

LATVIJAS UNIVERSITĀTE



ELĪNA DIMIŅA

**Antibakteriālo līdzekļu patēriņš un tā izmaiņas Latvijas
slimnīcās**

PROMOCIJAS DARBS

Doktora grāda iegūšanai Medicīna nozarē
Apakšnozare: Sabiedrības veselība

Rīga, 2013

Latvijas Universitāte
Medicīnas fakultāte

Elīna Dimiņa

**Antibakteriālo līdzekļu patēriņš un tā izmaiņas Latvijas
slimnīcās**

Promocijas darbs

Doktora grāda iegūšanai medicīnas nozarē
Apakšnozare: Sabiedrības veselības apakšnozare

Rīga, 2013

Promocijas darbs izstrādāts Latvijas Universitātes
Medicīnas fakultātē
laika posmā no **2006. gada līdz 2013. gadam**



IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ

Šis darbs izstrādāts ar Eiropas Sociālā fonda atbalstu projektā «**Atbalsts doktora studijām Latvijas Universitātē - 2**»

Darbs sastāv no 10 nodaļām un trīs pielikumiem.

Darba forma: disertācija **Medicīnas nozarē, Sabiedrības veselības apakšnozarē**

Darba zinātniskais vadītājs: **asociētais profesors Uga Dumpis**

Darba recenzenti:

- 1) *Prof. Aija Žilēvica, LU Medicīnas fakultāte*
- 2) *Prof. Ģirts Briģis, RSU Sabiedrības veselības fakultāte*
- 3) *Prof. Rolanda Valenteliene, Lietuvas Higiēnas institūts*

Promocijas darba aizstāvēšana notiks **2013. gada 27. jūnijā**

Latvijas Universitātes medicīnas, farmācijas un bioloģijas nozares promocijas padomes atklātā sēdē

Ar promocijas darbu un tā kopsavilkumu var iepazīties Latvijas Universitātes Bibliotēkā Rīgā, Kalpaka bulvārī 4.

LU medicīnas, farmācijas un bioloģijas zinātņu nozares promocijas

padomes priekšsēdētājs _____ / *Valdis Pīrāgs* /

promocijas padomes sekretāre _____ / *Kristīne Saleniece* /

© Latvijas Universitāte, 2013

© *Elīna Dimiņa*, 2013

Anotācija

Antimikrobās rezistences (AMR) izplatība ir atzīta par nopietnu sabiedrības veselības draudu. Galvenās aktivitātes, kuru mērķis ir ierobežot AMR izplatību, ir saprātīga antibakteriālā (AB) terapija un infekciju kontroles pasākumi. Latvijā ir liels antibakteriālo līdzekļu patēriņš slimnīcās. Tāpēc Latvijas slimnīcās veikti AB patēriņa prevalences pētījumi. Darbā detalizētāk aplūkots AB patēriņš, tā saistība ar AMR rādītājiem Paula Stradiņa klīniskajā universitātes slimnīcā (PSKUS).

Pētījumos iegūtie rezultāti liecina, ka AB saņemamo pacientu prevalence Latvijas slimnīcās ir no 26,8% līdz 38,3%, kas pārsniedz vidējo rādītāju citās ES dalībvalstīs. 3,1-3,9 % pacientu nozīmēti AB, lai ārstētu ar veselības aprūpi saistītu infekciju (VASI), bet biežāk kā citur ES, tiek ārstētas ārpus slimnīcas iegūtas infekcijas. Slimnīcās pieaudzis plaša spektra AB patēriņš un novēroti ļoti atšķirīgi AB lietošanas paradumi.

PSKUS AB visvairāk lietoti ķirurģiska profila nodaļās, un vairāk kā pusē gadījumu AB ķirurģiskai profilaksei nozīmēti ilgāk kā vienu dienu. Tomēr, pateicoties saprātīgas terapijas veicināšanai PSKUS, ir vērojamas pozitīvas tendences – augsta riska AB patēriņa pieauguma tendence samazinājusies, un ceftriaksona īpatsvars kopējā AB struktūrā ir mazāks nekā citās Latvijas slimnīcās.

Prevalences pētījumi un patēriņa uzraudzības sistēmas ir nozīmīgi instrumenti AB lietošanas raksturošanai slimnīcās. Prevalences pētījumi var tikt izmantoti slimnīcās bez patēriņa uzraudzības sistēmas, kā arī slimnīcu augsta riska nodaļās un intervenču izvērtēšanai.

