas ordinēšanas un intervenču ietekme uz paradumu maiņu

Kopumā 52,5 % (n = 1742) pētījuma pacientu pirms lēmuma pieņemšanas par AB uzsākšanu tika veikts kāds no diagnostiskiem izmeklējumiem (CRO POCT vai noteikta CRO koncentrācija laboratorijā, pilna asins aina, urīna analīze, AGBHS, gripas eksprests, RTG), savukārt, 47,5 % (n = 1575) izmeklējumi netika veikti (no tiem 39,1 % (n = 1298) ārsts atzīmēja, ka izmeklējumi nav nepieciešami, bet 8,3 % (n = 275) izmeklējumus ārsts vēlētos veikt, bet tie nav pieejami).

Biežāk izmantotais diagnostiskais izmeklējums bija CRO koncentrācijas noteikšana laboratorijā vai POCT veidā (42,5 %, n = 1409). Citi izmeklējumi veikti ievērojami retāk (3.8. tabula).

3.8. tabula

Pētījuma pacientiem veiktie diagnostiskie izmeklējumi

Izmeklējums	n	%
CRO	1409	42,5
AGBHS	220	6,6
Pilna asins aina	186	5,6
Urīna analīze	157	4,7
Gripas eksprests	122	3,7
RTG	99	3,0

CRO – C reaktīvais olbaltums

AGBHS – A grupas beta hemolītiskā streptokoka eksprests

RTG – radioloģiskie izmeklējumi

Lai novērtētu dažādu ģimenes ārstu un pacientu faktoru saistību ar diagnostisko izmeklējumu ordinēšanu, tika izmantots vienfaktora un daudzfaktoru jaukto efektu loģistiskās

regresijas modelis (3.9. tabula). Ņemot vērā novērotās atšķirības starp ģimenes ārstu praksēm AB izrakstīšanā, regresijas modelī tika iekļauts ģimenes ārstu prakses identifikators kā gadījuma efekts (ģimenes ārsta klasteri raksturojošs mainīgais).

Saskaņā ar vienfaktora analīzes rezultātiem statistiski nozīmīga saistība ar diagnostisko izmeklējumu veikšanu bija vairākiem faktoriem. Diagnostiskie izmeklējumi tika biežāk ordinēti, pieaugot bērna vecumam. Salīdzinot ar bērniem no 1 mēneša līdz 4 gadu vecumam, 5–9 gadus veciem bērniem tie tika ordinēti par 30 % vairāk (OR 1,3 (95 % TI 1,1–1,5), $p = 0,003$), 10–14 gadus veciem bērniem – par 50 % vairāk (OR 1,5 (95 % TI 1,2–2,0), $p = 0,001$), bet 15–17 gadus veciem pacientiem – pat trīs reizes vairāk (OR 2,9 (95 % TI 1,9–4,3), $p < 0,001$). Vairāk izmeklējumu tika veikti, arī pieaugot sūdzību ilgumam. Sūdzību ilgumam pieaugot no 2 dienām līdz 5 dienām, diagnostisko testu ordinēšanas izredžu attiecība (OR) palielinājās no 2,3 (95 % TI 1,6–3,5) līdz 5,0 (95 % TI 3,2–7,8), salīdzinot ar 1 dienu ilgušām sūdzībām. Astoņas reizes biežāk izmeklējumi tika ordinēti arī pacientiem ar urīnceļu infekcijām, salīdzinot ar augšējo elpceļu infekcijām (OR 8,0 (95 % TI 3,0–21,3), $p < 0,001$), kā arī par 40 % vairāk pacientiem ar dziļo elpceļu infekcijām (OR 1,4 (95 % TI 1,1–1,8), $p = 0,002$). No faktoriem, kas saistīti ar ārstu, statistiski nozīmīga saistība ar diagnostisko izmeklējumu ordinēšanu bija tikai pētījuma intervencēm: vienfaktora analīzē piederība kombinētās intervences grupai, kurā ārstiem bija pieejams CRO POCT, bija saistīta ar ievērojami biežāku testēšanu (OR 11,5 (95 % TI 8,5–15,8), $p < 0,001$ vs. kontroles grupa), savukārt izglītojošās intervences grupai, kurā CRO POCT vairs nebija pieejams, izmeklējumi samazinājās par 40 %, salīdzinot ar kontroles grupu (OR 0,6 (95 % TI 0,4–0,9), $p = 0,008$).

Pēc visu neatkarīgo mainīgo savstarpējās samērošanas visi faktori saglabāja statistiski nozīmīgu saistību, izņemot pacienta vecuma grupas no 5 līdz 9 gadiem un no 10 līdz 14 gadiem. Būtiski, ka arī daudzfaktoru analīzē, samērojot pēc visiem pārējiem faktoriem, pētījuma intervencu saistība ar diagnostisko testu ordinēšanu saglabājās.

Ar diagnostisko testu ordinēšanu saistītie pacientu un ģimenes ārstu faktori

	Vienfaktora jaukto efektu logistiskās regresijas modeļa rezultāts			Daudzfaktoru jaukto efektu logistiskās regresijas modeļa rezultāts		
Neatkarīgās pazīmes	OR	95 % TI	p	aOR	95 % TI	p
Ar pacientu saistītie faktori						
Vecums						
15–17 gadi	2,9	1,9–4,3	< 0,001	2,2	1,4–3,7	0,002
10–14 gadi	1,5	1,2–2,0	0,001	1,3	1,0–1,8	0,080
5–9 gadi	1,3	1,1–1,5	0,003	1,2	1,0–1,5	0,131
1 mēnesis–4 gadi	1	–	–	1	–	–
Dzimums						
Meitene	1,0	0,8–1,1	0,655	0,9	0,7–1,0	0,095
Zēns	1	–	–	1	–	–
Simptomu ilgums						
1	1	–	–	1	–	–
2	2,3	1,6–3,5	< 0,001	1,7	1,0–2,6	0,032
3	3,1	2,1–4,7	< 0,001	2,2	1,4–3,4	0,001
4	4,2	2,8–6,4	< 0,001	2,9	1,8–4,7	< 0,001
5	5,0	3,2–7,8	< 0,001	2,6	1,5–4,5	< 0,001
Infekciju lokalizācija						
Augšējie elpceļi	1	–	–	1	–	–
Dziļie elpceļi	1,4	1,1–1,8	0,002	1,4	1,1–1,9	0,01
GI infekcijas	1,5	0,9–2,6	0,147	1,8	0,9–3,5	0,101
UCI	8,0	3,0–21,3	< 0,001	28,2	9,0–87,7	< 0,001
ĀMKL	0,4	0,2–1,2	0,099	0,8	0,3–2,6	0,751
Blakusslimības						
Ir	0,9	0,7–1,2	0,374	0,9	0,6–1,3	0,532
Nav	1	–	–	1	–	–
Vakcinācija						
Ir	1	–	–	1	–	–
Nav	0,7	0,5–1,1	0,098	0,8	0,5–1,20	0,266
Daļēja	0,9	0,4–2,0	0,792	1,2	0,4–3,5	0,729
Ar ģimenes ārstu saistītie faktori						
Vecums (gados)						
30–40	1	–	–	1	–	–
41–50	1,6	0,5–4,8	0,421	1,1	0,3–4,2	0,897
51–60	1,5	0,6–4,2	0,418	1,0	0,3–3,1	0,943
61+	2,5	0,9–7,5	0,091	2,0	0,6–7,0	0,295
Darba stāžs (gadi)						
≤5	1	–	–	1	–	–
6–10	0,4	0,1–2,1	0,256	0,4	0,0–3,5	0,402
11–20	0,5	0,1–2,2	0,383	0,3	0,1–1,8	0,203
21+	1,3	0,4–3,9	0,689	0,8	0,2–3,0	0,693
Prakses lokalizācija						
Lauku teritorija	1,1	0,5–2,4	0,877	1,2	0,4–3,4	0,715
Reģionālā pilsēta	1,5	0,6–3,6	0,426	1,4	0,5–4,1	0,532
Rīga	1	–	–	1	–	–

Neatkarīgās pazīmes	Vienfaktora jaukto efektu loģistiskās regresijas modeļa rezultāts			Daudzfaktoru jaukto efektu loģistiskās regresijas modeļa rezultāts		
	OR	95 % TI	p	aOR	95 % TI	p
Bērnu vecuma pacienti praksē						
≤ 500	2,1	0,6–7,9	0,246	4,6	1,0–21,7	0,057
501–1000	1,1	0,5–2,4	0,771	1,1	0,4–2,9	0,808
1001+	1	–	–	1	–	–
Analizējamā grupa						
Kombinētās intervences	11,5	8,5–15,8	< 0,001	11,1	8,0–15,3	< 0,001
Izglītojošās intervences	0,6	0,4–0,9	0,008	0,5	0,3–0,8	0,006
Kontroles	1	–	–	1	–	–

Jaukto efektu loģistiskās regresijas modeļu rezultāti, kuros ārsta prakse ir gadījuma efekta mainīgais, kas raksturo novērojumu klasteri:

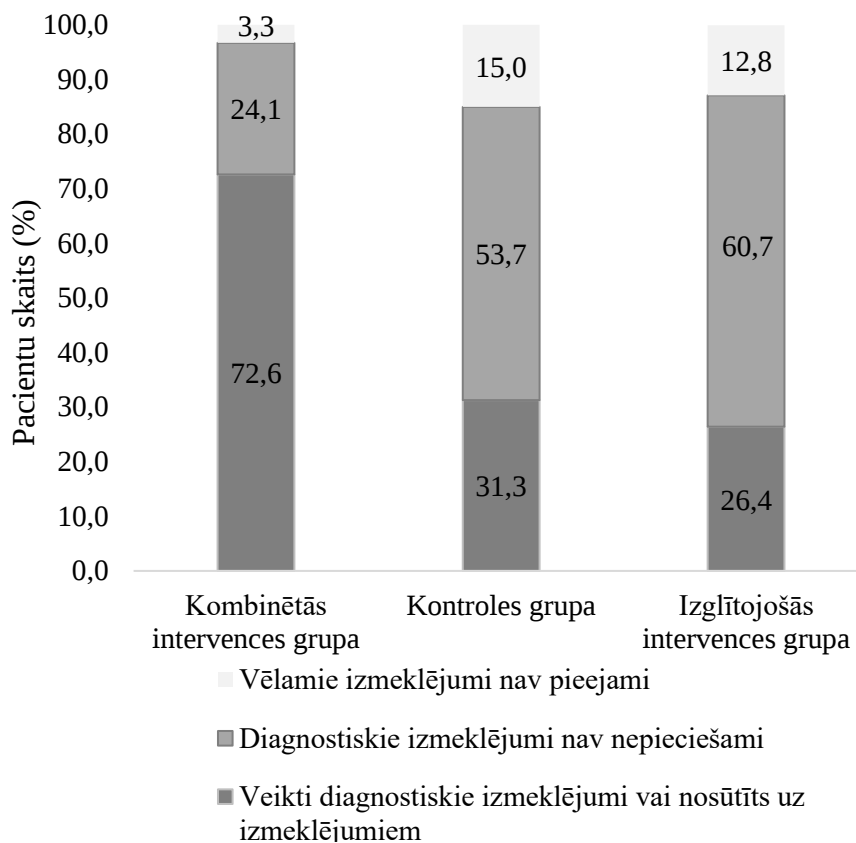
OR – nesamērota izredžu attiecība

aOR* – pēc pārējiem tabulā attēlotajiem faktoriem, izņemot ārsta darba stāžu, samērotā izredžu attiecība;

Ārsta vecums samērots pēc visiem tabulā redzamajiem faktoriem, izņemot darba stāžu

GI – gastrointestinālās infekcijas, ĀMKL – ādas, mīksto audu, kaulu un locītavu infekcijas, UCI – urīnceļu infekcijas

Salīdzinot detalizētāk izmeklējumu veikšanu pētījuma grupās (3.10. attēls), redzams, ka tikai aptuveni trešdaļai pacientu tika veikts kāds diagnostiskais izmeklējums kontroles un izglītojošās intervences grupā, bet 72,6 % tika testēti kombinētās intervences grupā. Pētījuma grupās bez CRO POCT pieejamības (izglītojošās intervences grupa un kontroles grupa) ārsti biežāk uzskatīja, ka izmeklējumi nav nepieciešami (24,1 % kombinētās intervences grupā vs. 53,7 % kontroles grupā un 60,7 % izglītojošās intervences grupā, $p < 0,001$). Savukārt 15,8 % gadījumu kontroles grupā un 12,8 % – izglītojošās intervences grupā ārsti atzīmējuši, ka vēlētos veikt kādu no izmeklējumiem, lai lemtu par AB nepieciešamību, tomēr šis tests nav pieejams vizītes laikā vai nav iespējas nosūtīt pacientu uz laboratoriju, lai laicīgi saņemtu rezultātu un tas ietekmētu tālāko terapijas taktiku, salīdzinot ar 3,3 % kombinētās intervences grupā ($p < 0,001$). Sīkāk atšķirības starp statistiski nozīmīgi atšķirīgajiem diagnostisko izmeklējumu veikšanas paradumiem pētījuma grupās attēlotas 6. pielikumā.



3.10. attēls. Diagnostisko paradumu salīdzinājums pētījuma grupās

Diagnostisko izmeklējumu pieejamība ārstu praksēs noteica arī pētījuma intervences ietekmi uz izmeklējumu veikšanas biežumu pirms AB ordinēšanas (3.10. tabula). Pētījuma intervenču ietekme uz diagnostisko testu veikšanu tika pārbaudīta katrā no apakšgrupām atsevišķi (stratificētā analīze). Lauku teritoriju un reģionālo pilsētu ģimenes ārstu praksēs kombinētās intervences grupā, kurā bija pieejams CRO POCT, diagnostisko izmeklējumu veikšana pieauga vairāk nekā 30 reizes, salīdzinot ar kontroles grupu (attiecīgi, aOR 37,6 (95 % TI 17,9–79,0), $p < 0,001$ un aOR 31,6 (95 % TI 13,8–72,1), $p < 0,001$), bet praksēs Rīgā izmeklējumu veikšana pieauga tikai piecas reizes (aOR 5,0 (95 % TI 3,3–7,5), $p < 0,001$). Līdzīgi rezultāti vērojami, salīdzinot grupas ar atšķirīgu laboratorisko rezultātu saņemšanas laiku. Ja rezultātus ārsts var saņemt darba dienas laikā, kombinētās intervences grupā izmeklējumu veikšana pieauga piecas reizes (aOR 5,6 (95 % TI 3,6–8,9), $p < 0,001$), bet, ja vairāk nekā vienas darba dienas laikā, testēšana pieauga 23 reizes (aOR 23,2 (95 % TI 14,1–38,0), $p < 0,001$). Izglītojošās intervences grupa izmeklējumu veikšana par 90 % samazinājās praksēs no lauku teritorijām salīdzinot ar kontroles grupu (aOR 0,1 (95 % TI 0,0–0,4), $p < 0,001$), bet 3 reizes pieauga praksēs no reģionālām pilsētām (aOR 3,1 (95 % TI 1,1–9,3), $p = 0,041$). Par 70 % mazinājās arī izmeklējumu veikšana praksēs, kurās laboratorisko izmeklējumu rezultāti tiek saņemti darba dienas laikā (aOR 0,3 (95 % TI 0,2–0,6), $p < 0,001$).

Kombinētās intervences un izglītojošās intervences ietekme uz diagnostisko izmeklējumu veikšanu pirms antibakteriālās terapijas ordinēšanas atkarībā no ārsta prakses lokalizācijas un diagnostisko izmeklējumu pieejamības

Neatkarīgās pazīmes	Kombinētā intervence		Izglītojošā intervence		Kombinētā intervence		Izglītojošā intervence	
	OR (95 % TI)	P	OR (95 % TI)	P	aOR (95 % TI)	P	aOR (95 % TI)	P
Laboratorisko izmeklējumu rezultātu saņemšanas laiks								
Darba dienas laikā	5,5 (3,6–8,4)	< 0,001	0,3 (0,2–0,6)	< 0,001	5,6 (3,6–8,9)	< 0,001	0,3 (0,2–0,6)	< 0,001
> 1 darba diena	24,0 (15,1–38,4)	< 0,001	0,8 (0,4–1,7)	0,594	23,2 (14,1–38,0)	< 0,001	0,7 (0,3–1,5)	0,385
Ārstu prakses lokalizācija								
Lauku teritorija	35,5 (17,4–72,3)	< 0,001	0,2 (0,1–0,6)	0,002	37,6 (17,9–79,0)	< 0,001	0,1 (0,0–0,4)	< 0,001
Reģionālā pilsēta	22,1 (10,6–45,7)	< 0,001	2,6 (1,0–6,7)	0,048	31,6 (13,8–72,1)	< 0,001	3,1 (1,1–9,3)	0,041
Rīga	5,4 (3,6–8,1)	< 0,001	0,9 (0,5–1,5)	0,59	5,0 (3,3–7,5)	< 0,001	0,9 (0,5–1,6)	0,675

Stratificētās analīzes rezultāti: intervenču saistība ar diagnostisko testu veikšanu katrā no apakšgrupām
OR – izredžu attiecība salīdzinājumā ar kontroles grupu vienfaktora jaukto efektu loģistiskās regresijas modelī ar ārsta praksi kā gadījuma efektu

aOR – pēc pacientu asociētiem faktoriem (vecums, dzimums, simptomu ilgums, infekcijas lokalizācija, blakusslimības, vakcinācija) un ārstu asociētiem faktoriem (darba stāžs, bērnu vecuma pacienti praksē) samērota izredžu attiecība salīdzinājumā ar kontroles grupu daudzfaktoru jaukto efektu loģistiskās regresijas modelī ar ārsta praksi kā gadījuma efektu

Diagnostisko testu veikšanas biežums ievērojami variēja starp dažādām diagnozēm pētījuma grupās (3.11. tabula). CRO tika noteikts statistiski nozīmīgi biežāk visu diagnožu gadījumos kombinētās intervences grupā, izņemot pacientiem ar pneimoniju, kur netika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības starp kombinētās intervences grupu, izglītojošās intervences un kontroles grupu, kur pacienti tika nosūtīti uz laboratoriju CRO noteikšanai. Kopumā vairāk nekā pusei pacientu ar elpceļu infekcijām tika noteikts CRO līmenis kombinētās intervences grupā.

Pacientiem ar faringotonsilītu AGBHS tests tika veikts samērā reti visās pētījuma grupās – viszemākais testēšanas biežums bija izglītojošās intervences grupā – 12,9 %. 19,3 % pacientu tas tika veikts kombinētās intervences grupā un 29,1 % – kontroles grupā ($p < 0,001$). CRO tests salīdzinoši plaši tika ordinēts faringotonsilīta pacientiem kombinētās intervences grupā (70,6 %), tomēr šie pacienti reti tiek nosūtīti CRO noteikšanai uz laboratoriju (18,6 % izglītojošās intervences grupā un 5,0 % kontroles grupā, $p < 0,001$). Pacientiem ar pneimoniju radioloģiskie izmeklējumi biežāk tika veikti kontroles grupā (attiecīgi 56,0 % vs. 28,8 % kombinētās intervences grupā un 21,4 % izglītojošās intervences grupā, $p = 0,03$). Urīna analīze bija līdzvērtīgi veikta visās pētījuma grupās, bet kombinētās intervences grupā biežāk

tika ordinēts CRO POCT pacientiem ar urīnceļu infekcijām (70,0 %, n = 12 vs. 30,0 % kontroles grupā un 15,8 % izglītojošās intervences grupā, p = 0.002).