Summary

The antimicrobial resistance (AMR) is recognized as a serious threat to public health. Rational antibacterial (AB) therapy and infection control are the main activities to limit the spread of AMR. There is a high consumption of AB in the hospitals in Latvia. Therefore, prevalence surveys concerning AB use have been carried out in Latvian hospitals. The use of AB and AMR indicators were analysed in greater detail at Pauls Stradins Clinical University Hospital (PSKUS).

The results show that prevalence of patients on AB in Latvian hospitals is from 26.8% to 38.3% and it exceeds mean prevalence in EU member states. 3.1%-3.9% of patients have been administered AB to treat healthcare-associated infections (HCAI) and more often than elsewhere are being treated for community acquired infection. The use of a broad spectrum AB in hospitals has grown and very different patterns of AB use have been observed.

In PSKUS most of AB have been used in surgical departments and more than half of AB prescribed for surgical prophylaxis have been continued for more than one day. However, due to activities to promote prudent use of AB in PSKUS, positive trends have been observed - the increase in use of high risk AB has stopped and proportion of ceftriaxone is smaller than in other Latvian hospitals.

Prevalence surveys and AB consumption surveillance systems are an important tool for hospitals to describe AB use. Prevalence surveys can be used in hospitals without drug use monitoring systems, in high risk departments and for evaluation of interventions.

Saturs

1. SAĪSINĀJUMI.....	8
2. IEVADS.....	10
3. LITERATŪRAS APSKATS.....	12
3.1. AMR izplatība un drauds sabiedrības veselībai	12
3.2. Starptautiskās aktivitātes AMR apkarošanai.....	19
3.3. Nacionālā līmeņa aktivitātes AMR apkarošanai	21
3.4. Inovāciju loma AMR kontrolē	26
3.5. Uzraudzības loma AMR kontrolē	28
3.6. Latvijas situācija, balstoties uz EARS-Net un ESAC-Net rezultātiem	35
3.7. AMR izplatību ietekmējošie faktori un slimnīcas loma tajā.....	36
3.8. AB patēriņa uzraudzība un pētniecība slimnīcās	39
3.9. AB patēriņa un laboratoriskās informācijas saistīšana.....	48
3.10. Saprātīgas antibakteriālās terapijas ieviešanas iespējas ārstniecības iestādēs.....	49
3.11. Biežākās AB lietošanas kļūdas slimnīcās	54
4. MATERIĀLI UN METODES.....	60
4.1. AB lietošanas un ar veselības aprūpi saistīto infekciju prevalences pētījumi Latvijā ..	61
4.2. AB patēriņš un rezistence Paula Stradiņa klīniskajā universitātes slimnīcā.....	62
4.3. Antibakteriālo līdzekļu patēriņa saistība ar rezistences izplatību	66
5. REZULTĀTI	67
5.1. AB patēriņa analīze Latvijas slimnīcās, izmantojot ikgadējus prevalences pētījumus.	67
5.2. AB patēriņa un rezistences uzraudzība PSKUS.....	80
5.3. AB patēriņš un AMR rādītāji PSKUS.....	101
6. DISKUSIJA.....	110
6.1. AB patēriņš Latvijā	110
6.2. AB patēriņa analīze Latvijas slimnīcās izmantojot ikgadējus prevalences pētījumus	113
6.3. AB lietošanas paradumi un AMR izplatība PSKUS	122
6.4. Secinājumi un ieteikumi.....	130

7. IZMANTOTĀS LITERATŪRAS SARAKSTS.....	131
8. AR PROMOCIJAS DARBU SAISTĪTU PUBLIKĀCIJU SARAKSTS.....	144
9. ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU	144
10. DARBĀ IZMANTOTIE ATTĒLI	146
11. PATEICĪBAS.....	149

1.pielikums. AB lietošanas un ar veselības aprūpi saistīto infekciju prevalences pētījumu (2004.-2010.gads) forma.

2.pielikums. Prognostiskais AB patēriņš PSKUS.