3.11. tabula

Diagnosticisko testu ordinēšana dažādu diagnožu gadījumos pētījuma grupās

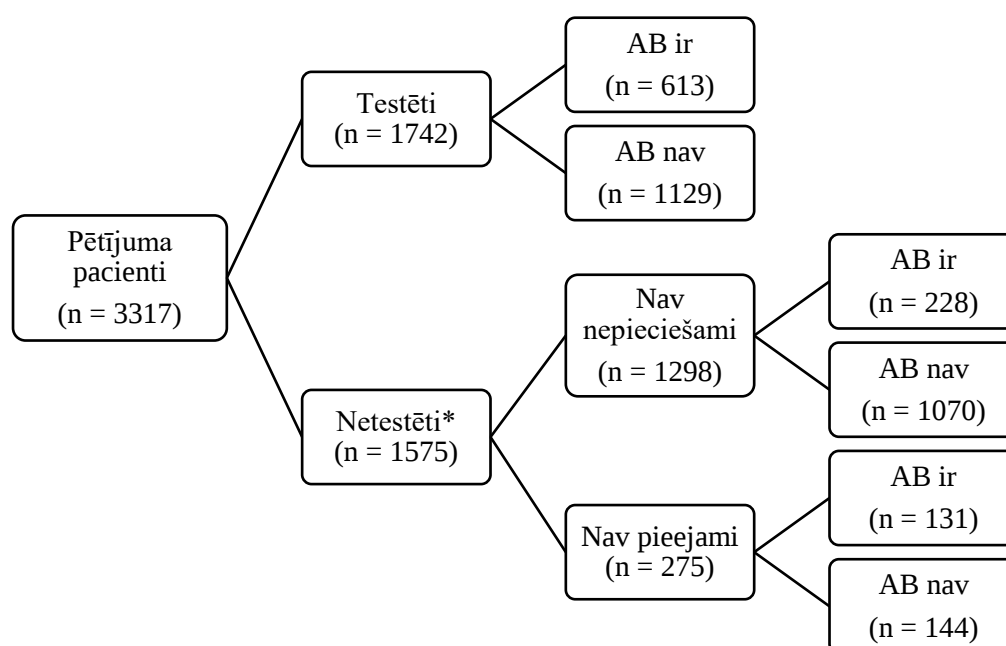
Diagnosticiskais tests	Diagnoze	Pētījuma grupa			Diagnoze	Pētījuma grupa		
		Kombinētās intervences	Izglītojošās intervences	Kontroles		Kombinētās intervences	Izglītojošās intervences	Kontroles
AGBHS	Ofīts (n = 223)	0,9	0	11,3	Pneimonija (n = 91)	0	0	0
CRO		52,6	6,7	9,7		69,2	21,4	44,0
PAA		0	6,7	4,8		3,8	28,6	32,0
Gripas tests		1,7	0	3,2		9,6	0	8,0
RTG		0	0	0		28,8	21,4	56,0
Urīna analīze		1,7	0	6,5		5,8	14,3	8,0
AGBHS	Faringotonsilīts (n = 737)	19,3	12,9	29,1	GI infekcija (n = 73)	0	0	0
CRO		70,6	18,6	5,0		75,6	38,5	5,3
PAA		2,3	15,7	5,0		7,3	23,1	5,3
Gripas tests		1,5	0	8,5		2,4	0	0
RTG		0	0,7	0		0	0	0
Urīna analīze		2,3	5,7	3,0		12,2	30,8	31,6
AGBHS	Rinosinīts (n = 244)	3,6	1,1	5,4	UCI (n = 49)	0	0	10
CRO		55,4	5,3	2,7		70,0	15,8	30,0
PAA		1,8	2,1	2,7		0	21,1	10,0
Gripas tests		0,9	0	8,1		0	0	10,0
RTG		0,9	0	0		0	0	0
Urīna analīze		4,5	0	5,4		45,0	78,9	80,0
AGBHS	Cita ARVI (n = 1342)	3,3	0	1,3	Ādas, mīksto audu infekcija (n = 20)	12,5	0	0
CRO		69,3	16,7	6,1		12,5	0	0
PAA		1,6	15,8	5,3		12,5	0	0
Gripas tests		3,7	6,0	6,9		0	0	0
RTG		1,7	2,3	0,5		0	0	0
Urīna analīze		3,2	0,5	3,7		0	0	0
AGBHS	Bronhīts (n = 534)	4,9	1,1	3,9	KLI (n = 4)	0	100	0
CRO		79,3	16,0	14,2		50,0	0	100
PAA		2,8	14,9	11,6		0	0	100
Gripas tests		3,2	0	3,9		0	0	0
RTG		7,0	13,8	7,7		0	0	0
Urīna analīze		4,6	2,1	8,4		0	0	0

Krāsu toņi atspoguļo testēšanas biežumu (%) pieaugošā secībā – zaļas, dzeltenas, oranžas, sarkanas krāsas toņi. AGBHS – A grupas beta hemolītiskā streptokoka tests, CRO – C reaktīvais olbaltums (POCT vai noteikts laboratorijā), PAA – pilna asins aina, RTG – radioloģiskie izmeklējumi, GI – gastrointestinālās infekcijas, UCI – urīnceļu infekcijas, ARVI – akūtas respiratoras vīrusu infekcijas, KLI – kaulu un locītavu infekcijas

3.7. Antibakteriālās terapijas ordinēšana atkarībā no diagnostisko izmeklējumu veikšanas.

AB ordinēšana atkarībā no diagnostisko testu veikšanas un pieejamības skatāma 3.11. attēlā.

Gandrīz pusei pacientu (47,6 %) tika ordinēta AB gadījumos, kad ārsts uzskatīja, ka būtu nepieciešami papildus diagnostiskie izmeklējumi, lai lemtu par AB izrakstīšanu, bet izmeklējumus nebija iespējams veikt, savukārt, retāk AB tika ordinēta pacientiem, kuriem bija veikti izmeklējumi (35,2 %) un pacientiem, kuriem ārsts uzskatīja, ka diagnostiskie izmeklējumi nav nepieciešami (17,6 %). Starp grupām tika novērota statistiski nozīmīga atšķirība ($p < 0,001$).



3.11. attēls. Antibakteriālās terapijas ordinēšana atkarībā no diagnostisko testu veikšanas un pieejamības

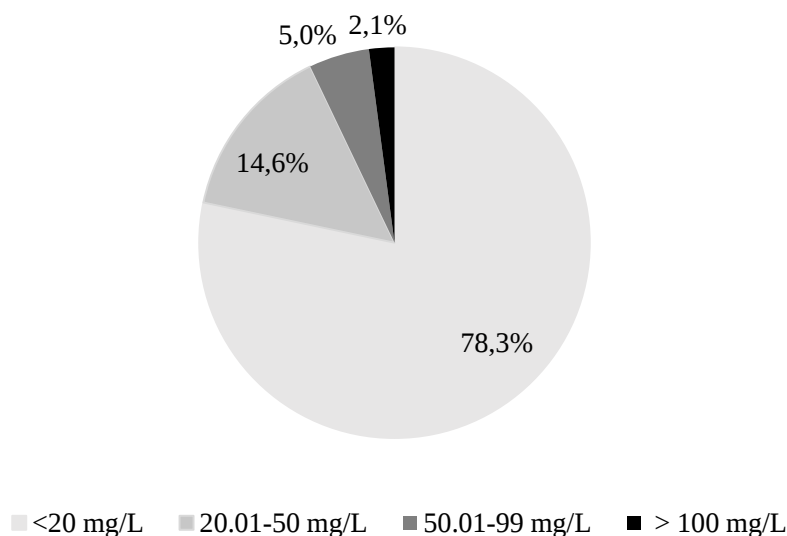
2 no netestētiem pacientiem nebija norādīts vai tests nav nepieciešams, vai tests nav pieejams

AB – antibakteriālā terapija

3.8. CRO līmeņa noteikšana un interpretācija pirms antibakteriālās terapijas ordinēšanas.

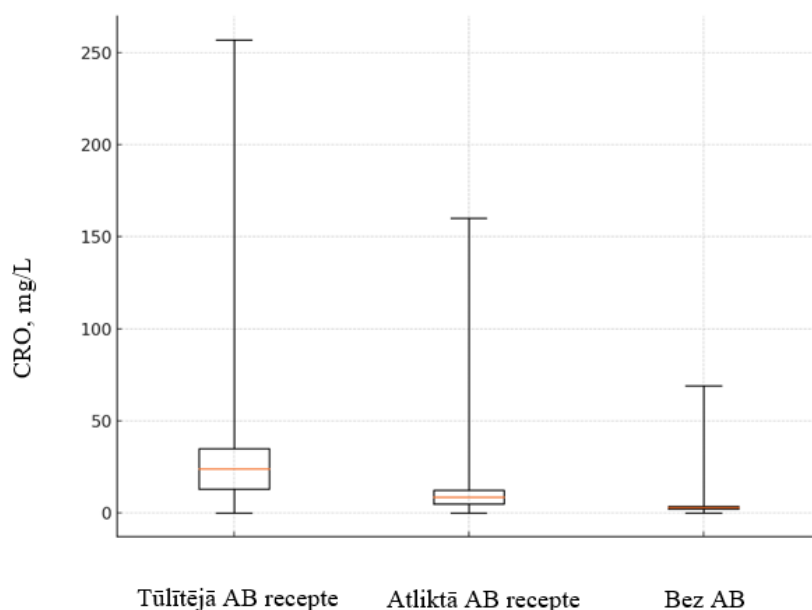
CRO pētījumā iekļautajiem pacientiem tika noteikts kopumā 1409 pacientiem (42,5 %). Noteikšanas biežums ievērojami variēja starp pētījuma grupām. Kombinētās intervences grupā, kurā ārstiem bija pieejams CRO POCT vizītes laikā, CRO līmenis tika noteikts 1233 pacientiem (69,1 %), savukārt, statistiski nozīmīgi retāk CRO līmenis pacientiem tika noteikts izglītojošās intervences grupā (14,8 %, $n = 98$) un kontroles grupā (8,8 %, $n = 78$) kur pacientu bija jānosūta uz laboratoriju testa veikšanai ($p < 0.001$).

Lielākai daļai testēto pacientu CRO nepārsniedza 20,0 mg/L (78,3 %) un tikai piektajai daļai pacientu CRO bija virs 20,0 mg/L (21,7 %). Pacientu sadalījums pēc noteiktā CRO līmeņa redzams 3.12. attēlā.



3.12. attēls. CRO līmeņu sadalījums testētiem pētījuma pacientiem

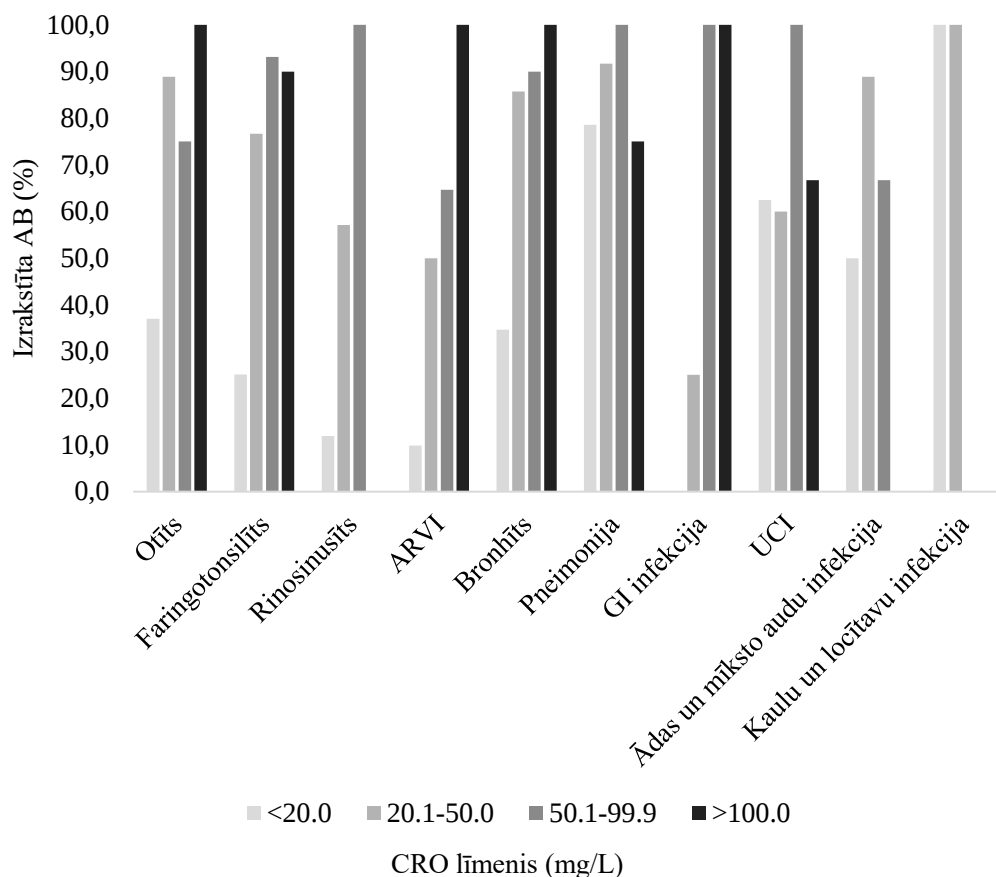
CRO līmeņi pētījuma pacientiem, atkarībā no ārsta taktikas par antibakteriālās terapijas ordinēšanu, vizuāli attēloti vērtībamplitūdas diagrammā (3.13. attēls). Mediānais CRO līmenis pacientiem, kuriem tika ordinēta antibakteriālā terapija, bija statistiski nozīmīgi augstāks (24,0 mg/L, IQR 11,0–49,0) nekā pacientiem, kuri saņēma atlikto recepti (8,6 mg/L, IQR 3,7–20,8) vai kuriem antibakteriālā terapija netika ordinēta (2,9 mg/L, IQR 0,8–8,4), $p < 0,001$ starp visām grupām.



3.13.attēls. CRO vērtībamplitūdas diagramma pētījuma pacientiem atkarībā no antibakteriālās terapijas ordinēšanas

AB – antibakteriālā terapija

Kopumā AB ordinēšanas biežums pieauga, palielinoties noteiktajam CRO līmenim visās diagnožu grupās, izņemot pneimoniju un urīnceļu infekcijas, kur atšķirības AB ordinēšanā pie dažādiem CRO līmeņiem nebija statistiski nozīmīgas ($p = 0,54$ un $p = 0,99$). 3.14. attēlā salīdzināta AB izrakstīšana dažādās diagnožu grupās atkarībā no noteiktā CRO līmeņa.



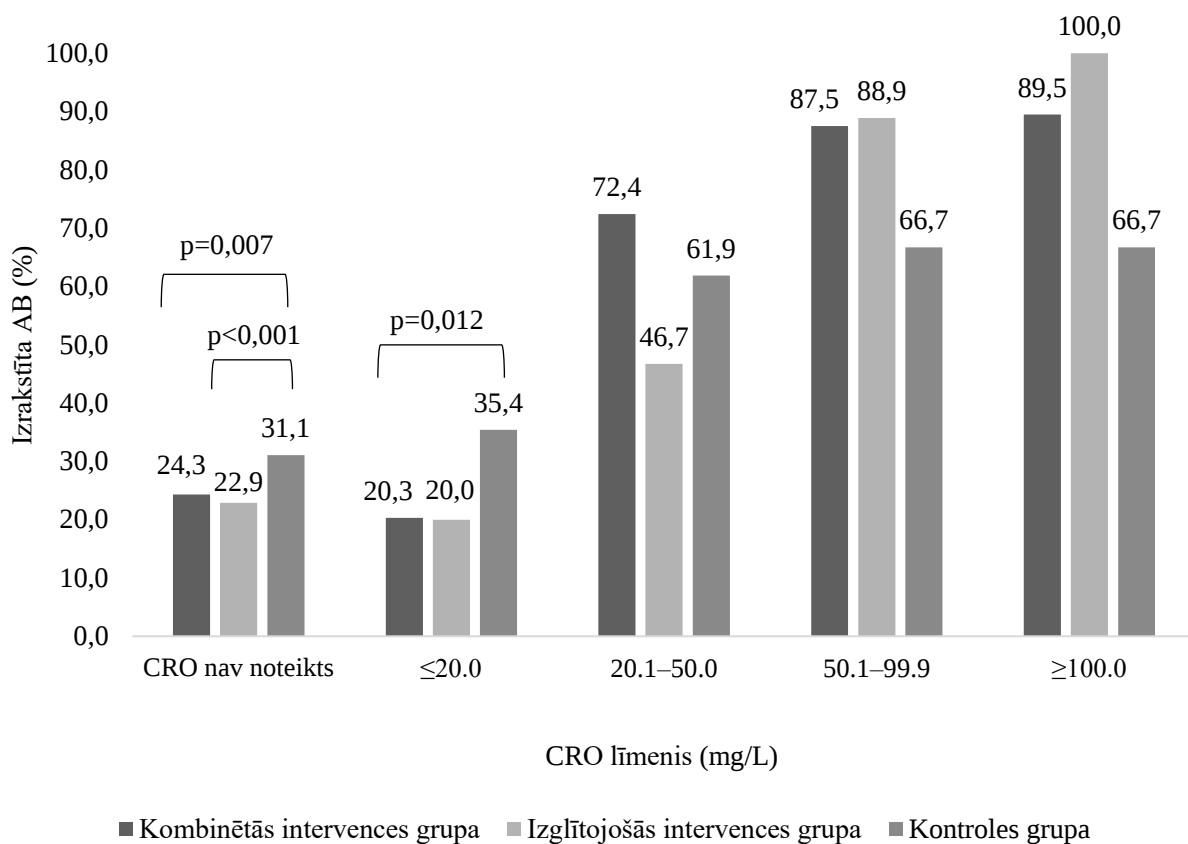
3.14. attēls. **Antibakteriālās terapijas izrakstīšana atkarībā no CRO līmeņa dažādās diagnožu grupās**

CRO – C reaktīvais olbaltums, ARVI – akūta respiratora vīrusa infekcija, GI – gastrointestināla infekcija, UCI – urīnceļu infekcija, AB – antibakteriālā terapija

3.15. attēlā salīdzināta AB ordinēšana atkarībā no noteiktā CRO līmeņa pētījuma grupās. Kopumā 26,7 % pacientu, kuriem netika noteikts CRO līmenis, tika ordinēta AB. Biežāk to novēroja kontroles grupā nekā kombinētās intervences grupā (31,1 % vs. 24,3 %, $p = 0,007$) un izglītojošās intervences grupā (31,1 % vs. 22,9 %, $p < 0,001$). Katrs piektais pacients (20,9 %) saņēma AB arī tad, ja noteiktais CRO līmenis nepārsniedza 20,0 mg/L, bet retāk to novēroja kombinētās intervences grupā nekā kontroles grupā (20,3 % vs. 35,4 %, $p = 0,012$).

AB ordinēšana pieauga, ja CRO līmenis bija virs 20,1 mg/L – 69,4 % tika izrakstīta recepte, ja CRO bija 20,1–50,0 mg/L, 85,9 % – ja CRO bija 50,1–99,9 mg/L, un 89,7 % – ja CRO pārsniedza 100 mg/L. Starp pētījuma grupām netika novērotas statistiski nozīmīgas

atšķirības, ja CRO bija virs 20,0 mg/L. Pacienti, kuriem CRO līmenis bija virs 100 mg/L un netika ordinēta AB, tika nosūtīti uz slimnīcu tālākai novērošanai un ārstēšanai.



3.15. attēls. Antibakteriālās terapijas izrakstīšana pie dažādiem CRO līmeņiem pētījuma grupās

AB – antibakteriālā terapija

4. Diskusija

Promocijas darbs veltīts AB lietošanas paradumu izpētei primārā aprūpē Latvijā bērnu vecuma pacientiem, analizējot gan diagnostisko procesu, ar ko tiek pamatota AB ordinēšana, gan nosakot dažādus ārstu un pacientu faktorus, kas saistīti ar biežāku AB izrakstīšanu, kā arī nosakot saslimšanas un vecuma grupas, kurām ordinēta terapija, tālāk sekojoši vērtējot multifaktoriālās intervences ietekmi uz šo paradumu maiņu.

Akūtas infekcijas bērniem ir viens no biežākajiem ārsta apmeklējuma iemesliem bērnu vecumā, un šīs vizītes nereti rezultējas ar AB ordinēšanu (22, 129). Visbiežāk AB tiek lietota elpceļu infekciju gadījumos, īpaši maziem bērniem līdz 2 gadu vecumam, kaut arī dominējošās ir pašlimitējošas vīrusu etioloģijas saslimšanas, kas neprasa specifisku ārstēšanu (30, 130). Aptuveni 30 % antibakteriālo līdzekļu, kas tiek izrakstīti primārā aprūpē, tiek uzskatīti par nepamatotiem (10, 16), un pēdējos gados novērojama tendence pieaugt gan kopējam antibakteriālo līdzekļu patēriņam, gan plaša darbības spektra antibakteriālo līdzekļu lietošanai, kas veicina antimikrobiālās rezistences attīstību (37).

Pārāk plašas AB lietošana ir komplekss un multifaktoriāls process, ko nosaka gan grūtības ārstam pēc klīniskām pazīmēm diferencēt virālas infekcijas no bakteriālām, gan ārstu noslodze un īss vizītes laiks, nepietiekama sekošana jaunākām vadlīnijām, terapijas izvēles balstīšana uz iepriekšējo pieredzi, kā arī pacientu un vecāku gaidas un uzstājība (5, 10, 17, 22, 54, 64). Šie faktori iezīmē galvenos virzienus intervencēm AB lietošanas ierobežošanai, kā arī skaidro iepriekš novēroto – kombinētas intervences, kas vērstas uz vairākiem faktoriem, uzrādījušas augstāku efektivitāti AB lietošanas mazināšanai (22, 77, 131). Līdz ar to šajā darbā pētīta intervenču kombinācija, kas ietver gan diagnostiskā procesa uzlabošanu (CRO POCT integrēšana primārā aprūpē), gan ārsta zināšanu uzlabošanu. Iepriekš šāda kombinācija mazinājusi AB lietošanu pieaugušiem (131), bet, vadoties pēc mūsu zināšanām, nav pētījumu, kas šādu kombināciju vērtētu pediatriiskā populācijā.

4.1. Antibakteriālās terapijas lietošanas paradumi bērniem ar akūtām infekcijām

Pētījumā novērots samērā zems kopējais AB ordinēšanas biežums – 29,3 % gadījumu pacientam ordinēta AB, kas atbilst novērojumiem citās augsti attīstītās valstīs, piemēram, Francijā (21,6 %) un Kanādā (30,6 %) (132), bet ir zemāks nekā iepriekš aprakstītais Latvijā 2018. gadā (42 %). Jāatzīmē, ka minētajā Latvijas pētījumā tika iekļauti visu vecumu pacienti, un vidējais sūdzību ilgums bija ilgāks – 7,3 dienas (24). Neskatoties uz salīdzinoši zemu kopējo AB izrakstīšanas līmeni, pētījuma dati identificē vairākus virzienus uzlabojumiem: AB bieži tiek uzsākta agrīni pirmajās saslimšanas dienās, tā ordinēta potenciāli pašlimitējošu infekciju, piemēram, augšējo elpceļu infekciju, rinosinusīta un bronhīta gadījumos, kā arī nereti

priekšroka tiek dota plaša darbības spektra antibakteriāliem līdzekļiem gadījumos, kad būtu pietiekami izvēlēties šaura darbības spektra preparātu.

Kopumā 93,8 % no antibakteriāliem līdzekļiem ordinēti pacientiem ar elpceļu infekcijām, visbiežāk augšējo elpceļu infekcijām (62,2 %), kas ir dominējošās saslimšanas, ar kurām bērni vēršas pie ģimenes ārsta (41). Arī citu valstu dati apliecina līdzīgas tendences – aptuveni 75 % no visām bērniem izrakstītajiem antibakteriāliem līdzekļiem ir saistīti ar elpceļu infekcijām (11, 133). Turklāt lielākā daļa šo zāļu tiek lietota potenciāli pašlimitējošu saslimšanu gadījumos (132, 134, 135). Pētījuma rezultāti rāda, ka pacientiem ar augšējo elpceļu infekcijām AB tika ordinēta 23,7 %, kas ir biežāk nekā Somijā (18,0 % 2014. gadā un 8,8 % 2020. gadā) (41), bet līdzīgi novērojumiem Francijā (21,7 %) (136). Eiropas Pediātru akadēmijas ekspertu grupa šo situāciju izceļ kā vienu no būtiskākajiem bērnu veselības problēmjautājumiem Eiropā (137).

Satraucošs ir fakts, ka nereti AB tiek ordinēta pacientam ļoti agrīni – gandrīz katrs piektais bērns, vēršoties pie ģimenes ārsta saslimšanas pirmajā dienā (19,0 %), saņem AB un katrs ceturtais – otrajā saslimšanas dienā (25,8 %). Kopumā AB izrakstīšana pieauga, palielinoties saslimšanas dienu skaitam, kas atbilst literatūras datiem (18).

20,3 % no visām izrakstītām antibakteriālo līdzekļu receptēm bija atliktās receptes, kas ir kopumā pozitīvi vērtējama tendence. Atliktās receptes ir viena no pētītām un pielietotām stratēģijām, lai mazinātu nepamatotu AB lietošanu, īpaši pacientiem ar elpceļu infekcijām. Kohreina pārskatā šī taktika uzrādījusi pozitīvu efektu – ja pacientiem izrakstīta atliktā recepte, kopējais antibakteriālo līdzekļu patēriņš ir zemāks, nekā izrakstot tūlītējo recepti (30 % pret 93 %) (138, 139). Svarīgs ir arī fakts, ka pacienti, kuri saņēmuši atlikto recepti uzrādījuši augstāku apmierinātību ar saņemto pakalpojumu nekā pacienti, kuriem AB nav ordinēta, un vienlīdz apmierināti bijuši arī tie, kuri saņēmuši tūlītējo recepti. Kopējā komplikāciju un simptomu kontrole starp tūlītēju un atlikto recepšu saņēmējiem neatšķiras. Visbiežāk atliktās receptes tika izmantotas pacientiem ar dziļo elpceļu infekcijām (10,1 %), kas ir viena no apstiprinātām indikācijām pētījumos (139).

Šajā pētījumā ar ievērojamu pārsvaru visbiežāk lietotais antibakteriālais līdzeklis bija amoksicilīns (53,9 %), un šis rezultāts ir saskaņā ar iepriekš publicētajiem datiem no Nīderlandes un Vācijas (140). Kopumā Eiropā ir konstatēta ievērojama variabilitāte antibakteriālo līdzekļu apakšgrupu izvēlē (141). Mūsu rezultāti apstiprina salīdzinoši zemu šaura darbības spektra penicilīnu lietošanu (9,4 % no izrakstītiem antibakteriāliem līdzekļiem pacientiem ar augšējo elpceļu infekcijām, 6,5 % – ar dziļo elpceļu infekcijām), salīdzinot ar Zviedrijas datiem, kur šaura darbības spektra penicilīni lietoti pat vairāk kā 70 % gadījumu (24). Vācijā otrais biežākais antibakteriālais līdzeklis ir otrās paaudzes cefalosporīni, sastādot gandrīz trešdaļu no visiem izrakstītajiem antibakteriālajiem līdzekļiem (140, 141), savukārt šajā

pētījumā to lietojums bija būtiski retāks (2,8 % augšējo un 2,9 % dziļo elpceļu infekciju gadījumos). Trešdaļa (32,2 %) no ordinētajiem antibakteriālajiem līdzekļiem bija plaša darbības spektra, visbiežāk amoksicilīns/klavulānskābe un makrolīdi. Kopumā jau iepriekš novērota tendence pieaugt plaša darbības spektra un mazināties šaura darbības spektra antibakteriālo līdzekļu lietošanai (37). Nepamatota plaša darbības spektra AB lietošana ir viens no būtiskākiem antimikrobiālo rezistenci veicinošiem faktoriem (142).

Pētījumā veiktā regresijas analīze atklāj vairākus ar pacientu un ārstu saistītus faktorus, kas saistīti ar biežāku AB ordinēšanu. Par 20 % biežāk AB tika ordinēta meitenēm (aOR 1,19 (95 % TI 1,01–1,39), $p = 0,039$), un AB ordinēšana pieauga līdz ar pieaugošu sūdzību dienu skaitu. Ja sūdzību ilgums bija 3 dienas, AB terapijas izrakstīšana pieauga par vairāk nekā 50 %, salīdzinot ar pirmo slimības dienu (aOR 1,56 (95 % TI 1,03–2,36), $p = 0,037$), bet visaugstākā bija 4. slimības dienā (aOR 1,80 (95 % TI 1,17–2,77), $p = 0,008$). Biežāk AB izrakstīta arī bērniem ar dziļo elpceļu infekcijām (aOR 2,86 (95 % TI 2,37–3,48), $p < 0,001$), urīnceļu infekcijām (aOR 14,0 (95 % TI 6,63–29,6), $p < 0,001$) un ādas un mīksto audu infekcijām (aOR 4,56 (95 % TI 1,88–11,08), $p < 0,001$). Atšķirībā no citiem pētījumiem, kur novērota biežāka AB ordinēšana maziem bērniem (141), bērnu vecums nebija statistiski nozīmīgs faktors. Savukārt no faktoriem, kas saistīti ar ārstu, nozīmīgs ir ārsta vecums un darba stāžs. Vidēja vecuma ārsti ar darba stāžu virs 11 gadiem bija saistīti ar biežāku AB ordinēšanu (darba stāžs 11–20 gadi vs. darba stāžs < 5 gadi aOR 1,68 (95 % TI 1,18–2,40), $p = 0,004$ un darba stāžs > 21 gads vs. darba stāžs < 5 gadi aOR 1,45 (95 % TI 1,08–1,95), $p = 0,015$). To apstiprina arī citi pētījumi (54). Biežāka AB izrakstīšana vērojama arī praksēs, kurās ir mazāk reģistrēti bērnu vecuma pacienti (< 500 vs. > 1001 bērni praksē OR 1,42 (95 % TI 1,06–1,91), $p = 0,019$ un 501–1000 vs. > 1001 bērni praksē OR 1,54 (95 % TI 1,27–1,86), $p < 0,001$), kas varētu būt saistīts ar ārsta pieredzes trūkumu, novērtējot šī vecuma pacientus. Arī citi pētījumi uzrādījuši biežāku AB izrakstīšanu ģimenes ārstu praksēs, salīdzinot ar pediatru praksēm (136, 143). Savukārt daudzfaktoru jaukto efektu loģistiskās regresijas modelis, kurā tika ņemts vērā arī ārsta prakses faktors, parādīja, ka ārsta individuāliem paradumiem ir izšķiroša nozīme un variācijas AB izrakstīšanā gandrīz 20 % gadījumu var tikt skaidrotas tieši ar atšķirībām starp ģimenes ārstu praksēm. Ārsta zināšanām, attieksmei un paradumiem ir nozīmīga loma ārstēšanas taktikas izvēlē (144). Tas norāda uz nepieciešamību iekļaut uz izglītošanu un paradumu maiņu vērstas intervences AABL programmās (5).

4.2. Multifaktoriālas intervences (ģimenes ārstu izglītošana kombinācijā ar CRO POCT pieejamību) un ilgtermiņa izglītojošās intervences ietekme uz antibakteriālās terapijas lietošanas paradumiem

CRO POCT izmantošana lēmumu pieņemšanā par AB uzsākšanu pieaugušo populācijā primārajā aprūpē ir plaši pētīta, un pētījumi konsekventi apliecina tā efektivitāti AB lietošanas mazināšanā pacientiem ar klepu un dziļo elpceļu infekcijām, neuzrādot negatīvus blakusefektus (101, 145, 146). Turklāt efektivitāte uzlabojas, ja šo pieeju papildina citas intervences, piemēram, ārsta un pacienta komunikācijas prasmju pilnveidošana (108) vai atlikto recepšu izmantošana (147). Balstoties uz šiem pierādījumiem, testa izmantošana iekļauta arī starptautiskās vadlīnijās (29, 105) Kaut arī iepriekšējie pētījumi apliecina, ka CRO POCT ir precīza, uzticama un lietotājam draudzīga metode arī bērniem (95), tomēr līdzšinējie pierādījumi par tā efektivitāti AB lietošanas ierobežošanai šim vecumam nav pietiekami, lai izdarītu vienotus secinājumus un rekomendācijas (143).

Šajā pētījumā iegūtie rezultāti liecina, ka ģimenes ārstu izglītošana kopā ar CRO POCT integrēšanu ikdienas praksē neietekmē kopējo AB izrakstīšanas biežumu bērniem ar akūtām infekcijām, kā arī to, cik proporcionāli no visām receptēm ir plaša darbības spektra AB. Jau iepriekšējos pētījumos secināts, ka nozīmīgs faktors CRO POCT efektivitātei ir sākotnējais AB izrakstīšanas biežums. Pētījumi no citām augstas attīstības valstīm ar līdzīgu AB izrakstīšanas līmeni arī nav uzrādījuši CRO POCT lietošanas ietekmi AB ordinēšanas mazināšanā (30, 46, 110). Tomēr pretēji rezultāti iegūti pēdējā metaanalīzē, kur secināts, ka CRO POCT var būt efektīvs rīks AB lietošanas ierobežošanai bērniem (145). Secinājumi balstīti uz pētījumiem Vjetnamā (116) Taizemē un Mjanmā (115), kā arī pozitīvi rezultāti iegūti 2025. gadā publicētā pētījumā Kirgizstānā (117). Visos šajos pētījumos iezīmējas kopīga tendence – kopējais AB izrakstīšanas līmenis ir 2 līdz 3 reizes augstāks nekā šajā pētījumā un citās augsti attīstītās valstīs novērotais, kas varētu būt noteicošais faktors pozitīvajiem rezultātiem. Tomēr arī valstīs ar zemāku AB izrakstīšanas līmeni, tas nav vēl sasniedzis optimālu, un ir nepieciešami uzlabojumi (41).

Otrs nozīmīgs faktors, kas palielina rezultātu efektivitāti, ir skaidru rekomendāciju sniegšana CRO testa interpretācijai (42, 97). Tomēr bērnu vecumam joprojām pastāv būtisks ierobežojums — vienotu vadlīniju trūkums primārai aprūpei (22). Esošās rekomendācijas bieži tiek adaptētas no pētījumiem pieaugušo populācijā, balstītas uz ekspertu viedokli vai iepriekšējo pieredzi. Atšķirīgās pieejas apgrūtina CRO POCT efektivitātes novērtējumu bērniem un ierobežo tā sistemātisku ieviešanu praksē (16, 110). Šajā pētījumā ārstiem netika sniegtas rekomendācijas CRO testa rezultātu interpretācijai, ņemot vērā pierādījumu trūkumu pediatrikajā populācijā pētījuma uzsākšanas laikā. Līdzīgu pieeju izvēlējušies arī citi vadošie

pētnieki šajā jomā noteiktajā laika periodā (46, 112). Šis faktors, visticamāk, veicināja intervences ierobežoto efektivitāti.

Trešais nozīmīgais faktors atšķirīgiem pētījumu rezultātiem ir pacientu grupas, kurām rekomendēts izmeklējums. Iepriekš autori norādījuši, ka CRO POCT būtu izmantojams riska grupām pēc klīniskā izvērtējuma (114) un nebūtu veicams pacientiem ar vieglām augšējo elpceļu infekcijām, vidusauss iekaisumu un faringītu, kā arī ārpus elpceļu infekciju lokalizācijas (4). Neatbilstoši plašai CRO POCT lietošanai pacientiem, kuriem bakteriāla infekcija ir maz ticama, var sekot kļūdaina testa interpretācija un nepamatota AB uzsākšana pie zemām vai vidējām CRO koncentrācijām (98, 120, 121).

Ārstu izglītošana ne tikai samazina AB lietošanu, bet arī palielina citu intervenču efektivitāti, tādējādi kļūstot par nozīmīgu elementu AABL programmās (61, 148). Lai gan AB izrakstīšana izglītojošās intervences grupā samazinājās par aptuveni 30 % salīdzinājumā ar kontroles grupu, statistiski nozīmīgās atšķirības izzuda, iekļaujot modelī ģimenes ārsta prakses faktoru. Tas norāda, cik liela nozīme ir tieši katra ārsta individuāliem AB izrakstīšanas paradumiem. Iepriekšējie pētījumi apliecina, ka ārstu izrakstīšanas paradumi karjeras laikā saglabājas relatīvi nemainīgi (10, 62). Turklāt šajā pētījumā iekļauto ārstu mediānais vecums bija 51,9 gadi, kas liecina par jau iespējami noturīgiem, uz pieredzi balstītiem ārstēšanas principiem, kurus ir grūti mainīt, izmantojot tikai pasīvas izglītības metodes. Nākotnē varētu apsvērt aktīvo apmācību elementus, piemēram, retrospektīvus auditus ar individuāliem ieteikumiem antibakteriālo līdzekļu lietošanas prakses uzlabošanai, kas uzrādījuši labākus rezultātus, īpaši ārstiem ar lielāku darba stāžu (61, 65).

Iepriekš autori norādījuši, ka nozīmīgi ir koncentrēties ne tikai uz kopējo AB izrakstīšanas mazināšanu, bet arī uz plaša darbības spektra antibakteriālo līdzekļu lietošanas ierobežošanu, attiecīgi uz īpaši uzraugāmām antibakteriālo līdzekļu grupām, piemēram, amoksicilīna/klavulanāta, makrolīdu un otrās un trešās paaudzes cefalosporīnu lietošanu pacientiem ar saslimšanām, kur pirmā izvēle būtu šaurāka darbības spektra antibakteriālie līdzekļi (22). Pētījuma rezultāti liecina, ka gan kombinētās intervences, gan izglītojošās intervences grupā nemainījās proporcija, cik liela daļa no visiem izrakstītiem antibakteriālajiem līdzekļiem bija plaša darbības spektra, salīdzinot ar kontroles grupu. Tomēr iezīmējās vairāki ar pacientu un ārstu saistīti faktori, kas asociēti ar biežāku plaša darbības spektra antibakteriālo līdzekļu ordinēšanu. Biežāk tās ordinētas, pieaugot pacienta vecumam. Salīdzinot ar bērniem līdz 4 gadu vecumam, 5–9 gadus veciem bērniem plaša darbības spektra AB tika ordinēta par aptuveni 50 % vairāk (aOR 1,52 (95 % TI 1,05–2,19), $p = 0,025$), 10–14 gadus veciem bērniem – jau gandrīz 2 reizes vairāk (aOR 1,88 (95 % TI 1,11–3,19), $p = 0,020$) un 15–17 gadu vecuma grupā – 2,8 reizes vairāk (aOR 2,77 (95 % TI 1,42–5,39), $p = 0,003$). Salīdzinot ar augšējo

elpceļu infekcijām, bērniem ar ādas, mīksto audu, kaulu un locītavu infekcijām plaša darbības spektra AB ordinēta gandrīz 4 reizes vairāk (aOR 3,64 (95 % TI 1,02–13,04), $p = 0,047$), tomēr šajā grupā novērots salīdzinoši neliels pacientu skaits. Arī pacientiem ar dziļo elpceļu infekcijām izrakstītas par 90 % vairāk (aOR 1,91 (95 % TI 1,33–2,75), $p < 0,001$) plaša darbības spektra AB. Ārstiem ar vairāk nekā 21 gada darba stāžu bija vērojama gandrīz 3 reizes biežāka plaša darbības spektra AB lietošana, salīdzinot ar jauniem ārstiem ar mazāk nekā 5 gadu darba stāžu (aOR 2,96 (95 % TI 1,02–8,59), $p = 0,046$), kā arī biežāk tās ordinē ārsti no Rīgā lokalizētām praksēm (aOR 0,42 (95 % TI 0,20–0,87), $p = 0,021$). Šo faktoru apzināšana varētu palīdzēt plānot turpmākos ārstu izglītošanas virzienus.

Ir vērts atzīmēt arī pozitīvo tendenci biežāk izrakstīt atliktās receptes kombinētās intervences un izglītojošās intervences grupā, salīdzinot ar kontroles grupu, lai gan atšķirības izzuda, veicot daudzfaktoru jaukto efektu loģistiskās regresijas analīzi. Šie rezultāti liecina, ka ārstu praksēs varētu būt atšķirīga prakse izmantot atliktās receptes. Pēc literatūras datiem, atliktās receptes būtu apsveramas gadījumos, kad ārsts nejūtas drošs neizrakstīt AB, vienlaikus saglabājot augstāku pacientu apmierinātību ar saņemto pakalpojumu (139). Tomēr ārstiem, iespējams, nepieciešamas precīzākas rekomendācijas par to, kuros gadījumos šāda pieeja būtu piemērota. Pieaugušiem pacientiem atliktās receptes ieteiktas pie vidējām CRO koncentrācijām 20–40 mg/L (29), taču bērnu populācijā nepieciešami turpmāki pētījumi, lai izstrādātu vienotu un pierādījumos balstītu pieeju.

4.3. Diagnostiskie paradumi bērniem ar akūtām infekcijām pirms antibakteriālās terapijas ordinēšanas un kombinētās intervences ietekme uz paradumu maiņu

Lai veicinātu racionālu AB ordinēšanu un lietošanu, būtiski ir uzlabot diagnostisko procesu, ar kuru tiek pamatota terapijas uzsākšana (80). Nereti pacientam noteiktā diagnoze un izvēlēta terapija tiek balstīta tikai uz variablām klīniskām pazīmēm, nevis objektīviem izmeklējuma rezultātiem. Bērnu vecuma pacienti primārā aprūpē visbiežāk vēršas ar akūtām saslimšanām, kuru cēlonis ir pašlimitējošas vīrusu izcelsmes infekcijas, tomēr ap 1 % gadījumu tiek novērotas smagas bakteriālas infekcijas, kuras ir būtiski agrīni atpazīt un uzsākt laicīgu AB (49, 149). Vienlaicīgi pētījumi rāda, ka simptomi ir nespecifiski. Atšķirt šīs saslimšanas tikai pēc klīniskām pazīmēm varētu būt grūti, īpaši, ja pacients pie ārsta vēršas pirmajās saslimšanas dienās, kas raksturīgi tieši primārā aprūpē (143).

Ārsta šaubas par diagnozi un tālāko saslimšanas gaitu, bailes no iespējamām komplikācijām un smagu bakteriālu infekciju neatpazīšanas, kā arī pacientu uzstājība bieži noved pie nepamatotas AB uzsākšanas (150). Kā viens no risinājumiem būtu veicināt objektīvi pamatotu AB ordinēšanu, meklējot diagnostiskus rīkus, kas palīdzētu ārstam lēmuma

pieņemšanā. Eiropā veiktie pētījumi liecina par būtiskām atšķirībām starp valstīm diagnostisko izmeklējumu ordinēšanā bērniem ar akūtām infekcijām neatliekamās palīdzības nodaļās. Pacientu īpatsvars, kuriem pirms ārstēšanas taktikas izvēles tiek veikti kādi diagnostiskie testi, svārstās no 3 % līdz 75 % (151). Iekaisuma marķieru, piemēram, CRO noteikšanai ir nozīmīga loma smagu bakteriālu infekciju diagnostikā stacionārā. Tomēr primārajā aprūpē to pielietojums līdz šim bijis ierobežots, jo izmeklējuma veikšana bijusi pārāk laikietilpīga, lai sniegtu praktisku atbalstu lēmumu pieņemšanā akūtu saslimšanu gadījumā (114).

Pēdējos gados arvien būtiskāku lomu primārā aprūpē ieņem POCT, kuru priekšrocības ir ātra un vienkārša lietošana, tūlītēja rezultāta saņemšana vizītes laikā, veicinot precīzāku diagnostiku, pamatotas AB uzsākšanu un, ne mazāk svarīgi, uzlabojot komunikāciju ar pacientu (21, 31). Pēc PVO ieteikumiem, POCT lietošana būtu veicināma stratēģija AB lietošanas ierobežošanai (152), tomēr, lai sasniegtu efektu, ir svarīga ne tikai testu pieejamība, bet arī ārstu vēlme un prasme tos izmantot ikdienas darbā un lēmumu pieņemšanā (21).

Promocijas darbā tika pētīti diagnostisko izmeklējumu veikšanas paradumi bērniem ar akūtām saslimšanām pirms AB ordinēšanas. Analīze ietvēra izmeklējumu biežumu, to ordinēšanu ietekmējošos faktorus, ārstu rīcību pēc rezultātu saņemšanas, kā arī izvērtēja, vai CRO POCT pieejamība un ģimenes ārstu izglītošana ietekmē ārsta diagnostisko pieeju.