3.pielikums. Antibakteriālo līdzekļu patēriņa analīze PSKUS dažāda profila nodaļās

1. SAĪSINĀJUMI

AB – antibakteriāls līdzeklis

ADM – uzņemto pacientu skaits

AMR – antimikrobā rezistence

AMRS - antimikrobās rezistences selekcijas spiediens

APP – antibakteriālo līdzekļu lietošanas pārraudzības programma

ARAB – augsta riska antibakteriāli līdzekļi

ATC - anatomiski terapeitiskā vielu klasifikācija

CDC - ASV Slimību kontroles centrs

DDD – PVO noteiktā dienas definētā deva

DDD/100 ADM – dienas definētas devas uz 100 uzņemtajiem pacientiem

DDD/100 GD – dienas definētās devas uz 100 gultdienām

DID - DDD uz 1000 iedzīvotājiem dienā

EARSS, EARS-Net – Eiropas Antimikrobās rezistences uzraudzības tīkls

ECDC – Eiropas Slimību kontroles un profilakses centrs

ECDC PPS – 2011.un 2012. gadā Eiropas Savienības dalībvalstīs veikts ar veselības aprūpi saistītu infekciju un antibakteriālo līdzekļu lietošanas punkta prevalences pētījums

ES – Eiropas Savienība

ESAC, ESAC-Net – Eiropas Antibakteriālo līdzekļu patēriņa uzraudzības tīkls

ESAC-PPS - ESAC - organizēti antibakteriālo līdzekļu patēriņa prevalences pētījumi

ESBL – Paplašināta spektra beta-laktamāze

GD – gultdienas

KRACAB – rezistents pret karbapenēmiem *Acinetobacter baumannii*

LV PPS – Latvijas antibiotiku lietošanas un ar veselības aprūpi saistītu infekciju prevalences pētījums

MRSA – rezistents pret meticilīnu *Staphylococcus aureus*

PSKUS – Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca

PPS – punkta prevalences pētījumi

PRSP – pret penicilīnu rezistents *Streptococcus pneumoniae*

PVO – Pasaules Veselības organizācija

RDD – rekomendētā dienas deva

SPKC – Slimību kontroles un profilakses centrs

STRAMA - Zviedrijas stratēģiskā programma racionālai antimikrobo vielu lietošanai un rezistences uzraudzībai

SSI – operācijas lauka infekcija

TI – ticamības intervāls

UTI – urīnceļu infekcija

VASI – ar veselības aprūpi saistītas infekcijas

VEC – Veselības ekonomikas centrs

VISA/VRSA – pret vankomicīnu daļēji jutīgs/rezistents *S.aureus*

VRE – pret vankomicīnu rezistents enterokoks

2. IEVADS

Pēdējo 100 gadu laikā veselības aprūpē ir parādījušies neskaitāmi farmaceitiskie līdzekļi, kuri paredzēti dažādu slimību ārstēšanai. Līdz ar medikamentu skaita pieaugumu, medicīnas nozare saskārusies ar jauniem izaicinājumiem un pārbaudījumiem, kas saistīti ar dažāda veida nevēlamiem notikumiem, kurus izraisa medikamenti. Daži no šiem notikumiem uzskatāmi pat par nozīmīgu sabiedrības veselības apdraudējumu. Tieši tādēļ medikamentu ražošanu, apriti un lietošanu regulējošie normatīvie akti ir attīstījušies paralēli nozīmīgām zāļu blakusparādībām. Pēdējie gadu desmiti ir uzskatāmi arī par farmakoepidemioloģijas ziedu laiku. Farmakoepidemioloģiju var definēt kā pētniecību par medikamentu lietošanu, to efektivitāti un blakusparādībām lielās cilvēku populācijās ar mērķi veicināt racionālu un izmaksu efektīvu medikamentu lietošanu, tādējādi uzlabojot ārstēšanas iznākumus.* Šī disciplīna galveno uzsvāru liek uz riska/ieguvuma izvērtēšanu, bet ietver arī medikamentu patēriņa mērījumus, jo ne visas medikamentu lietošanas blakusparādības ir novērojamas indivīda līmenī. Antibakteriālo līdzekļu (AB) patēriņš un antimikrobās rezistences (AMR) attīstība ir visspilgtākais piemērs, kur ar farmakoepidemioloģiskām metodēm tiek meklēti risinājumi sabiedrības veselības problēmām. (Strom, 2005; WHO, 2003; WHO, 2012)