Diagnostisko izmeklējumu veikšana pētījuma grupās

Pētījuma populācijā diagnostiskie izmeklējumi tika veikti 52,5 % pacientu, un šis rādītājs ir salīdzināms ar vidējiem rādītājiem citās valstīs (89). Tomēr starp pētījuma grupām konstatētas būtiskas atšķirības. Kontroles grupā izmeklējumi tika veikti tikai trešdaļai pacientu ar akūtām saslimšanām (31,3 %). Papildus 15,0 % gadījumu ārsti norādīja, ka izmeklējumi būtu bijuši nepieciešami pirms lēmuma pieņemšanas par terapiju, tomēr tie nebija pieejami vizītes laikā, vai arī pacienta nosūtīšana uz laboratoriju tika uzskatīta par pārāk laikietilpīgu, tādēļ testi netika ordinēti. Būtiski, ka tieši šai pacientu grupai tika konstatēti visaugstākie AB izrakstīšanas rādītāji – AB tika ordinēta gandrīz pusei šo pacientu (47,6 %). Salīdzinājumam, tikai 17,6 % pacientu, kuriem ārsts neuzskatīja izmeklējumus par nepieciešamiem, saņēma antibakteriālo līdzekļu recepti, savukārt 35,2 % gadījumu, ja izmeklējumi tika veikti. Savukārt kombinētās intervences grupā, kur ārstiem bija pieejams CRO POCT, diagnostisko izmeklējumu veikšana pieauga līdz 72,6 %, vienlaikus samazinot gadījumus, kad vēlmais tests nebija pieejams (3,3 %).

Ārstu faktoru saistība ar izmeklējumu veikšanu

Šajā pētījumā tika analizēti arī ar pacientu un ārstu saistītie faktori, kas ietekmē diagnostisko izmeklējumu ordinēšanu. No ārstu faktoriem statistiski nozīmīga saistība tika konstatēta vienīgi ārsta piederībai pētījuma grupā, savukārt citi faktori būtisku ietekmi neuzrādīja. Atšķirībā no Dānijā veiktā pētījuma, kur novērota diagnostisko izmeklējumu ordinēšanas biežuma samazināšanās, pieaugot ģimenes ārsta vecumam (89), mūsu pētījumā ārsta vecumam un darba stāžam tomēr netika novērota statistiski ticama saistība.

Uzsākot pētījumu, tika veikta ārstu anketēšana, lai noskaidrotu, kāda ir ārstu pieejamība izmeklējumiem un kā ikdienā ārsti pamato AB uzsākšanu dažādu diagnožu gadījumos. Tika noskaidrots, ka pastāv būtiskas atšķirības starp praksēm. Aptuveni puse pētījumā iesaistīto ārstu laboratorijā veikto analīžu rezultātus saņem darba dienas laikā, bet citi ārsti – nākamā darba dienā vai pat pēc 2 darba dienām, kas ir pārāk ilgs periods, lai pieņemtu lēmumu par terapijas uzsākšanu pacientam ar akūtu saslimšanu. Piedevām rezultātu gaidīšanas laiks pagarinās, ja izmeklējumi tiek veikti piektdienā vai brīvdienās. Situācijās, kad laboratoriskie izmeklējumi nav pieejami vai to rezultāti nav savlaicīgi iegūstami, ārstēšanas lēmums biežāk tiek pieņemts pamatojoties vienīgi uz klīnisko pazīmju izvērtējuma, kas var rezultēties nepamatotā AB ordinēšanā. Rezultātu saņemšana ārpus vizītes laika arī prasa papildus ārsta darba resursus – nepieciešama attālināta vai atkārtota klātienes konsultācija, lai vienotos par tālāko terapiju. Vairāk nekā puse pētījumā iesaistīto ārstu atzīmēja, ka ikdienā lēmumu par AB uzsākšanu pacientiem ar faringotonsilītu balsta tikai uz klīniskām pazīmēm bez papildus izmeklējumu veikšanas. Analoga pieeja novērota arī pacientiem ar citām diagnozēm – 50 % ārstu pēc klīniskām pazīmēm vadās pneimonijas, 40 % – akūta bronhīta, kā arī ap 40 % – urīnceļu infekciju gadījumos.

POCT pieejamība un lietošana

Līdz ar to praksēs ar ierobežotu laboratorisko izmeklējumu pieejamību īpaši nozīmīgi būtu nodrošināt POCT integrēšanu ikdienas darbā. Tomēr mūsu pētījuma dati atklāj, ka arī POCT pieejamība ārstu praksēs atšķiras – 62,7 % pētījumā iekļauto ārstu praksē ir pieejams AGBHS tests, 59,7 % – urīna teststrēmeles, savukārt gripas eksprestesti pieejami ievērojami retāk – tikai 17,9 % praksē. Nesena metaanalīze uzrāda, ka tieši AGBHS un gripas testi ir biežāk izmantotie primārā aprūpē citās valstīs (85). Šie POCT ir uzrādījuši efektivitāti AB ordinēšanas ierobežošanai un to lietošana būtu veicināma primārā aprūpē, īpaši papildinot to ar ārstu izglītojošām intervencēm precīzākai testu ordinēšanai un interpretācijai (22). Līdz ar CRO POCT plašāku ienākšanu primārā aprūpē, pēdējos gados gan ir novērotas izmaiņas. Piemēram, Dānijā 2004. gadā biežāk izmantotie testi bijuši urīna teststrēmeles un AGBHS eksprestests, bet pēdējos gados pieaug tieši CRO marķiera nozīme (89).

Pētījuma rezultāti liecina, ka CRO POCT pieejamība būtiski veicināja diagnostisko izmeklējumu veikšanu tieši praksēs no lauku teritorijām un reģionālajām pilsētām, kur izmeklējumu biežums pieauga vairāk nekā 30 reizes, salīdzinot ar tikai pieckārtīgu pieaugumu Rīgas praksēs. Līdzīgi rezultāti tika konstatēti arī praksēs ar sliktāku pieejamību laboratoriskiem izmeklējumiem. Ja ārsts saņem rezultātus jau tajā pašā darba dienā, kombinētās intervences grupā diagnostisko izmeklējumu veikšana pieauga 5 reizes, bet, ja vēlāk nekā pēc vienas darba dienas, testēšana pieauga pat vairāk nekā 20 reizes. Arī citi pētījumi apstiprina, ka POCT pieejamība ir būtiskāka ārstiem, kuriem laboratorisko izmeklējumu rezultātu saņemšanas laiks ir ilgāks (21).

Pacientu faktoru saistība ar izmeklējumu veikšanu

Arī vairākiem ar pacientu saistītiem faktoriem tika novērota statistiski ticama saistība ar testu ordinēšanu. Biežāka diagnostisko testu izmantošana tika novērota pieaugot pacienta vecumam (OR 1,3, $p = 0,003$; OR 1,5, $p = 0,001$ un OR 2,9, $p < 0,001$ attiecīgi bērniem vecuma grupās 5–9 gadi; 10–14 gadi un 15–17 gadi vs. 0–4 gadi), kas saskan arī ar novērojumiem Dānijā (divas reizes biežāk testi tika izmantoti pusaudžu vecuma pacientiem) (89), kaut arī tas ir pretrunā tam, ka smagu bakteriālu infekciju risks augstāks ir tieši jaunākiem bērniem (48, 143). Ārsti biežāk ordinēja testus pacientiem ar ilgāku sūdzību dienu skaitu (OR 2,3, $p < 0,001$; OR 3,1, $p < 0,001$; OR 4,2, $p < 0,001$ un OR 5,0, $p < 0,001$ attiecīgi pacientiem ar sūdzībām divas, trīs, četras un piecas dienas vs. viena diena), kā arī pacientiem ar urīnceļu un dziļo elpceļu infekcijām (OR 8,0, $p < 0,001$ un OR 1,4, $p = 0,002$ vs. augšējo elpceļu infekcijas). Arī dati no neatliekamās palīdzības nodaļām liecina, ka diagnostiskie izmeklējumi biežāk tiek ordinēti pacientiem ar urīnceļu infekcijām (OR 8,7)(151), tomēr jāatzīmē, ka mūsu pētījumā bija salīdzinoši neliels pacientu skaits ar urīnceļu infekcijām un dati varētu nebūt reprezentatīvi.

CRO iekaisuma marķiera lietošana

CRO bija biežāk noteiktais marķieris pētījuma populācijā – kopumā tests ordinēts 42,5 % pacientu, kas atbilst vidējiem rādītājiem citās valstīs, kur lieto CRO POCT. Dānijā vairāk nekā puse pacientu tiek testēti (98), bet nedaudz zemāks testēšanas biežums novērots Norvēģijā (31 %) (153). Lai gan CRO var noteikt arī laboratorijā, primārā aprūpē POCT formāts sniedz vairākas priekšrocības: būtiski samazināts gaidīšanas laiks, ļaujot ārstam tūlītēji papildināt klīnisko izvērtējumu ar objektīvu rādītāju; tests ir mazinvasīvs un viegli lietojams, nepieciešams vien neliels kapilāro asiņu paraugs; rezultāts ir pieejams uzreiz, kas uzlabo komunikāciju un veicina arī pacienta iesaisti lēmuma pieņemšanā. (29). Arī pētījuma rezultāti apstiprina, ka tieši CRO POCT pieejamība būtiski palielināja šī marķiera noteikšanu, sekojoši kombinētās intervences grupā CRO līmenis tika noteikts 69,1 % pacientu, bet izglītojošās

intervences grupā un kontroles grupā pacienti tika nosūtīti uz laboratoriju CRO noteikšanai tikai attiecīgi 14,8 % un 8,8 % gadījumos.

Nemot vērā pieredzi no citām valstīm, CRO POCT pieejamība var veicināt arī nepamatoti biežu testa ordinēšanu, īpaši bērnu populācijā, kur trūkst skaidri definētu indikāciju testa veikšanai pat valstīs, kur tas jau integrēts primārā aprūpē. Pārāk plaša testa lietošana savukārt var rezultēties ar kļūdainu interpretāciju, īpaši pie “pelēkās zonas” vērtībām, un nevajadzīgu AB uzsākšanu (4, 22, 53, 98). Tomēr, no otras puses, CRO POCT pierādīts kā efektīvs rīks komunikācijas uzlabošanai ar pacientu un piederīgajiem, līdz ar to testa lietošanas indikācijas, iespējams, var tikt paplašinātas gadījumos, kad ir saskare ar pacientu, kas uzstājīgi vēlas saņemt AB (4, 123). Šajā pētījumā iekļautiem ģimenes ārstiem kombinētās intervences grupā netika noteikti strikti ierobežojumi testa ordinēšanai, bet tika rekomendēts to veikt gadījumos, kad pēc klīniskā izvērtējuma ir šaubas par tālāko ārstēšanas taktiku. Vienlaicīgi ārsti izglītojošās intervences laikā tika iepazīstināti ar rekomendācijām attiecībā uz bērnu ar drudzu un bērnu ar elpceļu infekcijām, kurās ieteikts CRO marķieri noteikt gadījumos, kad ir aizdomas par iespējami smagas norises bakteriālu infekciju, un izvairīties no papildus analīžu veikšanas pacientiem ar vieglu infekcijas norisi. Tas saskan ar iepriekšējām publikācijām, kurās rekomendēts CRO POCT veikt bērniem, kuriem ir augstāks smagu bakteriālu infekciju risks pēc klīniskā izvērtējuma (114), bet atturēties no tā veikšanas pacientiem ar faringotonsilītu, augšējo elpceļu infekcijām un vidusauss iekaisumu vai ārpus elpceļu infekciju lokalizācijas (4). Tomēr iegūtie rezultāti liecina pretējo – ja ārstam nav stingru lietošanas indikāciju, kombinētās intervences grupā CRO tiek bieži noteikts šādu saslimšanu gadījumos – 52,6 % otīta, 69,3 % – akūtu augšējo elpceļu infekciju, 55,4 % – rinosinusīta un 70,6 % – faringotonsilīta gadījumā. Savukārt AGBHS eksprestests pacientiem ar faringotonsilītu tika ordinēts salīdzinoši reti (19,3 % kombinētās intervences grupā, 29,1 % kontroles grupā, 12,9 % izglītojošās intervences grupā), kas ir pretrunā ar vadlīnijām un var būt saistīts ar biežāku AB ordinēšanu (154). Pētījumos Dānijā (148) un Skandināvijas valstīs (122, 153) novērota biežāka AGBHS eksprestesta lietošana, tomēr līdz ar CRO POCT pieejamību praksē nereti arī šajās valstīs ārsti izvēles papildināt diagnostisku ar šo izmeklējumu. 89 % gadījumu tas tiek lietots kopā ar AGBHS testu, visbiežāk, ja AGBHS tests uzrādījis negatīvu rezultātu. Tomēr šāda pieeja saistāma ar vairāk nekā 2 reizes augstākiem AB ordinēšanas rādītājiem nekā bez CRO POCT (154).

Diagnosticisko izmeklējumu rezultātu interpretācija un lēmuma pieņemšana

Pētījumā iegūtie rezultāti liecina, ka bērniem ar akūtām saslimšanām primārā aprūpē visbiežāk tiek novērota zema CRO koncentrācija (78,3 % CRO koncentrācija bijusi zem 20,0 mg/L). Mediānais CRO līmenis pacientiem, kuriem ordinēta AB (24,0 mg/L) ir statistiski nozīmīgi augstāks nekā pacientiem bez AB (2,9 mg/L). Šī atrade ir tuva iepriekš novērotam CRO mediānam līmenim pacientiem ar AB Beļģijā (29 mg/L), tomēr pacientiem bez AB mediānais CRO līmenis bijis augstāks – 7 mg/L, kas norāda uz to, ka zems CRO līmenis mūsu pētījumā retāk atturējis ārstus no AB ordinēšanas. Arī Beļģijas pētījumā dominējošās bija augšējo elpceļu infekcijas, mazi bērni līdz 5 gadu vecumam, kā arī kopējais AB izrakstīšanas biežums bijis līdzīgs – 27,7 % (143). Savukārt, salīdzinot ar Zviedrijā veikto pētījumu, kur analizēti dati no ārstu praksēm ar atšķirīgiem AB izrakstīšanas rādītājiem, mūsu pētījumā novērotais mediānais CRO līmenis pacientiem, kuri saņēma AB, bija līdzīgs mediānam praksēs ar augstu AB izrakstīšanas biežumu (23 mg/L), bet būtiski zemāks nekā praksēs ar zemiem izrakstīšanas rādītājiem (45 mg/L) (53).

Kopumā AB izrakstīšana pārliecinoši pieauga, palielinoties CRO koncentrācijai. Katrs piektais patients ar CRO < 20 mg/L saņēma antibakteriālo līdzekļu recepti, un AB izrakstīšana strauji pieauga, ja CRO koncentrācija pārsniedza 20 mg/L, kombinētās intervences grupā sasniedzot 72,4 % pie CRO koncentrācijas 20–50 mg/L. Tomēr pozitīvi, ka salīdzinot pētījuma grupas, kombinētās intervences grupā AB pie zemām CRO vērtībām tika izrakstīta retāk nekā kontroles grupā un mazinājās arī to pacientu skaits, kuriem AB ordinēta bez CRO noteikšanas. Atbilstoši mūsu rezultātiem, arī literatūras dati norāda, ka CRO koncentrācija virs 20 mg/L ir būtisks AB ordinēšanas prognostiskais rādītājs (46), tomēr Norvēģijā novērots salīdzinoši zemāks AB ordinēšanas biežums pie CRO koncentrācijas 20–40 mg/L, sasniedzot tikai 40 % (27). Iespējams, šo novērojumu var skaidrot ar ārstu ierobežoto pieredzi CRO analīzes lietošanā, jo izglītojošās intervences grupā AB izrakstīšanas līmenis pie šīs koncentrācijas bija samazinājies līdz 46,7 %, lai gan statistiski nozīmīgas atšķirības netika konstatētas.

Pētījumi rāda, ka instrukcijām CRO POCT interpretācijai ir izšķiroša nozīmē, lai mainītos ārsta paradumi (101). Gan ārsti, gan vecāki uzrādījuši pozitīvu novērtējumu CRO POCT plašākai integrēšanai pacienta izvērtēšanā, tomēr ārsti uzrāda nepieciešamību saņemt skaidras rekomendācijas tālākai rīcībai (111). Pieaugušiem tiek izmantotas vienotas rekomendācijas CRO līmeņa interpretācijai gan pētījumos, gan vadlīnijās. Proti, ja CRO koncentrācija ir zem 20 mg/L, ārstam būtu jādomā par pašlimitējošu virālas dabas infekciju un AB nebūtu ordinējama. Tam seko “pelēkā zona” no 20 mg/l līdz 100 mg/L, kuras gadījumā noteicošā loma lēmuma pieņemšanā ir klīniskām pazīmēm un hronisku blakusslimību

esamībai, un pārsvarā apsverama atliktās receptes izrakstīšana. Ja CRO pārsniedz 100 mg/L stingri rekomendēts uzsākt AB un apsvērt stacionāru ārstēšanu (26, 29).

Bērnu vecuma pacientiem šādas vienotas stratēģijas CRO koncentrācijas interpretācijai nav, un pētījumos autori izmantojuši atšķirīgu pieeju. *Van del Bruel* vadījušies pēc pieaugušo rekomendācijām, informējot ārstus, ka pacientiem ar CRO zem 20 mg/L smagas bakteriālas infekcijas ir maz ticamas, bet ir iespējamās, ja CRO > 80 mg/L. Pētījumā netika novērots efekts AB lietošanas mazināšanai bērniem ar akūtām sasilšanām, tomēr autors atzīmē, ka rezultāts varētu uzlaboties, ja ārsti stingrāk atturētos no AB ordinēšanas pacientiem ar CRO zem 20 mg/L (111). Vjetnamas pētījumā, kurā CRO POCT ietekmē mazinājusies AB izrakstīšana bērniem ar vieglām elpceļu infekcijām, rekomendēts atturēties no AB ordinēšanas, ja CRO ir zem 10 mg/L bērniem līdz 6 gadu vecumam un < 20 mg/L vecākiem bērniem (116). Savukārt 2025. gadā publicētā pētījumā Kazahstānā autori rekomendējuši atlikt AB ordinēšanu, ja CRO < 10 mg/L, bet stingri apsvērt, ja koncentrācija ir jau virs 50 mg/L (117). Arī šajā pētījumā tika novērota AB lietošanas mazināšanās bez negatīviem blakusefektiem.

Lai arī CRO koncentrācija zem 20 mg/L sistēmiskā pārskatā definēts kā drošs līmenis, lai izslēgtu smagas bakteriālas infekcijas stacionārā etapā bērniem (155), citos pētījumos autori uzsver nepieciešamību laboratoriskos rezultātus izvērtēt ciešā saistībā ar klīniskajām pazīmēm un riska faktoriem, lai precizētu diagnostiku un uzlabotu klīniskos iznākumus (143). *Verbakel* ar kolēģiem pētījis CRO asistētu klīnisko algoritmu smagu bakteriālu infekciju atpazīšanai un secinājis, ka CRO < 20 mg/L bez novērotām riska pazīmēm pēc klīniskā izvērtējuma smagu bakteriālu infekciju iespējamību mazinājis līdz 0,4 % neatliekamās medicīniskās palīdzības nodaļās (47). Primārā aprūpē sagaidāms, ka drošticams sliekšnis smagu bakteriālu infekciju izslēgšanai ir zemāks, jo pacienti pie ārsta vēršas agrīnāk, un smagu bakteriālu infekciju sastopamība ir zemāka (155). CRO koncentrācija zem 5 mg/L bērnu vecuma pacientiem, kuriem ir kāda no klīniskām riska pazīmēm (elpošanas traucējumi, drudzis virs 40 °C, ārsta intuitīva sajūta par sasilšanas smagumu vai diareja), uzskatāms par drošu rīku, lai izslēgtu smagas bakteriālas infekcijas un samazinātu nepieciešamību nosūtīt bērnus uz stacionāru (114). Autori uzsākuši arī pētījumu, lai izvērtētu, vai šo klīnisko pazīmju izvērtēšana kombinācijā ar CRO < 5 mg/L mazina AB ordinēšanu, tomēr vēl nav publicētu rezultātu (16).

4.4. Pētījuma stiprās un vājās puses

Pētījumam ir vairākas stiprās puses. Ģimenes ārstu atlase pētījumā ietvēra prakses gan no galvaspilsētas, gan reģionālām pilsētām, gan lauku teritorijām, nodrošinot plašu ieskatu no primārās aprūpes Latvijā. Papildus tika pārstāvēti ārsti ar atšķirīgu vecumu, profesionālo pieredzi, prakses lielumu un bērnu īpatsvaru pacientu vidū. Šī daudzveidība stiprina pētījuma

rezultātu vispārināmību un ļauj uzskatīt tos par reprezentatīviem Latvijas primārās aprūpes kontekstā.

Pēc mūsu pieejamiem datiem, AB lietošanas prakse primārā aprūpē tieši bērnu populācijā nav pētīta un pieejami tikai dati no 2018. gadā publicēta pētījuma (24), kurā apvienoti dažāda vecuma pacienti un nav iespējams iegūt specifisku informāciju par bērniem.

Pētījums sniedz plašu ieskatu gan par AB izrakstīšanas paradumiem, gan diagnostiskā procesa vadīšanu un rezultātu interpretāciju klīnisko lēmumu pieņemšanā, vienlaikus iezīmējot galvenos virzienus uzlabojumiem. Atšķirībā no citiem pētījumiem, kuros CRO POCT loma analizēta vidē, kur šis izmeklējums jau ilgstoši integrēts ikdienas praksē, šī pētījuma priekšrocība ir pilnīgi jauna testa ieviešana, kas ļauj vislabāk novērtēt tā potenciālo ietekmi.

Iepriekšējos pētījumos nereti tika salīdzinātas divas grupas – kontroles grupa un grupa, kurā visiem pacientiem ordinēts CRO POCT, tomēr šajā pētījumā izmantota cita taktika – ārstiem intervences grupā bija ļauts izlemt, kuriem pacientiem CRO POCT būtu lietderīgs un, viņuprāt, palīdzētu klīniskā lēmuma pieņemšanā, nevis konsekventi izmantojams visiem pacientiem. Šāda taktika vairāk ataino ikdienas praksi, kurā tests tiek integrēts kā daļa no klīniskā izvērtējuma, nevis vērtēts izolēti. Tāpat, stingri neierobežojot testa lietošanu, pastāv iespēja, ka ārsti to izmanto kā papildus argumentu komunikācijā ar pacientu, lai pamatotu atteikšanos no AB ordinēšanas.

Pētījumam ir arī vairākas vājās puses. Pirmkārt, lai arī sākotnēji tika plānota nejaušināta atlasa no ģimenes ārstu populācijas, tomēr tā nebija pilnībā sekmīga. Ģimenes ārstu atsauce bija uz pusi zemāka nekā sākotnēji plānots. Otra puse pētījuma dalībnieku tika iekļauta, jau aktīvi uzrunājot ārstus asociācijas sēdē, un pastāv varbūtība, ka šie ārsti bija motivētāki, vairāk orientēti uz pētniecību un prakses uzlabojumiem, un tādēļ kopumā varētu būt ar zemākiem AB lietošanas rādītājiem nekā vidēji Latvijā. Jāatzīmē, ka ģimenes ārstu populācijā pētniecība nav ļoti populāra, un vairākiem ārstiem tā bija jauna pieredze. Tika izmantoti vairāki rīki, lai motivētu ārstus dalībai, kā arī noturētu ārstu interesi līdz pētījuma noslēgumam. Pirmkārt, ārstiem tika dota iespēja izmēģināt jaunu izmeklējumu savā ikdienas praksē, kas ārstiem līdz šim nebija pieejams. Ārstiem netika noteikti ierobežojumi testa ordinēšanai, testu varēja izmantot jebkuram bērnu vecuma pacientam, kuram ārsti to uzskatīja par noderīgu lēmuma pieņemšanā. Turklāt ārsti saņēma regulāru atbalstu no pētījuma personāla, nereti tika veiktas papildus vizītes ārstu praksēs un sniegta atkārtota apmācība. Otrkārt, ārsti saņēma izglītojošu intervenci, kuras laikā tika iepazīstināti ar jaunākām rekomendācijām un par dalību saņēma tālākizglītības punktus.

Lai noturētu ārstu motivāciju ilgstošai dalībai un pacientu iekļaušanai, ārsti tika telefoniski uzrunāti reizi divās nedēļās, lūdzot informāciju par iekļauto pacientu skaitu, kā arī

atbildot uz organizatoriskiem jautājumiem. Jāatzīmē, ka pētījuma sākotnējo plānu ietekmēja Covid-19 pandēmija, kas būtiski pagarināja pētījuma gaitu, jo mazinājās akūto saslimšanu skaits un klātienēs vizītes ārstu praksēs. Tomēr pēc vairāku mēnešu pārtraukuma pētījums tika turpināts, sasniedzot plānoto pacientu izlasi. Laika nobīde tika izmantota arī pozitīvi, vērtējot ilgtermiņa izglītības intervences ietekmi.

Kopumā tika novērots zemāks AB izrakstīšanas biežums nekā sagaidāms. Iespējams, to ietekmēja ārstu vēlme demonstrēt labākus rezultātus nekā ikdienas praksē, tomēr šis faktors vienlīdz ietekmētu gan kontroles grupu, gan intervences grupas. Lai mazinātu iespējamo pētījuma ietekmi uz AB izrakstīšanas paradumiem, ārstu uzmanība tika virzīta nevis uz AB izvērtējumu, bet gan uz jauna diagnostiskā izmeklējuma ieviešanas iespējām.

Pētījumā netika iegūta informācija par to, kā ārsti nosaka pacientam diagnozi, uz kādām klīniskām pazīmēm diagnostika tiek balstīta un cik smaga bija saslimšanas norise. Arī citi pētījumi norāda, ka ārsti ar augstākiem AB izrakstīšanas rādītājiem biežāk pacientiem nosaka potenciāli bakteriālas etioloģijas saslimšanas, piemēram, faringotonsilītu, akūtu vidusauss iekaisumu vai sinusītu, nevis akūtu augšējo elpceļu infekciju, līdz ar to pamatojot uzsākto AB (53).

Pētījumā netika iekļauti secīgi visi pacienti, kuri atbilda iekļaušanas kritērijiem, bet tikai pēc ārsta iespējām. Lai arī dati būtu precīzāki, ja tiktu iekļauti visi pacienti, šāda taktika, visticamāk, mazinātu ārstu iespējas dalībai pētījumā, jo lielās darba noslodzes dēļ ārsti nespētu izpildīt pētījuma prasības. Tomēr pētījuma mērķa izlase tika sasniegta. Jāuzsver, ka, lai gan pētījumā tika iekļauti pacienti ar dažādām akūtām saslimšanām, lielākā daļa datu attiecas uz elpceļu infekcijām, bet citas infekciju lokalizācijas bija nepietiekami pārstāvētas. Šo tendenci var izskaidrot ar faktu, ka bērni primārajā aprūpē visbiežāk vēršas tieši ar akūtām elpceļu infekcijām un, lai iegūtu objektīvākus datus par citām infekcijām, iespējams, jāveido mērķēta izlase.

Pētījuma ierobežojums ir datu trūkums par slimības turpmāko gaitu, kā arī atkārtotām vizītēm, AB un hospitalizāciju.

Secinājumi

1. Bērniem ar akūtām infekcijām novērotais AB izrakstīšanas biežums kopumā ir zems un atbilst datiem no citām augstas attīstības valstīm, tomēr rezultāti norāda uz tādiem vairākiem potenciālo uzlabojumu virzieniem, kā atturēšanās no AB lietošanas jau pirmajās saslimšanas dienās vai pašlimitējošu infekciju gadījumos, kā arī plaša darbības spektra antibakteriālo līdzekļu lietošanas.
2. Biežāka AB izrakstīšana saistīta ar vairākiem pacientu faktoriem (ilgāks sūdzību laiks, dziļo elpceļu, urīnceļu un ādas un mīksto audu infekcijas lokalizācija), un ārstu faktoriem (mazāks reģistrēto bērnu vecuma pacientu skaits praksē), turklāt ārsta individuālie paradumi ir statistiski nozīmīgs faktors un skaidro 20 % no kopējām variācijām AB ordinēšanā.
3. CRO POCT pieejamība kombinācijā ar ģimenes ārstu izglītošanu un izglītojošā intervence ilgtermiņā būtiski nesamazina kopējo AB izrakstīšanu un plaša darbības spektra antibakteriālo līdzekļu lietošanu. Kaut arī abās intervences grupās salīdzinājumā ar kontroles grupu atliktās receptes tika izrakstītas biežāk, statistiski nozīmīgas atšķirības izzuda, ņemot vērā katra ārsta individuālos izrakstīšanas paradumus.
4. Atrasta vairāku faktoru saistība ar plaša darbības spektra antibakteriālo līdzekļu izvēli – tās biežāk ordinētas lielāka vecuma bērniem, kā arī pacietiem ar ādas un mīksto audu un dziļo elpceļu infekcijām, kā arī plaša darbības spektra antibakteriālos līdzekļus biežāk izrakstījuši ārsti ar ilgāku darba stāžu.
5. Pētījumā konstatēts, ka lēmums par AB ordinēšanu pārsvarā tiek balstīts uz klīniskām pazīmēm nevis objektīviem izmeklējumu rezultātiem, ja tos nav iespējams veikt vizītes laikā. CRO POCT pieejamība un ģimenes ārstu izglītošana palielināja diagnostisko izmeklējumu ordinēšanas biežumu bērniem ar akūtām saslimšanām, īpaši praksēs lauku teritorijās un reģionālajās pilsētās, kur iepriekš tika novērota minimāla laboratorisko izmeklējumu veikšana.
6. C reaktīvais olbaltums ir visbiežāk izmantotais marķieris, ar kuru ārsti pamato AB uzsākšanu, īpaši, ja tas pieejams kā POCT tests. Tomēr bez skaidri definētu indikāciju noteikšanas POCT lietošana ir nepamatoti plaša, turklāt zema CRO koncentrācija (<20 mg/L) ne vienmēr pārliecina ārstu atturēties no AB ordinēšanas.
7. Kombinētās intervences un izglītojošās intervences ietekmē samazinājās AB ordinēšana gan pacientiem bez veikta CRO marķiera noteikšanas, gan pacientiem ar zemām CRO koncentrācijām (< 20 mg/L).

Priekšlikumi

1. POCT izmantošanai, kombinācijā ar klīnisko simptomu izvērtējumu ir potenciāls samazināt nepamatotas AB izrakstīšanu. Pēc iegūtās pieredzes pētījuma laikā, vairākas ģimenes ārstu prakses turpina CRO POCT lietošanu ikdienas praksē, kā arī no 2023. gada šis izmeklējums ieviests Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas Neatliekamās medicīnas centrā. Tomēr, lai uzlabotu šī izmeklējuma praktisko nozīmi, ar testu pieejamības nodrošināšanu vien ir nepietiekami. Nepieciešama ārstu izglītošana par racionālu šī testu lietošanu, kā arī turpmāki pētījumi, lai izstrādātu vienotus, uz pierādījumiem balstītus CRO POCT rezultātu interpretācijas kritērijus.
2. Ārstu izglītošana par racionālu AB lietošanu ir nozīmīgs elements antimikrobiālās rezistences ierobežošanā, tomēr pasīvas izglītības aktivitātes vien nenodrošina pietiekamu efektivitāti. Tās būtu jāpapildina ar regulāru AB izrakstīšanas prakses uzraudzību un atgriezeniskās saites sniegšanu ārstiem, lai veicinātu klīniskās prakses uzlabošanu. Turklāt izglītojošās intervences būtu mērķējamas ne tikai uz veselības aprūpes speciālistiem, bet arī uz pacientiem un viņu aprūpētājiem, veidojot visaptverošu pieeju AB lietošanas racionālizēšanai un stiprinot arī sabiedrības izpratni par antimikrobiālo rezistenci.

Publikāciju, ziņojumu un patentu saraksts par promocijas darba tēmu

Publikācijas:

1. Likopa, Z., Kivite-Urtane, A. and Pavare, J. 2021. Latvian Primary Care Management of Children with Acute Infections: Antibiotic-Prescribing Habits and Diagnostic Process Prior to Treatment. *Medicina (B. Aires).*, 57. doi: 10.3390/MEDICINA57080831.
2. Likopa, Z., Kivite-Urtane, A., Silina, V. and Pavare, J. 2022. Impact of educational training and C-reactive protein point-of-care testing on antibiotic prescribing in rural and urban family physician practices in Latvia: a randomised controlled intervention study. *BMC Pediatr.*, 22, 1–10. doi: 10.1186/S12887-022-03608-4/TABLES/5.
3. Likopa, Z., Kivite-Urtane, A., Strele, I. and Pavare, J. 2024. Effect of Combination of Point-of-Care C-Reactive Protein Testing and General Practitioner Education and Long-Term Effect of Education on Reducing Antibiotic Prescribing for Children Presenting with Acute Infections in General Practice in Latvia: A Randomized Controlled Intervention Study. *Antibiot.* 2024, Vol. 13, Page 867, 13, 867. doi: 10.3390/ANTIBIOTICS13090867.
4. Likopa, Z., Kivite-Urtane, A., Strele, I. and Pavare, J. 2025. Improved diagnostic management of children with acute infections following the introduction of point-of-care C-reactive protein testing and general practitioner education in Latvia: a post hoc analyses of a randomised controlled intervention study. *Scandinavian Journal of Primary Health Care.* 2025 Oct 29. Epub 2025 Oct 29. doi: 10.1080/02813432.2025.2571927

Ziņojumi un tēzes:

1. Likopa, Z., Kovalovs, S., Vasilevska, L., Reimane, E., Miluna, L., Pavare, J. 2021. Immediate antibiotic prescribing habits for acutely ill children in primary care. Riga Stradins University International Research Conference on Medical and Health Care Sciences “Knowledge for Use in Practice”: Abstracts, 24.–26.03.2021 (mutiska prezentācija).
2. Likopa, Z., Kivite-Urtane, A., Pavare, J. 2022. Impact of two interventions (C reactive protein point-of-care testing and education) on antibiotic prescribing for children with acute infections in primary care in Latvia. 40th Annual Meeting of the European Society of Paediatric Infectious: Abstracts, 09.–13.05.2022 (stenda referāts).
3. Likopa, Z., Kivite-Urtane, A., Pavare, J. 2022. Effect of C reactive protein point-of-care testing and family physician education on antibiotic prescribing for children with acute respiratory illnesses in primary care in Latvia. The 9th Congress of the European Academy of Paediatric Societies, 7.–11.10.2022, Frontiers Event Abstracts 2022 (stenda referāts)
4. Likopa, Z., Kivite-Urtane, A., Pavare, J. 2023. Patient- and family physician-related predictors of antibiotic prescribing and point-of-care and laboratory C reactive protein testing before decision making in rural and urban family physician practices in Latvia, 2023, Volume 59 Supplement 2 *Medicina Abstracts of the International Scientific Conferences on Medicine & Public Health Research Week 2023 Rīga Stradiņš University*, p. 73 (stenda referāts)
5. Likopa, Z., Pavare, J. 2025. Effect of combination of point-of-care C-reactive protein testing and educational training on antibiotic prescribing and diagnostic habits for children presenting with acute infections in general practice. Riga Stradins University International Research Conference on Medical and Health Care Sciences “Knowledge for Use in Practice”: Abstracts, 24.–28.03.2025 (mutiska prezentācija)
6. Likopa, Z., Kivite-Urtane, A., Pavare, J. 2025. Use of C reactive protein point-of-care test and rapid antigen detection test for group A streptococci for children with pharyngotonsillitis in primary care in Latvia. 43th Annual Meeting of the European Society of Paediatric Infectious: Abstracts, 26.–30.05.2025 (stenda referāts).

Literatūras un avotu saraksts

1. Reingold, S.M., Grossman, Z., Hadjipanayis, A., Del Torso, S., Valiulis, A., Dembinski, L. and Ashkenazi, S. 2023. Pediatric antibiotic stewardship programs in Europe: a pilot survey among delegates of The European Academy of Pediatrics. *Front. Pediatr.*, 11, 1–5. doi: 10.3389/fped.2023.1157542.
2. Murray, C.J., Ikuta, K.S., Sharara, F., Swetschinski, L., Robles Aguilar, G., Gray, A., Han, C., Bisignano, C., Rao, P., Wool, E., *et al.* 2022. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*, 399, 629–655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0/GLOBAL_BURDEN_OF_BACTERIAL_ANTIMICROBIAL_RESISTANCE_IN_2019_A_SYSTEMATIC_ANALYSIS.PDF.
3. Collaborators, A.R. 2021. Articles Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021 : a systematic analysis with forecasts to 2050. 10.1016/S0140-6736(24)01867-1. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01867-1.
4. Llor, C. 2025. Expert Review of Respiratory Medicine C-reactive protein point-of-care testing to guide antibiotic prescribing for respiratory tract infections. *Expert Rev. Respir. Med.*, 00, 1–15. doi: 10.1080/17476348.2025.2510378.
5. Schrier, L., Hadjipanayis, A., del Torso, S., Stiris, T., Emonts, M. and Dornbusch, H.J. 2018. European Antibiotic Awareness Day 2017: training the next generation of health care professionals in antibiotic stewardship. *Eur. J. Pediatr.*, 177, 279–283. doi: 10.1007/s00431-017-3055-0.
6. Boucher, H.W., Talbot, G.H., Benjamin, D.K., Bradley, J., Guidos, R.J., Jones, R.N., Murray, B.E., Bonomo, R.A. and Gilbert, D. 2013. 10 × '20 progress - Development of new drugs active against gram-negative bacilli: An update from the infectious diseases society of America. *Clin. Infect. Dis.*, 56, 1685–1694. doi: 10.1093/cid/cit152.
7. Adriaenssens, N., Coenen, S., Tonkin-Crine, S., Verheij, T.J.M., Little, P. and Goossens, H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): disease-specific quality indicators for outpatient antibiotic prescribing on behalf of the ESAC Project Group. doi: 10.1136/bmjqs.2010.049049.
8. Avent, M.L., Cosgrove, S.E., Price-Haywood, E.G. and Van Driel, M.L. 2020. Antimicrobial stewardship in the primary care setting: From dream to reality? *BMC Fam. Pract.*, 21, 1–9. doi: 10.1186/s12875-020-01191-0.
9. Burvenich, R., Dillen, H., Trinh, N.T.H., Freer, J., Wynants, L., Heytens, S., De Sutter, A. and Verbakel, J.Y. 2022. Antibiotic use in ambulatory care for acutely ill children in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Dis. Child.*, 107, 1088–1094. doi: 10.1136/archdischild-2022-324227.
10. King, L.M., Fleming-Dutra, K.E. and Hicks, L.A. 2018. Advances in optimizing the prescription of antibiotics in outpatient settings. *BMJ*, 363, k3047. doi: 10.1136/bmj.k3047.
11. Menting, S.G.P., Redican, E., Murphy, J. and Bucholc, M. 2023. Primary Care Antibiotic Prescribing and Infection-Related Hospitalisation. *Antibiotics*, 12. doi: 10.3390/ANTIBIOTICS12121685.
12. Taylor, M.G. and Palazzi, D.L. 2022. Antimicrobial Stewardship in the Pediatric Primary Care Setting. *Pediatr. Ann.*, 51, e196–e201. doi: 10.3928/19382359-20220315-01.
13. McDonagh, M.S., Peterson, K., Winthrop, K., Cantor, A., Lazur, B.H. and Buckley, D.I. 2018. Interventions to reduce inappropriate prescribing of antibiotics for acute respiratory tract infections: summary and update of a systematic review. *J. Int. Med. Res.*, 46, 3337–3357. doi: 10.1177/0300060518782519.
14. A, P., A, B., R, A., L, B., J, H. and P, D. 2015. Use of antibiotics in children: a Danish nationwide drug utilization study. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 34, e16–e22. doi: 10.1097/INF.0000000000000519.

15. Jensen, J.N., Bjerrum, L., Boel, J., Jarløv, J.O. and Arpi, M. 2016. Parents' socioeconomic factors related to high antibiotic prescribing in primary health care among children aged 0–6 years in the Capital Region of Denmark. *Scand. J. Prim. Health Care*, 34, 274–281. doi: 10.1080/02813432.2016.1207145.
16. Verbakel, J.Y.J., De Burghgraeve, T., Van Den Bruel, A., Coenen, S., Anthierens, S., Joly, L., Laenen, A., Luyten, J. and De Sutter, A. 2022. Protocol: Antibiotic prescribing rate after optimal near-patient C-reactive protein testing in acutely ill children presenting to ambulatory care (ARON project): protocol for a cluster-randomized pragmatic trial. *BMJ Open*, 12, 58912. doi: 10.1136/BMJOPEN-2021-058912.
17. van Houten, C.B., Cohen, A., Engelhard, D., Hays, J.P., Karlsson, R., Moore, E., Fernández, D., Kreisberg, R., Collins, L. V., de Waal, W., *et al.* 2019. Antibiotic misuse in respiratory tract infections in children and adults – a prospective, multicentre study (TAILORED Treatment). *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 38, 505–514. doi: 10.1007/s10096-018-03454-2.
18. van der Velden, A.W., van de Pol, A.C., Bongard, E., Cianci, D., Aabenhus, R., Balan, A., Böhmer, F., Lang, V.B., Bruno, P., Chlabicz, S., *et al.* 2022. Point-of care testing, antibiotic prescribing, and prescribing confidence for respiratory tract infections in primary care: a prospective audit in 18 European countries. *BJGP Open*, 6. doi: 10.3399/BJGPO.2021.0212.
19. Saust, L.T., Bjerrum, L., Arpi, M. and Hansen, M.P. Quality indicators for the diagnosis and antibiotic treatment of acute respiratory tract infections in general practice: a RAND Appropriateness Method. doi: 10.1080/02813432.2017.1333305.
20. Kip, M.M.A., Hummel, J.M., Eppink, E.B., Koffijberg, H., Hopstaken, R.M., IJzerman, M.J. and Kusters, R. 2019. Understanding the adoption and use of point-of-care tests in Dutch general practices using multi-criteria decision analysis. *BMC Fam. Pract.*, 20, 8. doi: 10.1186/s12875-018-0893-4.
21. Li, E., Dewez, J.E., Luu, Q., Emonts, M., Maconochie, I., Nijman, R. and Yeung, S. 2021. Role of point-of-care tests in the management of febrile children: a qualitative study of hospital-based doctors and nurses in England. *BMJ Open*, 11, 44510. doi: 10.1136/bmjopen-2020-044510.
22. Donà, D., Barbieri, E., Brigadoi, G., Liberati, C., Bosis, S., Castagnola, E., Colomba, C., Galli, L., Lancella, L., Lo Vecchio, A., *et al.* 2025. State of the Art of Antimicrobial and Diagnostic Stewardship in Pediatric Setting. *Antibiotics*, 14, 1–31. doi: 10.3390/antibiotics14020132.
23. Dewez, J.E., Pembrey, L., Nijman, R.G., del Torso, S., Grossman, Z., Hadjipanayis, A., Van Esso, D., Lim, E., Emonts, M., Burns, J., *et al.* 2022. Availability and use of rapid diagnostic tests for the management of acute childhood infections in Europe: A cross-sectional survey of paediatricians. *PLoS One*, 17, 1–22. doi: 10.1371/journal.pone.0275336.
24. Dumpis, U., Hahlin, A., Varvuolyte, S., Stenmark, S., Veide, S., Valinteliene, R., Jurkeviciene, A. and Struwe, J. 2018. Antibiotic prescription and clinical management of common infections among general practitioners in Latvia, Lithuania, and Sweden: a pilot survey with a simple protocol. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 37, 355–361. doi: 10.1007/s10096-017-3141-2.
25. Dewez, J.E., Nijman, R.G., Fitchett, E.J.A., Lynch, R., de Groot, R., van der Flier, M., Philipsen, R., Vreugdenhil, H., Ettelt, S. and Yeung, S. 2023. Adoption of C-reactive protein point-of-care tests for the management of acute childhood infections in primary care in the Netherlands and England: a comparative health systems analysis. *BMC Health Serv. Res.*, 23. doi: 10.1186/S12913-023-09065-8.
26. Llor, C., Plate, A., Bjerrum, L., Gentile, I., Melbye, H., Staiano, A., van Hecke, O., Verbakel, J.Y. and Hopstaken, R. 2024. C-reactive protein point-of-care testing in primary care – broader implementation needed to combat antimicrobial resistance. *Front. Public Heal.*, 12, 1–11. doi: 10.3389/fpubh.2024.1397096.
27. Rebnord, I.K., Sandvik, H., Mjelle, A.B. and Hunskaar, S. 2017. Factors predicting antibiotic prescription and referral to hospital for children with respiratory symptoms: Secondary analysis of a randomised controlled study at out-of-hours services in primary care. *BMJ Open*, 7, 1–8. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012992.