Neskatoties uz farmakoepidemioloģisko pētījumu popularitāti, iegūtā informācija nevar sniegt atbildes uz visiem jautājumiem. Arvien biežāk mūsdienu medicīnā runā par personalizētas medicīnas principu ievērošanu klīniskajā praksē. Lai gan šīs pieejas tiek pretnostatītas, tās nevis izslēdz, bet papildina viena otru. Arī personalizētai pieejai medicīnā ir nepieciešamība pēc nopietniem klīniskajiem pētījumiem, bet tā aicina izmantot modernās diagnostikas metodes, genomiskos un molekulāros izmeklējumus, lai nozīmētu katram pacientam vispiemērotāko ārstēšanu. Šīs metodes ir neaizstājamas AMR un citu sabiedrības veselības problēmu risināšanā. Klīniskās farmakoloģijas metožu mērķis ir optimizēt medikamentu lietošanu to individualizējot jeb padarot atbilstošu katra indivīda vajadzībām. Piemēram, ārstējošais ārsts pieņem lēmumu par gentamicīna nozīmēšanu terapijai tikai pēc nieru funkcionālo rādītāju izvērtēšanas un izanalizējot pieejamo informāciju par pacientu, mikrobioloģiskās izmeklēšanas rezultātiem un antibakteriālās jutības rādītājiem. Tomēr, izmantojot klīniskās farmakoloģijas metodes, mēs nevaram atbildēt uz jautājumu, kā

* the study of the use and effects/side-effects of drugs in large numbers of people with the purpose of supporting the rational and cost-effective use of drugs in the population thereby improving health outcomes

samazināt antimikrobās rezistences attīstību. (Strom, 2005; Gould & van der Meer, 2011) Tieši tāpēc antimikrobās rezistences jautājums jāaplūko no multidisciplināra skatpunkta – klīniskās farmakoloģijas, klasiskās epidemioloģijas, farmakoepidemioloģijas, klīniskās medicīnas, mikrobioloģijas un sabiedrības veselības kopīga redzes viedokļa. Darbā aprakstītas galvenās pieejas AB patēriņa raksturošanai un saistības meklēšanai ar antimikrobo rezistenci, galveno uzmanību pievēršot AB lietošanai Latvijas slimnīcās.

Darba mērķis

Izmantojot atkārtotus prevalences pētījumus, noskaidrot AB lietošanas paradumus un tendences Latvijas slimnīcās un raksturot AB patēriņu un tā saistību ar AMR daudzprofilu slimnīcā.

Darba uzdevumi

1. Raksturot un salīdzināt AB lietošanas prevalenci un spektru, Latvijas un citu Eiropas Savienības valstu slimnīcās.
2. Identificēt būtiskākos neracionālas AB terapijas veidus Latvijas slimnīcās.
3. Identificēt būtiskākās AB patēriņa izmaiņas Latvijas slimnīcās (2003.-2011.gads).
4. Izvērtēt AB patēriņa pētījumu metožu piemērotību AB lietošanas raksturošanai Latvijas slimnīcā.
5. Raksturot AB lietošanu Paula Stradiņa klīniskajā universitātes slimnīcā izmantojot LV PPS metodoloģiju (2003.-2011.gads) un AB patēriņa analīzi (1997.-2011.gads).
6. Pierādīt saistību starp izmaiņām noteiktu AB lietošanā un antimikrobās rezistences rādītājiem Paula Stradiņa klīniskajā universitātes slimnīcā.

Aizstāvēšanai izvirzītās tēzes

1. Latvijas slimnīcās lietoto AB apjoms ir lielāks nekā citās Eiropas Savienības valstu slimnīcās.
2. Latvijas slimnīcās lietotais AB spektrs atšķiras no citās Eiropas Savienības valstu slimnīcās lietoto AB spektra.
3. Latvijas slimnīcās pieaug augsta riska AB patēriņš, kas var veicināt antimikrobās rezistences attīstību.
4. AB ķirurģiskai profilaksei, tiek nozīmēti ilgāk nekā to nosaka starptautiskas vadlīnijas.
5. Prevalences pētījumu metodoloģija ļauj precīzi raksturot AB lietošanas paradumus slimnīcā.
6. Pastāv saistība starp noteiktu AB patēriņu un antimikrobo rezistenci.