28. Sa, S., Aabenhus, R., Llor, C., Fournaise, A., Olsen, O. and Kj, J. 2022. in people with acute respiratory infections in primary care (Review). doi: 10.1002/14651858.CD010130.pub3. www.cochranelibrary.com.
29. Van Hecke, O., Bjerrum, L., Gentile, I., Hopstaken, R., Melbye, H., Plate, A., Verbakel, J.Y., Llor, C. and Staiano, A. 2023. Guidance on C-reactive protein point-of-care testing and complementary strategies to improve antibiotic prescribing for adults with lower respiratory tract infections in primary care. *Front. Med.*, 10. doi: 10.3389/fmed.2023.1166742.
30. Cooke, J., Llor, C., Hopstaken, R., Dryden, M. and Butler, C. 2020. Respiratory tract infections (RTIs) in primary care: narrative review of C reactive protein (CRP) point-of-care testing (POCT) and antibacterial use in patients who present with symptoms of RTI Respiratory infection. *BMJ Open Resp Res*, 7, 624. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000624.
31. van Hecke, O., Raymond, M., Lee, J.J., Turner, P., Goyder, C.R., Verbakel, J.Y., van den Bruel, A. and Hayward, G. 2020. In-vitro diagnostic point-of-care tests in paediatric ambulatory care: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 15. doi: 10.1371/journal.pone.0235605.
32. Dumpis, U., Dimina, E., Akermanis, M., Tirans, E. and Veide, S. 2013. Assessment of antibiotic prescribing in Latvian general practitioners. *BMC Fam. Pract.*, 14, 9. doi: 10.1186/1471-2296-14-9.
33. Burvenich, R., Dillen, H., Trinh, N.T.H., Freer, J., Wynants, L., Heytens, S., De Sutter, A. and Verbakel, J.Y. 2022. Antibiotic use in ambulatory care for acutely ill children in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Dis. Child.*, 107, 1088–1094. doi: 10.1136/archdischild-2022-324227.
34. Staiano, A., Bjerrum, L., Llor, C., Melbye, H., Hopstaken, R., Gentile, I., Plate, A., van Hecke, O. and Verbakel, J.Y. 2023. C-reactive protein point-of-care testing and complementary strategies to improve antibiotic stewardship in children with acute respiratory infections in primary care. *Front. Pediatr.*, 11, 1–12. doi: 10.3389/fped.2023.1221007.
35. Guinovart, M.C., Figueras, A. and Llor, C. 2018. Selling antimicrobials without prescription – Far beyond an administrative problem. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.*, 36, 290–292. doi: 10.1016/j.eimc.2016.10.006.
36. SPKC 2019. Antibiotiku patēriņš un rezistence cilvēkiem un dzīvniekiem Latvijā 2015.–2019. gadā ‘Vienas veselības’ ziņojums.
37. ECDC 2021. Antimicrobial consumption in the EU / EEA (ESAC-Net). *Eur. Cent. Dis. Prev. Control*, 2023, 1–25.
38. European Centre for Disease Prevention and Control 2019. Antimicrobial consumption in the EU/EEA, annual epidemiological report for 2018. *Ecdc*.
39. Gentile, I., Schiano Moriello, N., Hopstaken, R., Llor, C., Melbye, H. and Senn, O. 2023. The Role of CRP POC Testing in the Fight against Antibiotic Overuse in European Primary Care: Recommendations from a European Expert Panel. *Diagnostics*, 13. doi: 10.3390/diagnostics13020320.
40. Neumark, T., Brudin, L. and Mölstad, S. 2010. Use of rapid diagnostic tests and choice of antibiotics in respiratory tract infections in primary healthcare A 6-y follow-up study. *Scand. J. Infect. Dis.*, 42, 90–96. doi: 10.3109/00365540903352932.
41. Korppi, M., Heikkilä, P., Palmu, S., Huhtala, H. and Csonka, P. Péter 2022. Antibiotic prescribing for children with upper respiratory tract infection: a Finnish nationwide 7-year observational study. *Eur. J. Pediatr.*, 181, 3. doi: 10.1007/s00431-022-04512-w.
42. Martínez-González, N.A., Keizer, E., Plate, A., Coenen, S., Valeri, F., Verbakel, J.Y.J., Rosemann, T., Neuner-Jehle, S. and Senn, O. 2020. Point-of-care c-reactive protein testing to reduce antibiotic prescribing for respiratory tract infections in primary care: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Antibiotics*, 9, 1–31. doi: 10.3390/antibiotics9090610.
43. Korppi, M. 2022. Antibiotic stewardship programmes had a low impact on prescribing for acute respiratory tract infections in children. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.*, 111, 1500–1506. doi: 10.1111/apa.16381.

44. Pouwels, K.B., Dolk, F.C.K., Smith, D.R.M., Robotham, J. V. and Smieszek, T. 2018. Actual versus 'ideal' antibiotic prescribing for common conditions in English primary care. *J. Antimicrob. Chemother.*, 73, ii19–ii26. doi: 10.1093/jac/dkx502.
45. Koster, M.J., Broekhuizen, B.D.L., Minnaard, M.C., Balemans, W.A.F., Hopstaken, R.M., De Jong, P.A. and Verheij, T.J.M. 2013. Diagnostic properties of C-reactive protein for detecting pneumonia in children. *Respir. Med.*, 107, 1087–1093. doi: 10.1016/j.rmed.2013.04.012.
46. Schot, M.J.C., Van den Bruel, A., Broekhuizen, B.D.L., Cals, J.W.L., Noteboom, E.A., Balemans, W., Hopstaken, R.M., van Delft, S., de Wit, N.J. and Verheij, T.J.M. 2018. Point-of-care C-reactive protein to assist in primary care management of children with suspected non-serious lower respiratory tract infection: A randomised controlled trial. *BJGP Open*, 2, 1–10. doi: 10.3399/bjgpopen18X101600.
47. Verbakel, J.Y., Lemiengre, M.B., Burghgraefe, T. De, Sutter, A. De, Aertgeerts, B., Bullens, D.M.A., Shinkins, B., Bruel, A. Van den and Buntinx, F. 2018. Point-of-care C reactive protein to identify serious infection in acutely ill children presenting to hospital: prospective cohort study. *Arch. Dis. Child.*, 103, 420–426. doi: 10.1136/ARCHDISCHILD-2016-312384.
48. Van Den Bruel, A., Bartholomeeusen, S., Aertgeerts, B., Truyers, C. and Buntinx, F. 2006. Serious infections in children: An incidence study in family practice. *BMC Fam. Pract.*, 7, 1–9. doi: 10.1186/1471-2296-7-23.
49. Verbakel, J.Y., Lemiengre, M.B., De Burghgraefe, T., De Sutter, A., Aertgeerts, B., Bullens, D.M.A., Shinkins, B., Van Den Bruel, A. and Buntinx, F. 2015. Validating a decision tree for serious infection: Diagnostic accuracy in acutely ill children in ambulatory care. *BMJ Open*, 5, 1–8. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008657.
50. Garg, R. 2024. a Review on Antibiotic Resistance. *Indian J. Heal. Care Med. Pharm. Pract.*, 5, 50–56. doi: 10.59551/ijhmp/25832069/2024.5.1.70.
51. Ashiru-Oredope, D., Hopkins, S., Vasandani, S., Umoh, E., Oloyede, O., Nilsson, A., Kinsman, J., Elsert, L., Monnet, D.L., MacKová, B., *et al.* 2021. Healthcare workers' knowledge, attitudes and behaviours with respect to antibiotics, antibiotic use and antibiotic resistance across 30 EU/EEA countries in 2019. *Eurosurveillance*, 26, 1–10. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.12.1900633.
52. Webster, K.E., Parkhouse, T., Dawson, S., Jones, H.E., Brown, E.L., Hay, A.D., Whiting, P., Cabral, C., Caldwell, D.M. and Higgins, J.P. 2024. Diagnostic accuracy of point-of-care tests for acute respiratory infection: a systematic review of reviews. *Health Technol. Assess.*, 10.3310/JLCP4570. doi: 10.3310/JLCP4570.
53. Cronberg, O., Tyrstrup, M., Ekblom, K. and Hedin, K. 2024. Factors influencing antibiotic prescribing for respiratory tract infections in primary care—a comparison of physicians with different antibiotic prescribing rates. *Scand. J. Prim. Health Care*, 42, 424–434. doi: 10.1080/02813432.2024.2332757.
54. O'Connor, R., O'Doherty, J., O'Regan, A. and Dunne, C. 2018. Antibiotic use for acute respiratory tract infections (ARTI) in primary care; what factors affect prescribing and why is it important? A narrative review. *Ir. J. Med. Sci.*, 187, 969–986. doi: 10.1007/S11845-018-1774-5/TABLES/3.
55. Sijbom, M., Büchner, F.L., Saadah, N.H., Numans, M.E. and De Boer, M.G.J. 2023. Determinants of inappropriate antibiotic prescription in primary care in developed countries with general practitioners as gatekeepers: A systematic review and construction of a framework. *BMJ Open*, 13, 1–8. doi: 10.1136/bmjopen-2022-065006.
56. Hueber, S., Kuchlein, T., Gerlach, R., Tauscher, M. and Schedlbauer, A. 2017. 'What they see is what you get': Prescribing antibiotics for respiratory tract infections in primary care: Do high prescribers diagnose differently? An analysis of German routine data. *PLoS One*, 12, 1–11. doi: 10.1371/journal.pone.0188521.
57. Ashworth, M., White, P., Jongsma, H., Schofield, P. and Armstrong, D. 2016. Antibiotic prescribing and patient satisfaction in primary care in England: cross-sectional analysis of national patient survey data and prescribing data. *Br. J. Gen. Pract. J. R. Coll. Gen. Pract.*, 66, e40-6. doi: 10.3399/bjgp15X688105.

58. Sanchez, G. V., Fleming-Dutra, K.E., Roberts, R.M. and Hicks, L.A. 2016. Core elements of outpatient antibiotic stewardship. *MMWR Recomm. Reports*, 65, 1–12. doi: 10.15585/mmwr.r6506a1.
59. CDC 2018. The Core Elements of Outpatient Antibiotic Stewardship Appendix.
60. Tyrstrup, M., Van Der Velden, A., Engstrom, S., Goderis, G., Molstad, S., Verheij, T., Coenen, S. and Adriaenssens, N. 2017. Antibiotic prescribing in relation to diagnoses and consultation rates in Belgium, the Netherlands and Sweden: use of European quality indicators. *Scand. J. Prim. Health Care*, 35, 10–18. doi: 10.1080/02813432.2017.1288680.
61. Ohl, C.A. and Luther, V.P. 2014. Health care provider education as a tool to enhance antibiotic stewardship practices. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 28, 177–193. doi: 10.1016/j.idc.2014.02.001.
62. Björnsdóttir, I., Kristinsson, K.G. and Hansen, E.H. 2010. Diagnosing infections: A qualitative view on prescription decisions in general practice over time. *Pharm. World Sci.*, 32, 805–814. doi: 10.1007/s11096-010-9441-6.
63. Magin, P., Tapley, A., Morgan, S., Davis, J.S., McElduff, P., Yardley, L., Henderson, K., Dallas, A., McArthur, L., Mulquiney, K., *et al.* 2018. Reducing early career general practitioners' antibiotic prescribing for respiratory tract infections: A pragmatic prospective non-randomised controlled trial. *Fam. Pract.*, 35, 53–60. doi: 10.1093/FAMPRA/CMX070.
64. J Dekker, A.R., M Verheij, T.J., L Broekhuizen, B.D., Butler, C.C., L Cals, J.W., Francis, N.A., Little, P., M Sanders, E.A., Yardley, L., A Zuithoff, N.P., *et al.* Effectiveness of general practitioner online training and an information booklet for parents on antibiotic prescribing for children with respiratory tract infection in primary care: a cluster randomized controlled trial. doi: 10.1093/jac/dkx542.
65. Arnold, S. and Straus, S. 2006. Interventions to improve antibiotic prescribing practices in ambulatory care. *Evidence-Based Child Heal. A Cochrane Rev. J.*, 1, 623–690. doi: 10.1002/ebch.23.
66. Urbiztondo, I., Bjerrum, L., Caballero, L., Suarez, M.A., Olinisky, M. and Córdoba, G. 2017. Decreasing Inappropriate Use of Antibiotics in Primary Care in Four Countries in South America – Cluster Randomized Controlled Trial. *Antibiotics*, 6. doi: 10.3390/ANTIBIOTICS6040038.
67. Cs, W., Ca, H. and Ad, O. 2017. Wiysonge CS, Paulsen E, Lewin S, Ciapponi A, Herrera CA, Opiyo N, Pantoja T, Rada G, Oxman AD. 10.1002/14651858.CD000259.pub3.Copyright. doi: 10.1002/14651858.CD000259.pub3.Copyright.
68. Xu, A.X.T., Brown, K., Schwartz, K.L., Aghlmandi, S., Alderson, S., Brehaut, J.C., Brown, B.C., Bucher, H.C., Clarkson, J., De Sutter, A., *et al.* 2025. Audit and Feedback Interventions for Antibiotic Prescribing in Primary Care: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.*, 80, 253–262. doi: 10.1093/cid/ciae604.
69. Gulliford, M.C., Prevost, A.T., Charlton, J., Juszczak, D., Soames, J., McDermott, L., Sultana, K., Wright, M., Fox, R., Hay, A.D., *et al.* 2019. Effectiveness and safety of electronically delivered prescribing feedback and decision support on antibiotic use for respiratory illness in primary care: REDUCE cluster randomised trial. *BMJ*, 364, 236. doi: 10.1136/BMJ.L236.
70. Gjelstad, S., Høye, S., Straand, J., Brekke, M., Dalen, I. and Lindbæk, M. 2013. Improving antibiotic prescribing in acute respiratory tract infections: Cluster randomised trial from Norwegian general practice (prescription peer academic detailing (Rx-PAD) study). *BMJ*, 347. doi: 10.1136/bmj.f4403.
71. Köchling, A., Löffler, C., Reinsch, S., Hornung, A., Böhmer, F., Altiner, A. and Chenot, J.F. 2018. Reduction of antibiotic prescriptions for acute respiratory tract infections in primary care: A systematic review. *Implement. Sci.*, 13. doi: 10.1186/s13012-018-0732-y.
72. Little, P., Stuart, B., Francis, N., Douglas, E., Tonkin-Crine, S., Anthierens, S., Cals, J.W.L., Melbye, H., Santer, M., Moore, M., *et al.* 2013. Effects of internet-based training on antibiotic prescribing rates for acute respiratory-tract infections: A multinational, cluster, randomised, factorial, controlled trial. *Lancet*, 382, 1175–1182. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60994-0.

73. Little, P., Stuart, B., Francis, N., Douglas, E., Tonkin-Crine, S., Anthierens, S., Cals, J.W.L., Melbye, H., Santer, M., Moore, M., *et al.* 2019. Antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections 12 months after communication and CRP training: A randomized trial. *Ann. Fam. Med.*, 17, 125–132. doi: 10.1370/afm.2356.
74. Tonkin-Crine, S.K.G., Tan, P.S., van Hecke, O., Wang, K., Roberts, N.W., McCullough, A., Hansen, M.P., Butler, C.C. and Del Mar, C.B. 2017. Clinician-targeted interventions to influence antibiotic prescribing behaviour for acute respiratory infections in primary care: An overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2017. doi: 10.1002/14651858.CD012252.pub2.
75. Spurling, G.K.P., Dooley, L., Clark, J. and Askew, D.A. 2023. Immediate versus delayed versus no antibiotics for respiratory infections. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2023. doi: 10.1002/14651858.CD004417.PUB6.
76. Mas-Dalmau, G., López, C.V., Gorrotxategi, P.G., Prendes, E.A., Ramos, O.E., Duran, T.V., Alonso, M.E.G., Viana, M.P.C., Bada, T.M., Fernández, M.E.V., *et al.* 2021. Delayed antibiotic prescription for children with respiratory infections: A randomized trial. *Pediatrics*, 147. doi: 10.1542/PEDS.2020-1323.
77. Velden, A.W. van der, Pijpers, E.J., Kuyvenhoven, M.M., Tonkin-Crine, S.K., Little, P. and Verheij, T.J. 2012. Effectiveness of physician-targeted interventions to improve antibiotic use for respiratory tract infections. *Br. J. Gen. Pract.*, 62, e801. doi: 10.3399/BJGP12X659268.
78. van de Maat, J.S., Peeters, D., Nieboer, D., van Wermeskerken, A.M., Smit, F.J., Noordzij, J.G., Tramper-Stranders, G., Driessen, G.J.A., Obihara, C.C., Punt, J., *et al.* 2020. Evaluation of a clinical decision rule to guide antibiotic prescription in children with suspected lower respiratory tract infection in the Netherlands: A stepped-wedge cluster randomised trial. *PLoS Med.*, 17. doi: 10.1371/JOURNAL.PMED.1003034.
79. Morgan, D.J., Malani, P. and Diekema, D.J. 2017. Diagnostic Stewardship – Leveraging the Laboratory to Improve Antimicrobial Use. *JAMA*, 318, 607–608. doi: 10.1001/JAMA.2017.8531.
80. Fabre, V., Davis, A., Diekema, D.J., Granwehr, B., Hayden, M.K., Lowe, C.F., Pfeiffer, C.D., Sick-Samuels, A.C., Sullivan, K. V., Van Schooneveld, T.C., *et al.* 2023. Principles of diagnostic stewardship: A practical guide from the Society for Healthcare Epidemiology of America Diagnostic Stewardship Task Force. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 44, 178–185. doi: 10.1017/ice.2023.5.
81. Van den Bruel, A. 2025. Rapid diagnostics to improve antibiotic prescribing in children: one piece of a much larger jigsaw. *Lancet Reg. Heal. - Eur.*, 51, 101218. doi: 10.1016/j.lanepe.2025.101218.
82. Larsson, A., Greig-Pylypczuk, R. and Huisman, A. 2015. The state of point-of-care testing: a european perspective. *Ups. J. Med. Sci.*, 120, 1–10. doi: 10.3109/03009734.2015.1006347.
83. Cohen, J.F., Pauchard, J.Y., Hjelm, N., Cohen, R. and Chalumeau, M. 2020. Efficacy and safety of rapid tests to guide antibiotic prescriptions for sore throat. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2020. doi: 10.1002/14651858.CD012431.pub2.
84. van Esso, D., Vilà, M., Andrés, C., Iglesias, S., Ferrer, J., Losada, L., Ricos, G., Sanchez, L., Morera, P., Pérez, M., *et al.* 2020. The Importance of Rapid Influenza Testing in Pediatric Primary Care: Experience During Three Consecutive Influenza Seasons (2016–2019) in Barcelona (Catalonia, Spain). *Front. Pediatr.*, 8, 1–7. doi: 10.3389/fped.2020.00565.
85. Brigadoi, G., Gastaldi, A., Moi, M., Barbieri, E., Rossin, S., Biffi, A., Cantarutti, A., Giaquinto, C., Da Dalt, L. and Donà, D. 2022. Point-of-Care and Rapid Tests for the Etiological Diagnosis of Respiratory Tract Infections in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiot. (Basel, Switzerland)*, 11. doi: 10.3390/antibiotics11091192.
86. Lee, J.J., Verbakel, J.Y., Goyder, C.R., Ananthakumar, T., Tan, P.S., Turner, P.J., Hayward, G. and Van Den Bruel, A. 2019. The clinical utility of point-of-care tests for influenza in ambulatory care: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.*, 69, 24–33. doi: 10.1093/cid/ciy837.