Promocijas darba apjoms un struktūra.

Promocijas darbs apkopots 10 nodaļās, uz 162 lapām. Darba pamatrezultāti atspoguļoti 56 attēlā un četrās tabulās. Darbam ir trīs pielikumi.

3. LITERATŪRAS APSKATS

3.1. AMR izplatība un drauds sabiedrības veselībai

AB lietošanas galvenais uzdevums ir bakteriālu infekciju ārstēšana, un tie ir vieni no visbiežāk lietotajiem medikamentiem. Lai gan AB atklāšana bija būtisks pavērsiens medicīnā, to ēnas puses parādījās ātri. Jau pēc dažiem gadiem tika publicēti pirmie ziņojumi par AB efektivitātes samazināšanos. Tie bija pirmie signāli, kas liecināja par antimikrobās rezistences attīstību. 21. gadsimtā ir skaidrs, ka, neskatoties uz cerībām, cīņa ar infekcijas slimībām vēl nav beigusies. (Phillips, 2005; WHO, 2012)

AB ēras sākums datējams ar aizvadītā gadsimta vidu, kad pirmā antibiotika – penicilīns tika izstrādāts un ieviests klīniskajā praksē. Neskatoties uz penicilīna lielajiem panākumiem noteiktu infekciju ārstēšanā, tas neatrisināja visas problēmas, kas saistītas ar infekcijām un zināmā mērā pievīla zinātnieku cerības. Jau profesors sers Aleksandrs Flemings, rakstot ievadu grāmatai par penicilīniem, skaidri norādīja, ka tie jālieto tikai, lai ārstētu pret penicilīniem jutīgu mikroorganismu izsauktas infekcijas, norādīja uz iegūtās rezistences problēmu, uzsvēra devas, ievades veida un terapijas ilguma nozīmi, lai gan toreiz par to bija maz informācijas un pierādījumu. Viņš arī aicināja ārstus nepakļauties pacientu spiedienam izrakstīt penicilīnu nepiemērotos gadījumos, jo varēja sagaidīt, ka, izmantojot penicilīnu, mēģinās atrisināt problēmas, kurām tas nav paredzēts. Tie ir saprātīgas AB terapijas pamatprincipi arī mūsdienās. (Phillips, 2005; Tolhurst, et al., 1972)

Lai izprastu AB lietošanas un rezistences attīstības vēsturi, var aplūkot, piemēram, *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) vēsturi. Tas ir labi zināms mikroorganisms, kura izplatībai un rezistencei tiek rūpīgi sekots gadu desmitiem ilgi. Šis mikroorganisms bija viens no biežākajiem brūču infekcijas izraisītājiem un nāves iemesliem pirms AB laikā visā pasaulē. Tā bija apzināta problēma arī PSRS. Piemēram, krievu - somu kara (1939.-1940. gadam) laikā tika izmeklēti 338 karavīri ar strutainām ievainojuma brūcēm, un apkopoti biežākie izraisītāji. 47,5% gadījumos tika izdalīts hemolītiskais streptokoks, 44% stafilokoks (*S.aureus*), 28% *proteus* ģints baktērijas. Pēc 2.pasaules kara izdotajās grāmatās, ieteiktā ārstēšana bija lokāla sulfanilamīdu grupas preparātu lietošana. Hronisku procesu gadījumā ieteikta arī vakcīnterapija, stafilokoka anatoksīna lietošana un bakteriofāgi. Lai gan jau astoņus gadus bija izstrādāts penicilīna preparāts, un tā lietošana atzīta par efektīvu, pacienti ar *S.aureus* infekciju ar to ārstēti netika. Citur pasaulē penicilīns jau tika veiksmīgi lietots šo ierosinātāju izraisītu infekciju ārstēšanā. (Аристовский, 1949; Grundmann, 2006)

Pirmo reizi mikroorganismu nejutība pret penicilīnu aprakstīta 1944. gadā - jau pavisam drīz pēc pirmajiem klīniskajiem pētījumiem par penicilīna efektivitāti. Bija novērojams lēns, bet nepārtraukts rezistences pieaugums pret penicilīnu. Četrdesmito gadu otrajā pusē ASV un Lielbritānijā jau puse no *S.aureus* izolātiem bija nejutīgi. Tomēr tā nebija vienīgā ar *S.aureus* saistītā problēma. 1959. gadā tika aprakstīta endēmiska ļoti invazīva un lipīga, pret penicilīnu nejutīga *S.aureus* celma izplatīšanās. Uzliesmojums sākās Austrālijā, bet izplatījās uz citiem kontinentiem (dēvēts par 80/81). Tieši šī stafilokoka celma izplatīšanās bija saistīta ar *S.aureus* izsuktām epidēmijām ASV dzemdību nodaļās. Šo izraisītāju konstatēja pusē no uzliesmojumiem dzemdību nodaļās, to saistīja ar neskaitāmiem nāves gadījumiem, un tas izsauca ādas infekcijas arī veselības aprūpes darbiniekiem. (Grundmann, 2006)

Pēc dažiem gadiem parādījās pirmais problēmas risinājums, kas bija efektīvs tikai divus gadus. 1959. gadā Batčelors (*Batchelors*) ar kolēģiem izstrādāja meticilīnu, kas bija pirmais pussintētiskais, pret penicilināzi rezistentais penicilīns. Bet jau 1961. gadā Lielbritānijā tika novērots pret meticilīnu rezistentais *S.aureus*, kuru šobrīd mēs pazīstam kā MRSA – nozīmīgu ar veselības aprūpi saistītu infekciju izraisītāju. Tas bija tikai pusgadu pēc meticilīna parādīšanās tirgū. Ņemot vērā iepriekšējo pieredzi, parādījās bažas, ka jaunais, rezistentais *S.aureus* var strauji izplatīties – tāpat, kā tas notika ar penicilināzi producējošo *S.aureus* (80/81), un MRSA izplatība tika rūpīgi novērota. Sākotnēji tika konstatēta MRSA sporādiska izplatīšanās (piemēram, divi savstarpēji saistīti gadījumi no vienas Lielbritānijas slimnīcas). Saglabājās pārliecība, ka meticilīns ir lielisks līdzeklis stafilokoku izraisītu infekciju ārstēšanai. Dažās valstīs pret meticilīnu rezistenti *S.aureus* parādījās pat pirms meticilīna ieviešanas klīniskajā praksē (Polija, Turcija, Indija). Šādu *S.aureus* proporcija turpināja palielināties arī citās valstīs. Piemēram, 1960. gadā Lielbritānijā tikai 0,06 % no *S.aureus* bija pret meticilīnu rezistenti, bet 1964. gadā tie jau bija 0,9%. Bija novēroti arī uzliesmojumi. 1967. gadā vairākās Eiropas valstīs novēroja multirezistentu MRSA parādīšanos un izplatīšanos. Iespējams, ka tieši tas bija sākums AMR ērai. Laika posmā no 1967.-1971. gadam 15% no *S.aureus* bija rezistenti pret meticilīnu un citiem AB (penicilīns, tetraciklīns, streptomicīns, eritromicīns). Daudzi *S.aureus* piederēja fāgu tipam 83A komplekss. Tomēr, gan Dānijā, gan citās ES valstīs pēc ātras izplatīšanās, MRSA rādītāji strauji uzlabojās. To skaidroja gan ar streptomicīna un tetraciklīna lietošanas ierobežojumiem, gan mērķtiecīgiem infekciju kontroles pasākumiem. Arī lielākā laika perioda griezumā (20-30 gadu) dažādās pasaules vietās MRSA procentuālajam īpatsvaram bija tendence pieaugt. ASV 1975. gadā tikai 2% no visiem *S.aureus* bija MRSA, bet 1996. gadā jau 35%. Sešdesmitajos, septiņdesmitajos gados specifiskās vidēs novēroja ievērojami augstākus rezistences rādītājus,

piemēram, paraugos no slimnīcām Parīzes apkārtnē rezistence sastādīja pat 10%. Tas bija ievērojami vairāk kā citur Francijā. (Tolhurst, 1972; Grundmann, 2006)

Pašreizējā situācija

Arī 21.gadsimtā MRSA nav zaudējis savu aktualitāti. MRSA ir viens no indikatororganismiem, kuru izmanto, lai raksturotu AMR stāvokļa bīstamību. Arī Latvijā tiek sekots līdzī MRSA īpatsvaram visu *S.aureus* vidū. (ECDC & EARS-Net, 2011)