87. Thibeault, R., Gilca, R., Côté, S., De Serres, G., Boivin, G. and Déry, P. 2007. Antibiotic use in children is not influenced by the result of rapid antigen detection test for the respiratory syncytial virus. *J. Clin. Virol. Off. Publ. Pan Am. Soc. Clin. Virol.*, 39, 169–174. doi: 10.1016/j.jcv.2007.04.013.
88. Boon, H.A., Struyf, T., Bullens, D., Van den Bruel, A. and Verbakel, J.Y. 2021. Diagnostic value of biomarkers for paediatric urinary tract infections in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMC Fam. Pract.*, 22, 1–12. doi: 10.1186/s12875-021-01530-9.
89. Haldrup, S., Thomsen, R.W., Bro, F., Skov, R., Bjerrum, L. and Søgaard, M. 2017. Microbiological point of care testing before antibiotic prescribing in primary care: Considerable variations between practices. *BMC Fam. Pract.*, 18, 1–10. doi: 10.1186/s12875-016-0576-y.
90. Dyer, E.M., Waterfield, T. and Baynes, H. 2019. How to use C-reactive protein. *Arch Dis Child Educ Pr. Ed*, 104, 150–153. doi: 10.1136/archdischild-2018-315079.
91. Rautiainen, L., Cirko, A., Pavare, J., Grope, I., Gersone, G., Tretjakovs, P. and Gardovska, D. 2022. Biomarker combinations in predicting sepsis in hospitalized children with fever. *BMC Pediatr.*, 22, 1–10. doi: 10.1186/s12887-022-03285-3.
92. Melbye, H. and Stocks, N. 2006. Point of care testing for C-reactive protein - a new path for Australian GPs? *Aust. Fam. Physician*, 35, 513–517.
93. Hopstaken, R.M., Muris, J.W.M., Knottnerus, J.A., Kester, A.D.M., Rinkens, P.E.L.M. and Dinant, G.J. 2003. Contributions of symptoms, signs, erythrocyte sedimentation rate, and C-reactive protein to a diagnosis of pneumonia in acute lower respiratory tract infection. *Br. J. Gen. Pract.*, 53, 358–364.
94. Melbye, H., Hvidsten, D., Holm, A., Nordbø, A. and Brox, J. 2004. The course of C-reactive protein response in untreated upper respiratory tract infection. *Br. J. Gen. Pract.*, 54, 653–658.
95. Verbakel, J.Y., Aertgeerts, B., Lemiengre, M., De Sutter, A., Bullens, D.M.A. and Buntinx, F. 2014. Analytical accuracy and user-friendliness of the Afinion point-of-care CRP test. *J. Clin. Pathol.*, 67, 83–96. doi: 10.1136/JCLINPATH-2013-201654.
96. Hughes, A., Gwyn, L., Harris, S. and Clarke, C. 2016. Evaluating a point-of-care C-reactive protein test to support antibiotic prescribing decisions in a general practice. *Clin. Pharm.*, 8, 1–21. doi: 10.1211/CP.2016.20201688.
97. Verbakel, J.Y., Lee, J.J., Goyder, C., Tan, P.S., Ananthakumar, T., Turner, P.J., Hayward, G. and Van Den Bruel, A. 2019. Impact of point-of-care C reactive protein in ambulatory care: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 9. doi: 10.1136/bmjopen-2018-025036.
98. Lykkegaard, J., Olsen, J.K., Sydenham, R.V. and Hansen, M.P. 2021. C-reactive protein cut-offs used for acute respiratory infections in Danish general practice. *BJGP Open*, 5, 1–9. doi: 10.3399/bjgpopen20X101136.
99. Dewez, J.E., Nijman, R.G., Fitchett, E.J.A., Lynch, R., de Groot, R., van der Flier, M., Philipsen, R., Vreugdenhil, H., Ettelt, S. and Yeung, S. 2023. Adoption of C-reactive protein point-of-care tests for the management of acute childhood infections in primary care in the Netherlands and England: a comparative health systems analysis. *BMC Health Serv. Res.*, 23. doi: 10.1186/s12913-023-09065-8.
100. Van den Bruel, A., clinical lecturer, academic, Thompson, M.J., professor, associate, Haj-Hassan, T., student, medical, Stevens, R., statistician, senior, Moll, H., Lakhanpaul, M., *et al.* Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. 10.1136/bmj.d3082. doi: 10.1136/bmj.d3082.
101. Aabenhus, R., Jensen, J.U.S., Jørgensen, K.J., Hróbjartsson, A. and Bjerrum, L. 2014. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in patients with acute respiratory infections in primary care. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2014. doi: 10.1002/14651858.CD010130.pub2.
102. Minnaard, M.C., Van De Pol, A.C., Hopstaken, R.M., Van Delft, S., Broekhuizen, B.D.L., Verheij, T.J.M. and De Wit, N.J. 2016. C-reactive protein point-of-care testing and associated antibiotic prescribing. *Fam. Pract.*, 33, 408–413. doi: 10.1093/fampra/cmw039.

103. Minnaard, M.C., De Groot, J.A.H., Hopstaken, R.M., Schierenberg, A., De Wit, N.J., Reitsma, J.B., Broekhuizen, B.D.L., Van Vugt, S.F., Neven, A.K., Graffelman, A.W., *et al.* 2017. The added value of C-reactive protein measurement in diagnosing pneumonia in primary care: A meta-analysis of individual patient data. *Cmaj*, 189, E56–E63. doi: 10.1503/cmaj.151163.
104. Woodhead, M., Blasi, F., Ewig, S., Garau, J., Huchon, G., Ieven, M., Ortqvist, A., Schaberg, T., Torres, A., van der Heijden, G., *et al.* 2011. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections - Full version. *Clin. Microbiol. Infect.*, 17, E1–E59. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x.
105. NatioPneumonia in adults: diagnosis and managementnal Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018. Pneumonia in adults: diagnosis and management. *Nice*.
106. Effectiveness of two types of intervention on antibiotic prescribing in respiratory tract infections in Primary Care in Spain. Happy Audit Study | Elsevier Enhanced Reader.
107. Llor, C., Bjerrum, L., Molero, J.M., Moragas, A., López-Valcárcel, B.G., Monedero, M.J., Gómez, M., Cid, M., De Dios Alcántara, J., Cots, J.M., *et al.* 2018. Long-term effect of a practice-based intervention (HAPPY AUDIT) aimed at reducing antibiotic prescribing in patients with respiratory tract infections. *J. Antimicrob. Chemother.*, 73, 2215–2222. doi: 10.1093/jac/dky137.
108. Cals, J.W.L., Butler, C.C., Hopstaken, R.M., Hood, K. and Dinant, G.J. 2009. Effect of point of care testing for C reactive protein and training in communication skills on antibiotic use in lower respiratory tract infections: Cluster randomised trial. *BMJ*, 338, 1112–1115. doi: 10.1136/bmj.b1374.
109. Bjerrum, L., Munck, A., Gahrn-Hansen, B., Hansen, M.P., Jarbol, D.E., Cordoba, G., Llor, C., Cots, J.M., Hernández, S., González López-Valcárcel, B., *et al.* 2011. Health Alliance for prudent antibiotic prescribing in patients with respiratory tract infections (HAPPY AUDIT) -impact of a non-randomised multifaceted intervention programme. *BMC Fam. Pract.*, 12, 52. doi: 10.1186/1471-2296-12-52.
110. Lemiengre, M.B., Verbakel, J.Y., Colman, R., De Burghgraeve, T., Buntinx, F., Aertgeerts, B., De Baets, F. and De Sutter, A. 2018. Reducing inappropriate antibiotic prescribing for children in primary care: A cluster randomised controlled trial of two interventions. *Br. J. Gen. Pract.*, 68, e204–e210. doi: 10.3399/bjgp18X695033.
111. Van Den Bruel, A., Jones, C., Thompson, M. and Mant, D. C-reactive protein point-of-care testing in acutely ill children: a mixed methods study in primary care. 10.1136/archdischild-2015-309228. doi: 10.1136/archdischild-2015-309228.
112. Lemiengre, M.B., Verbakel, J.Y., Colman, R., Van Roy, K., De Burghgraeve, T., Buntinx, F., Aertgeerts, B., De Baets, F. and De Sutter, A. 2018. Point-of-care CRP matters: normal CRP levels reduce immediate antibiotic prescribing for acutely ill children in primary care: a cluster randomized controlled trial. *Scand. J. Prim. Health Care*, 36, 423–436. doi: 10.1080/02813432.2018.1529900.
113. Alcoba, G., Keitel, K., Maspoli, V., Lacroix, L., Manzano, S., Gehri, M., Tabin, R., Gervais, A. and Galetto-Lacour, A. 2017. A three-step diagnosis of pediatric pneumonia at the emergency department using clinical predictors, C-reactive protein, and pneumococcal PCR. *Eur. J. Pediatr.*, 176, 815–824. doi: 10.1007/s00431-017-2913-0.
114. Verbakel, J.Y., Lemiengre, M.B., De Burghgraeve, T., De Sutter, A., Aertgeerts, B., Shinkins, B., Perera, R., Mant, D., Van Den Bruel, A. and Buntinx, F. 2016. Should all acutely ill children in primary care be tested with point-of-care CRP: a cluster randomised trial. doi: 10.1186/s12916-016-0679-2.
115. Althaus, T., Greer, R.C., Swe, M.M.M., Cohen, J., Tun, N.N., Heaton, J., Nedsuwan, S., Intralawan, D., Sumpradit, N., Dittrich, S., *et al.* 2019. Effect of point-of-care C-reactive protein testing on antibiotic prescription in febrile patients attending primary care in Thailand and Myanmar: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Glob. Heal.*, 7, e119–e131. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30444-3.

116. Do, N.T.T., Ta, N.T.D., Tran, N.T.H., Than, H.M., Vu, B.T.N., Hoang, L.B., van Doorn, H.R., Vu, D.T.V., Cals, J.W.L., Chandna, A., *et al.* 2016. Point-of-care C-reactive protein testing to reduce inappropriate use of antibiotics for non-severe acute respiratory infections in Vietnamese primary health care: a randomised controlled trial. *Lancet Glob. Heal.*, 4, e633–e641. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30142-5.
117. Isaeva, E., Bloch, J., Akylbekov, A., Skov, R.L., Poulsen, A., Kurtzhals, J.A.L., Reventlow, S., Sreenivasan, N., Mademilov, M., Siersma, V.D., *et al.* 2025. C-reactive protein testing in primary care and antibiotic use in children with acute respiratory tract infections in Kyrgyzstan: an open-label, individually randomised, controlled trial. *Lancet Reg. Heal. - Eur.*, 51, 101184. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.101184.
118. Keitel, K., Samaka, J., Masimba, J., Temba, H., Said, Z., Kagoro, F., Mlaganile, T., Sangu, W., Genton, B. and D'Acremont, V. 2019. Safety and Efficacy of C-reactive Protein-guided Antibiotic Use to Treat Acute Respiratory Infections in Tanzanian Children: A Planned Subgroup Analysis of a Randomized Controlled Noninferiority Trial Evaluating a Novel Electronic Clinical Decision Algori. *Clin. Infect. Dis.*, 69, 1926–1934. doi: 10.1093/cid/ciz080.
119. Schuijt, T.J., Boss, D.S., Musson, R.E.A. and Demir, A.Y. 2018. Influence of point-of-care C-reactive protein testing on antibiotic prescription habits in primary care in the Netherlands. *Fam. Pract.*, 35, 179–185. doi: 10.1093/fampra/cmz081.
120. Fitzmaurice, D. 2004. Near-patient testing in primary care. *Br. J. Gen. Pract.*, 54, 650–651. doi: 10.1136/bmj.312.7026.263.
121. Lindström, J., Nordeman, L. and Hagström, B. 2015. What a difference a CRP makes. A prospective observational study on how point-of-care C-reactive protein testing influences antibiotic prescription for respiratory tract infections in Swedish primary health care. *Scand. J. Prim. Health Care*, 33, 275–282. doi: 10.3109/02813432.2015.1114348.
122. Pallon, J. and Hedin, K. 2024. Use of point-of-care tests in pharyngotonsillitis – a registry-based study in primary health care. *Scand. J. Prim. Health Care*, 10.1080/02813432.2024.2416671. doi: 10.1080/02813432.2024.2416671.
123. Borek, A.J., Campbell, A., Dent, E., Butler, C.C., Holmes, A., Moore, M., Walker, A.S., McLeod, M., Tonkin-Crine, S., Anyanwu, P.E., *et al.* 2021. Implementing interventions to reduce antibiotic use: a qualitative study in high-prescribing practices. *BMC Fam. Pract.*, 22, 1–11. doi: 10.1186/s12875-021-01371-6.
124. Kirkwood, B.R. and Sterne, J.A.C. 2010. Essential Medical Statistics 2nd ed. Wiley-Blackwell.
125. Annette J. Dobson, A.G.B. 2018. An Introduction to Generalized Linear Models. *An Introd. to Gen. Linear Model. Fourth Ed.*, 10.1201/9781315182780. doi: 10.1201/9781315182780.
126. Leyland, A.H. and Groenewegen, P.P. 2020. Multilevel Modelling for Public Health and Health Services Research. *Multilevel Model. Public Heal. Heal. Serv. Res. Heal. Context*, 10.1007/978-3-030-34801-4. doi: 10.1007/978-3-030-34801-4.
127. ATĶ klasifikācija | Zāļu valsts aģentūra.
128. Hagedoorn, N.N., Borensztajn, D.M., Nijman, R., Balode, A., von Both, U., Carrol, E.D., Eleftheriou, I., Emonts, M., van der Flier, M., de Groot, R., *et al.* 2020. Variation in antibiotic prescription rates in febrile children presenting to emergency departments across Europe (MOFICHE): A multicentre observational study. *PLoS Med.*, 17. doi: 10.1371/JOURNAL.PMED.1003208.
129. Pottegård, A., Broe, A., Aabenhus, R., Bjerrum, L., Hallas, J. and Damkier, P. 2015. Use of antibiotics in children: a Danish nationwide drug utilization study. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 34, e16–e22. doi: 10.1097/INF.0000000000000519.
130. Dekker, A.R.J., Verheij, T.J.M. and Van Der Velden, A.W. 2017. Antibiotic management of children with infectious diseases in Dutch Primary Care. *Fam. Pract.*, 34, 169–174. doi: 10.1093/fampra/cmw125.

131. Llor, C., Cots, J.M., Hernández, S., Ortega, J., Arranz, J., Monedero, M.J., Alcántara, J.D.D., Pérez, C., García, G., Gómez, M., *et al.* 2014. Effectiveness of two types of intervention on antibiotic prescribing in respiratory tract infections in Primary Care in Spain. Happy Audit Study. *Aten. Primaria*, 46, 492–500. doi: 10.1016/j.aprim.2014.02.006.
132. Schwartz, K.L., Langford, B.J., Daneman, N., Chen, B., Brown, K.A., McIsaac, W., Tu, K., Candido, E., Johnstone, J., Leung, V., *et al.* 2020. Unnecessary antibiotic prescribing in a Canadian primary care setting: a descriptive analysis using routinely collected electronic medical record data. *C. open*, 8, E360–E369. doi: 10.9778/CMAJO.20190175.
133. Sigurðardóttir, N.R., Brit, A., Nielsen, S., Munck, A., Bjerrum, L., Rú, N. and Ttir, S. 2015. Scandinavian Journal of Primary Health Care Appropriateness of antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in general practice: Comparison between Denmark and Iceland Appropriateness of antibiotic prescribing for upper respiratory tract. *Scand. J. Prim. Health Care*, 33, 269–274. doi: 10.3109/02813432.2015.1114349.
134. Rossignoli, A., Clavenna, A. and Bonati, M. Antibiotic prescription and prevalence rate in the outpatient paediatric population: analysis of surveys published during 2000-2005. 10.1007/s00228-007-0376-3. doi: 10.1007/s00228-007-0376-3.
135. Reilev, M., Thomsen, R.W., Aabenhus, R., Sydenham, R. V., Hansen, J.G. and Pottegård, A. 2018. Switching between Antibiotics among Danish Children 0-4 Years of Age: A Nationwide Drug Utilization Study. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 37, 1112–1117. doi: 10.1097/INF.0000000000001961.
136. Trinh, N.T.H., Cohen, R., Lemaitre, M., Chahwakilian, P., Coulthard, G., Bruckner, T.A., Milic, D., Levy, C., Chalumeau, M. and Cohen, J.F. 2020. Community antibiotic prescribing for children in France from 2015 to 2017: a cross-sectional national study. *J. Antimicrob. Chemother.*, 75, 2344–2352. doi: 10.1093/JAC/DKAA162.
137. Størdal, K., Wyder, C., Trobisch, A., Grossman, Z. and Hadjipanayis, A. 2019. Overtesting and overtreatment – statement from the European Academy of Paediatrics (EAP). *Eur. J. Pediatr.*, 178, 1923–1927. doi: 10.1007/s00431-019-03461-1.
138. Spurling, G.K.P., Del Mar, C.B., Dooley, L., Foxlee, R. and Farley, R. 2017. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2017. doi: 10.1002/14651858.CD004417.pub5.
139. Spurling, G.K.P., Dooley, L., Clark, J. and Askew, D.A. 2023. Immediate versus delayed versus no antibiotics for respiratory infections. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2023. doi: 10.1002/14651858.CD004417.pub6.
140. Gradl, G., Teichert, M., Kieble, M., Werning, J. and Schulz, | Martin 2018. Comparing outpatient oral antibiotic use in Germany and the Netherlands from 2012 to 2016. 10.1002/pds.4643. doi: 10.1002/pds.4643.
141. Holstiege, J., Schulz, M., Akmatov, M.K., Steffen, A. and Bätzing, J. 2020. Marked reductions in outpatient antibiotic prescriptions for children and adolescents – a population-based study covering 83 % of the paediatric population, Germany, 2010 to 2018. *Eurosurveillance*, 25, 1. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.31.1900599.
142. Saust, L.T., Monrad, R.N., Hansen, P., Arpi, M. and Bjerrum, L. 2016. Scandinavian Journal of Primary Health Care Quality assessment of diagnosis and antibiotic treatment of infectious diseases in primary care: a systematic review of quality indicators Quality assessment of diagnosis and antibiotic treatment of infectious d. doi: 10.1080/02813432.2016.1207143.
143. De Rop, L., De Burghgraeve, T., De Sutter, A., Buntinx, F. and Verbakel, J.Y. 2022. Point-of-care C-reactive protein test results in acute infections in children in primary care: an observational study. *BMC Pediatr.*, 22, 1–9. doi: 10.1186/s12887-022-03677-5.
144. Yau, J.W., Thor, S.M., Tsai, D., Speare, T. and Rissel, C. 2021. Antimicrobial stewardship in rural and remote primary health care: a narrative review. *Antimicrob. Resist. Infect. Control*, 10, 1–33. doi: 10.1186/s13756-021-00964-1.

145. Smedemark, S.A., Llor, C., Aabenhus, R., Fournaise, A., Jørgensen, K.J. and Olsen, O. 2022. Biomarkers as point-of-care tests to guide prescription of antibiotics in people with acute respiratory infections in primary care. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2022. doi: 10.1002/14651858.CD010130.pub3.
146. Huang, Y., Chen, R., Wu, T., Wei, X. and Guo, A. 2013. Association between point-of-care CRP testing and antibiotic prescribing in respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis of primary care studies. *Br. J. Gen. Pract.*, 63, 787–794. doi: 10.3399/bjgp13X674477.
147. Cals, J.W.L., Schot, M.J.C., de Jong, S.A.M., Dinant, G.J. and Hopstaken, R.M. 2010. Point-of-Care C-Reactive Protein Testing and Antibiotic Prescribing for Respiratory Tract Infections: A Randomized Controlled Trial. *Ann. Fam. Med.*, 8, 124. doi: 10.1370/AFM.1090.
148. Saust, L.T., Bjerrum, L., Siersma, V., Arpi, M. and Hansen, M.P. 2018. Quality assessment in general practice: diagnosis and antibiotic treatment of acute respiratory tract infections. *Scand. J. Prim. Health Care*, 36, 372–379. doi: 10.1080/02813432.2018.1523996.
149. Verbakel, J.Y., Lemiengre, M.B., De Burghgraeve, T., De Sutter, A., A Bullens, D.M., Aertgeerts, B. and Buntinx, F. 2014. Diagnosing serious infections in acutely ill children in ambulatory care (ERNIE 2 study protocol, part A): diagnostic accuracy of a clinical decision tree and added value of a point-of-care C-reactive protein test and oxygen saturation on behalf of the ER. doi: 10.1186/1471-2431-14-207.
150. Lucas, P.J., Cabral, C., Hay, A.D. and Horwood, J. 2015. A systematic review of parent and clinician views and perceptions that influence prescribing decisions in relation to acute childhood infections in primary care. *Scand. J. Prim. Health Care*, 33, 11–20. doi: 10.3109/02813432.2015.1001942.
151. Zanetto, L., van de Maat, J., Nieboer, D., Moll, H., Gervaix, A., Da Dalt, L., Mintegi, S., Bressan, S. and Oostenbrink, R. 2022. Diagnostic variation for febrile children in European emergency departments. *Eur. J. Pediatr.*, 181, 2481–2490. doi: 10.1007/s00431-022-04417-8.
152. Global action plan on antimicrobial resistance.
153. Rebnord, I.K., Hunskaar, S., Gjesdal, S. and Hetlevik, Ø. 2015. Point-of-care testing with CRP in primary care: A registry-based observational study from Norway. *BMC Fam. Pract.*, 16. doi: 10.1186/s12875-015-0385-8.
154. Pallon, J. and Hedin, K. 2024. Use of point-of-care tests in pharyngotonsillitis—a registry-based study in primary health care. *Scand. J. Prim. Health Care*, 0, 1–9. doi: 10.1080/02813432.2024.2416671.
155. Van Den Bruel, A., Thompson, M.J., Haj-Hassan, T., Stevens, R., Moll, H., Lakhanpaul, M. and Mant, D. 2011. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: Systematic review. *Bmj*, 342, 1–11. doi: 10.1136/bmj.d3082.

Pateicības

Vēlos pateikt vislielāko paldies savai darba vadītājai profesorei Janai Pavārei – vispirms jau par iedrošinājumu turpināt izglītības procesu un uzsākt soļus pētniecībā, kā arī par sniegto nebeidzamo atbalstu visa pētījuma laikā. Pateicos par Jūsu mūžīgo uzmundrinājumu, vienmēr laicīgo palīdzību un vērtīgajiem padomiem.

Pateicos arī par atsaucību maniem zinātniskajiem konsultantiem – asociētai profesorei Andai Ķīvītei- Urtānei un asociētai profesorei Ievai Strēlei. Jūsu atbalsts bija nenovērtējams, palīdzot pārvērst manas idejas sarežģītos aprēķinos, grafikos un skaidros secinājumos.

Mans darbs nebūtu iespējams, bez lieliskās sadarbības ar pētījuma dalībniekiem – 80 ģimenes ārstiem no visas Latvijas. Novērtēju jūsu ieguldījumu pētījumā, spēju aizņemtājā ikdienas darbā atrast brīdi, lai pievērstos pētniecībai vairāk nekā gada garumā. Ceru, ka arī jūs guvāt jaunu pieredzi, lai turpmākos darba soļos izmantotu pētījumā gūtās zināšanas un pieredzi. Īpašs paldies dr. Vijai Siliņai, kura dalījās ar vērtīgiem padomiem par primāro aprūpi.

Lai darbs ritētu raitāk, paldies jāsaka arī maniem četriem lieliskajiem palīgiem – Sandim Kovaļovam, Emīlijai Reimanei, Loretai Miļunai, Laumai Vasiļevskai.

Esmu pateicīga arī Dzintrai Dzirniecei, kura organizēja un vadīja CRO POCT lietošanu ārstu praksēs. Paldies Mediq par iespēju izmantot CRO POCT iekārtas pētījuma laikā, kā arī Rīgas Stradiņa universitātei par finansiālo atbalstu pētījuma tapšanā.

Sirsnīgs paldies manai ģimenei, īpaši vīram Arvīdam un bērniem par sapratni un iedrošinājumu turpināt. Īpašs paldies vecākiem un vecvecākiem – katrs mans mirklis pētījumam nebūtu iespējams bez jūsu visu atbalsta!

Pielikumi

PROFESIONĀLĀS PILNVEIDES SEMINĀRS

**Klīniskie algoritmi : bērns ar drudzi, bērns ar akūtām elpceļu infekcijām
Racionāla antibakteriālās terapijas izvēle bērnam ar akūtām infekcijām.**

**2019. gada 12. novembris
RSU Dzirciema iela 16, 2. auditorija**

Programma

- | | |
|-------------|---|
| 13:00–14:00 | <p>“Akūtu augšējo un apakšējo elpceļu saslimšanu diagnostika un ārstēšana bērniem”</p> <p>Ineta Grantiņa, BKUS, Pulmonoloģijas un alergoloģijas profila virsārste, bērnu pulmonologs – alergologs</p> |
| 14:00–15:00 | <p>“Bērnu ar drudzi izvērtēšana un vadība ģimenes ārsta praksē. Ieildzis drudzis, nezināmas cilmes drudzis un drudzis bez lokālām pazīmēm – rīcība ambulatorā etapā”</p> <p>Klīniskie gadījumi – kā atpazīt smagas infekcijas bērniem. Klīnisko gadījumu prezentācija ar analīzes komponenti.</p> <p>Jana Pavāre, BKUS Bērnu slimību klīnika, RSU Pediatrijas katedra</p> |
| 15:00–16:00 | <p>“Racionāla antibakteriālā terapija”</p> <p>Uga Dumpis, PSKUS, LU, infektologs, profesors</p> |
| 16:00–14:20 | <p>Pētījums “Antibakteriālās terapijas izrakstīšanas paradumi bērniem ar infekcijām primārā aprūpē un multifaktoriālas intervences ietekme uz antibakteriālās terapijas nozīmēšanu” - pētījuma mērķi un protokols.</p> <p>Zane Līkopa, BKUS pediatre</p> |
| 16:20–16:40 | <p>Kā ātri diagnosticēt iespējamu bakteriālu izcelsmes infekciju ģimenes ārsta praksē?</p> <p>Dzintra Dzirniece</p> |

Pētījuma anketa

“Antibakteriālās terapijas izrakstīšanas paradumi bērniem ar infekcijām primārā aprūpē un multifaktoriālas intervences ietekme uz antibakteriālās terapijas nozīmēšanu”				
Pacienta dati				
1.	Pediatra numurs			
2.	Apskates datums, plkst.			
3.	Pacienta numurs			
4.	Pacienta vecums	mēneši		gadi
5.	Dzimums	meitene	1	zēns
6.	Bērna svars	kg		
7.	Slimošanas diena ar pašreizējām sūdzībām			
8.	Hroniskas blakusslimšanas? (reimatoloģiskas, kardioloģiskas, respiratoras, imūndeficīts, cukura diabēts u. c.)	Ir		1
		Precizēt:		
		Nav		2
9.	Vai šobrīd lieto kādus medikamentus hroniskas slimības ārstēšanai?	Jā		1
		Precizēt:		
		Nē		2
10.	Vai veikta vakcinācija pēc LV vakcinācijas kalendāra?	Vakcinācija veikta pilnībā		1
		Veikta daļēja vakcinācija		2
		Vakcinācija nav vispār veikta		3
11.	Vai veikta šajā sezonā vakcinācija pret gripu?	Jā		1
		Nē		2

Diagnoze (klīniski)					
12.	Diagnoze	12.1	ORL/acis	Serozs vidusauss iekaisums/tubotīts	1
				Akūts strutains vidusauss iekaisums vai bungplēvītes perforācija	2
				Recidivējošs otīts < 1 mēnesis	3
				Akūts faringīts	4
				Recidivējošs faringīts < 1 mēnesis	5
				Tonsilīts	6
				Rinīts	7
				Sinusīts	8
				Stomatīts	9
				Konjunktivīts	10
				Limfadenīts	11
				Cita	12
		12.2	Elpceļi	Akūts laringīts	1
				Akūts bronhīts	2
				Akūts bronhīts ar sēkšanu/bronhiālās astmas paasinājums	3
				Akūts bronhiolīts	4
				ARS (akūta respiratora vīrusa saslimšana) ar neprecizētu lokalizāciju	5
				Gripas infekcija	6
				Akūts pneimonija	7
				Atipiska pneimonija	8
				Cita	9
		12.3	Gremošanas trakts	Akūts gastroenterokolīts	1
				Neprecizētas sāpes vēderā	2
				Cita	3
		12.4	Urīnceļi	Akūts cistīts (meitenēm) – nekomplīcēta urīnceļu infekcija (UCI)	1
				Komplīcēta UCI (iedzimtas urīnceļu patoloģijas, UCI zēniem, augšējo urīnceļu infekcijas)	2
				Cita	3
		12.5	Ādas/zemādas infekcijas, precizēt		1
		12.6	Kaulu/locītavu infekcijas, precizēt		1

Veiktie izmeklējumi diagnozes precizēšanai						
13.	Izmeklējumi	13.1	Nav veikti	Nav iespēja veikt	1	
				Nav nepieciešami	2	
			Ir veikti (atzīmēt, kuri):			
		13.2	CRO (C reaktīvais olbaltums) eksprestests	Veikts	CRO vērtība (mg/dL):	
		13.3	Streptokoka A eksprestests	Veikts	Pozitīvs	1
					Negatīvs	2
		13.4	Gripas eksprestests	Veikts	Pozitīvs	1
					Negatīvs	2
		12.5	RSV (respiratori sincitiālais vīruss) eksprestests	Veikts	Pozitīvs	1
					Negatīvs	2
		13.6	Urīna teststrēmeles	Norma	1	
				Ir iekaisuma pazīmes	2	
				Precizēt, ja ir izmaiņas:		
				Leikocīti		
				Nitrīti		
		Olbaltums				
13.7	Urīna analīze (pieejami rezultāti vizītes laikā)	Norma	1			
		Ir iekaisuma pazīmes	2			
		Precizēt, ja ir izmaiņas:				
		Leikocīti (redzes laukā)				
		Nitrīti				
		Baktērijas				
13.8	Pilna asins aina (pieejami rezultāti vizītes laikā)	Leikocītu skaits*10 ³				
13.9	CRO venozās asinīs (pieejami rezultāti vizītes laikā)	Vērtība (mg/dL):				
13.10	RTG plaušām	Norma	1			
		Bronhu drenāžas traucējumi	2			
		Pneimoniya	3			
13.11	Citi izmeklējumi					
		13.12	Nosūta uz papildus analīzēm pēc vizītes, lai lemtu par antibakteriālās terapijas nozīmēšanu	Precizēt kādām:		

Antibakteriālā terapija					
14.	Antibakteriālā terapija (sistēmiska)	14.1	Vai pēc pirmreizējas apskates nozīmēta antibakteriālā terapija	Jā	1
				Nē	2
				Nav nozīmēta, bet izsniegta recepte, lai terapiju uzsāktu, ja ir negatīva dinamika	3
				Nav nozīmēta, bet pacients nosūtīts papildus izmeklējumu veikšanai, pēc kuriem tiks lemts par antibakteriālās terapijas uzsākšanu	4
				Antibakteriālā terapija nozīmēta sociālu indikāciju dēļ	5
		14.2	Antibakteriālais līdzeklis		
		14.3	Reizes deva	mg	
		14.4	Reizes dienā		
		14.5	Paredzētais ilgums (dienas)		
		14.6	Administrēšanas veids	Perorāli	1
				Intramuskulāri	2
				Intravenozi	3
15.	Turpmākā taktika	Turpina ambulatoru terapiju			1
		Nosūta uz stacionāru			2

Ētikas komitejas lēmums

Versiāns Nr. 1-9(3)
APSTIPRINĀTA
ar Rīgas Stradiņa universitātes rektora
2018. gada 26. septembra rīkojuma Nr. 5-1/234/2018

**Rīgas Stradiņa universitātes
Pētījumu ētikas komitejas
LĒMUMS
Rīgā**

30.05.2019. **Nr.6-3/5/ 21**

Komitejas sastāvs	Kvalifikācija	Nodarbošanās
1. Profesors Olafs Brūvers	Dr.theo.	teologs
2. Asoc.prof. Santa Purviņa	Dr.med.	farmakologs
3. Asoc.prof. Voldemārs Arnis	Dr.biol.	rehabilitologs
4. Professore Regīna Kleina	Dr.med.	patalogs
5. Profesors Guntars Pupelis	Dr.med.	ķirurgs
6. Asoc.prof. Viesturs Liguts	Dr.med.	toksikologs
7. Docente Iveta Jankovska	Dr.med.	ortodonts
8. Docents Kristaps Circenis	Dr.med.	docētājs
9. Lektore Ilvija Razgale	Mg.soc.d.	docētājs

Pieteikuma iesniedzējs/i: Zane Līkopa, 4. studiju gada rezidente
Tālākizglīmbas fakultāte

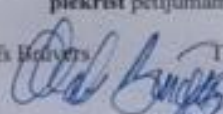
Pētījuma / pētnieciskā darba nosaukums: "Antibakteriālās terapijas nozīmēšanas paradumi bērniem ar infekcijām primārā aprūpē un multifaktoriālās intervences (jaunas zināšanas, point of care testi) ietekme uz paradumu maiņu"

Iesniegšanas datums: 29.05.2019.

Pētījuma protokols: Izskatot augstāk minētā pētījuma pieteikuma materiālus (protokolu) ir redzams, ka pētījuma mērķis tiek sasniegts veicot pētījumu/testu ar dalībniekiem – 80 ģimenes ārstiem, par antibakteriālo līdzekļu izrakstīšanas paradumiem bērniem, izvērtējot intervenci, jaunu zināšanu apguvi; iegūto datu apstrādi un analīzi, kā arī izsakot priekšlikumus. Personu (dalībnieku) informēta brīvprātīga piedalīšanās, personu iegūto datu apstrāde, to pielietošana, glabāšana, aizsardzība un konfidencialitāte ir nodrošināta. Līdz ar to pieteikums atbilst pētījuma ētikas prasībām.

Komitejas lēmums: **piekrist pētījumam**

Komitejas priekšsēdētājs Olafs Brūvers Tituls: Dr. med., prof.

Paraksts 



I.Bērziņa
67061596

Ar atlikto recepšu izrakstīšanu saistītie pacientu un ģimenes ārstu faktori

	Vienfaktora jaukto efektu loģistiskās regresijas modeļa rezultāts			Daudzfaktoru jaukto efektu loģistiskās regresijas modeļa rezultāts		
Neatkarīgās pazīmes	OR	95 % TI	p	aOR*	95 % TI	p
Ar pacientu saistītie faktori						
Vecums (gados)						
15–17	0,95	0,45–1,99	0,887	1,04	0,47–2,31	0,917
10–14	0,99	0,56–1,76	0,43	0,99	0,54–1,82	0,982
5–9	1,00	0,67–1,50	0,68	0,96	0,63–1,48	0,868
0–4	1		1	1		
Dzimums						
Meitene	0,76	0,54–1,08	0,128	0,85	0,59–1,23	0,379
Zēns	1					
Simptomu ilgums						
5	1,82	0,58–5,69	0,30	1,62	0,48–5,44	0,435
4	2,16	0,74–6,31	0,16	1,96	0,64–5,99	0,240
3	1,95	0,67–5,62	0,218	1,82	0,60–5,49	0,290
2	1,62	0,56–4,71	0,372	1,35	0,44–4,07	0,599
1	1			1		
Infekcijas lokalizācija						
Ādas, mīksto audu infekcijas, kaulu un locītavu	1,31	0,32–5,43	0,71	0,79	0,14–4,40	0,792
Urīnceļu infekcijas	0,18	0,04–0,79	0,023	0,20	0,04–0,94	0,041
Gastrointestinālās infekcijas	0,65	0,07–6,04	0,702	0,65	0,07–6,21	0,706
Apakšējie elpceļi	0,96	0,65–1,42	0,845	0,85	0,56–1,31	0,467
Augšējie elpceļi	1			1		
Blakusslimības						
Ir	0,99	0,52–1,89	0,982	1,09	0,55–2,16	0,801
Nav	1					
Vakcinācija						
Nav vai ir daļēja	1,03	0,47–2,24	0,942	1,01	0,45–2,26	0,982
Pilna	1			1		

	Vienfaktora jaukto efektu loģistiskās regresijas modeļa rezultāts			Daudzfaktoru jaukto efektu loģistiskās regresijas modeļa rezultāts		
Neatkarīgās pazīmes	OR	95 % TI	p	aOR*	95 % TI	p
Ar ģimenes ārstu saistītie faktori						
Vecums (gados)						
61+	2,29	0,79–6,63	0,126	1,93	0,57–6,50	0,290
51–60	1,75	0,62–4,92	0,287	1,87	0,58–6,04	0,295
41–50	1,83	0,60–5,53	0,287	1,83	0,50–6,66	0,361
30–40	1			1		
Dzimums						
Sieviete	5,04	0,28–90,12	0,271	2,46	0,11–52,79	0,566
Vīrietis	1			1		
Darba pieredze (gadi)						
21+	1,90	0,57–6,31	0,296	2,52	0,65–9,71	0,179
11–20	1,22	0,28–5,31	0,791	1,76	0,34–9,16	0,500
6–10	1,25	0,20–9,81	0,831	2,27	0,25–21,07	0,470
<5	1			1		
Prakses lokalizācija						
Lauku teritorija	0,48	0,23–1,04	0,064	0,41	0,16–1,07	0,068
Reģionālā pilsēta	0,71	0,30–1,66	0,425	0,65	0,25–1,70	0,378
Rīga	1			1		
Bērnu vecuma pacienti praksē						
< 500	1,63	0,50–5,32	0,421	0,99	0,25–3,93	0,990
501–1000	1,54	0,75–3,15	0,24	1,50	0,65–3,47	0,338
1001+	1			1		
Laboratorisko izmeklējumu rezultātu saņemšanas laiks						
2 vai vairāk darba dienas	1,58	0,12–21,50	0,73	2,78	0,17–46,24	0,476
Nākamā darba diena	0,75	0,37–1,49	0,405	1,00	0,46–2,20	0,995
Darba dienas laikā	1			1		
Analizējamā grupa						
Kombinētās intervences	1,40	0,84–2,35	0,202	1,34	0,77–2,32	0,303
Izglītojošās intervences	1,22	1,61–2,43	0,578	1,25	0,58–2,67	0,569
Kontroles	1			1		

**Ar plaša darbības spektra antibakteriālo līdzekļu ordinēšanu saistītie
pacientu un ģimenes ārstu faktori**

	Vienfaktora jaukto efektu logistiskās regresijas modeļa rezultāts			Daudzfaktoru jaukto efektu logistiskās regresijas modeļa rezultāts		
Neatkarīgās pazīmes	OR	95 % TI	p	aOR*	95 % TI	p
Ar pacientu saistītie faktori						
Vecums (gados)						
15–17	2,34	1,27–4,34	0,007	2,77	1,42–5,39	0,003
10–14	1,95	1,20–3,18	0,007	1,88	1,11–3,19	0,020
5–9	1,53	1,09–2,16	0,015	1,52	1,05–2,19	0,025
0–4	1			1		
Dzimums						
Meitene	0,89	0,67–1,20	0,458	1,00	0,73–1,38	0,999
Zēns	1			1		
Simptomu ilgums						
5	1,15	0,47–2,81	0,753	0,60	0,23–1,57	0,302
4	1,04	0,45–2,41	0,929	0,75	0,31–1,80	0,514
3	1,28	0,57–2,91	0,552	0,89	0,38–2,11	0,798
2	1,07	0,47–2,44	0,860	0,87	0,37–2,06	0,758
1	1			1		
Infekcijas lokalizācija						
Ādas, mīksto audu, kaulu un locītavu	3,75	1,10–12,82	0,035	3,64	1,02–13,04	0,047
Urīnceļu	0,83	0,37–1,83	0,638	0,96	0,41–2,22	0,916
Gastrointestinālās infekcijas	4,32	0,69–26,83	0,117	3,22	0,52–19,87	0,209
Apakšējie elpceļi	1,66	1,19–2,31	0,003	1,91	1,33–2,75	< 0,001
Augšējie elpceļi	1			1		
Blakusslimības						
Ir	1,29	0,77–2,16		1,2	0,70–2,09	0,507
Nav	1			1		
Vakcinācija						
Nav vai ir daļēja	0,84	0,43–1,64	0,612	0,97	0,48–1,97	0,935
Pilna	1			1		
Ar ģimenes ārstu saistītie faktori						
Vecums (gados)						
61+	1,69	0,72–3,96	0,226	2,25	0,88–5,73	0,090
51–60	1,17	0,51–2,66	0,712	1,36	0,56–3,33	0,498
41–50	1,49	0,62–3,58	0,375	1,71	0,64–4,55	0,282
30–40	1			1		
Dzimums						
Sieviete	0,65	0,10–4,11	0,647	0,35	0,05–2,49	0,293
Vīrietis	1			1		

	Vienfaktora jaukto efektu loģistiskās regresijas modeļa rezultāts			Daudzfaktoru jaukto efektu loģistiskās regresijas modeļa rezultāts		
Neatkarīgās pazīmes	OR	95 % TI	p	aOR*	95 % TI	p
Ar ģimenes ārstu saistītie faktori						
Vecums (gados)						
61+	1,69	0,72–3,96	0,226	2,25	0,88–5,73	0,090
51–60	1,17	0,51–2,66	0,712	1,36	0,56–3,33	0,498
41–50	1,49	0,62–3,58	0,375	1,71	0,64–4,55	0,282
30–40	1			1		
Dzimums						
Sieviete	0,65	0,10–4,11	0,647	0,35	0,05–2,49	0,293
Vīrietis	1			1		
Darba pieredze (gadi)						
21+	2,64	0,99–7,00	0,052	2,96	1,02–8,59	0,046
11–20	2,35	0,73–7,61	0,153	2,04	0,57–7,29	0,274
6–10	2,82	0,56–14,12	0,208	2,17	0,38–12,49	0,384
<5	1			1		
Prakses lokalizācija						
Lauku teritorija	0,61	0,33–1,12	0,108	0,42	0,20–0,87	0,021
Reģionālā pilsēta	1,65	0,84–3,23	0,144	1,26	0,60–2,67	0,540
Rīga	1			1		
Bērnu vecuma pacienti praksē						
<500	1,23	0,47–3,21	0,668	0,89	0,31–2,55	0,829
501–1000	0,72	0,40–1,30	0,274	0,61	0,32–1,16	0,132
1001+	1			1		
Laboratorisko izmeklējumu rezultātu saņemšanas laiks						
2 vai vairāk darba dienas	0,86	0,09–8,02	0,894	1,43	0,15–13,55	0,755
Nākamā darba diena	0,70	0,40–1,22	0,204	0,86	0,48–1,56	0,618
Darba dienas laikā	1			1		
Analizējamā grupa						
Kombinētās intervences	1,14	0,76–1,73	0,525	1,01	0,65–1,58	0,955
Izglītojošās intervences	0,86	0,48–1,53	0,603	0,83	0,44–1,57	0,567
Kontroles	1			1		

**Statistiski nozīmīgi atšķirīgo diagnostisko paradumu analīze
starp pētījuma grupām**

	Kombinētās intervences grupa	Izglītojošās grupa	Kontroles grupa
Nav nepieciešami izmeklējumi vs. nav iespējas veikt izmeklējumus			
Kombinētās intervences grupa	N/A	0,02	< 0,001
Izglītojošās intervences grupa	N/A	N/A	0,07
Kontroles grupa	N/A	N/A	N/A
Nav iespējas veikt izmeklējumus vs. ir veikti izmeklējumi			
Kombinētās intervences grupa	N/A	< 0,001	< 0,001
Izglītojošās intervences grupa	N/A	N/A	0,95
Kontroles grupa	N/A	N/A	N/A
Nav nepieciešami izmeklējumi vs. ir veikti izmeklējumi			
Kombinētās intervences grupa	N/A	< 0,001	< 0,001
Izglītojošās intervences grupa	N/A	N/A	0,01
Kontroles grupa	N/A	N/A	N/A