Latvijā 2010. gadā 13,7% no invazīvajiem *S.aureus* bija MRSA. Tā kā kopējais asins paraugu skaits nav liels, novērots plašs ticamības intervāls (95% TI: 9-20). Tas ir mazāk nekā vidēji ES (17,4%). Arī ES robežās novērojamas lielas variācijas – no 0,5% (95%TI: 0-1) Zviedrijā, līdz 52,2% Portugālē. Jāatzīmē, ka vairākās ES valstīs novērojams MRSA īpatsvara samazinājums (piemēram, Austrijā, Francijā, Īrijā), kas ir noticis, pateicoties mērķtiecīgām kampaņām, kuras vērstas gan uz saprātīgu antibakteriālo terapiju, gan pārdomātiem infekciju kontroles pasākumiem. Arī Latvijā novērojams MRSA samazinājums, tomēr to būtu pārāgri uzskatīt par stabilu. (ECDC & EARS-Net, 2011) Atbilstoši LR likumdošanai, par katru izdalīto MRSA, laboratorijas informē atbildīgo institūciju. Kopš 2012. gada 1. aprīļa, tas ir Slimību profilakses un kontroles centrs. Diemžēl oficiāla informācija par saņemtajiem ziņojumiem nav pieejama. 2007. gada četros mēnešos reģistrēts 71 gadījums. Lielākā daļa no tiem apstiprināti divās laboratorijās. Tā kā tas bija uzraudzības sākums, tad patiesais gadījumu skaits varētu būt lielāks. Kopš 2013.gada 1. februāra MRSA vairs nav obligāti ziņojams, bet dalība nacionālajā EARS-Net tīklā ir obligāta. Katrai mikrobioloģijas laboratorijai vienu reizi ceturksnī jāsniedz informācija par visiem no asinīm un likvora izdalītajiem *S.aureus* un 5 citiem nozīmīgiem patogēniem. (MK, 1999; Pujate, 2008)

Vēl lielākas variācijas vērojamas pasaules mērogā. Tomēr pieejamā ierobežotā informācija ļauj apzināt kopējo problēmas apjomu. Eiropas reģionā augstākā *S.aureus* rezistence novērota Vidusjūras reģionā. Pētījumā, kurš pēc metodoloģijas līdzīgs Eiropas slimību kontroles centra (ECDC) antimikrobās rezistences uzraudzības tīklam EARS-Net noskaidrots, ka MRSA īpatsvars Vidusjūras reģiona valstīs bija 39%. Ēģiptē, Jordānijā un Kiprā vairāk kā puse no visiem *S.aureus* bija MRSA. Arī citās pasaules valstīs vērojami augsti rezistences rādītāji. Piemēram, Malaizijas slimnīcas 2010. gadā 22% no izdalītajiem *S.aureus* bija MRSA. Arī Dienvidamerikā ir veikti pētījumi un uzraudzības tīklu apkopojumi par rezistences izplatību. Uzraudzības tīkli izveidoti pārsvarā ar farmaceitisko uzņēmumu palīdzību. Savukārt ar PVO atbalstu 2004. gada dati sistemātiski apkopoti, un MRSA īpatsvars starp slimnīcā iegūtiem patogēniem variē no 6% Kubā un 12% Hondurasā līdz 80% Čīlē. (Guzmán-Blanco, 2009; ECDC & EARS-Net, 2011; WHO, 2012; Borg, 2007)

1.tabula. MRSA īpatsvars dažādās pasaules valstīs (dažāda veida paraugi).

Valsts	MRSA %	Gads	Reference
EU	0,5-52,2%*	2011	(ECDC & EARS-Net, 2011)
Kuba	6%	2004	(Guzmán-Blanco, 2009)
Hondurasa	12%	2004	(Guzmán-Blanco, 2009)
Nikaragva	20%	2004	(Guzmán-Blanco, 2009)
Malaizija	22%	2010	(WHO, 2012)
Ekvadora	25%	2004	(Guzmán-Blanco, 2009)
Venecuēla	25%	2004	(Guzmán-Blanco, 2009)
Bolīvija	36%	2004	(Guzmán-Blanco, 2009)
Argentīna	42%	2004	(Guzmán-Blanco, 2009)
Paragvaja	44%	2004	(Guzmán-Blanco, 2009)
Kolumbija	47%	2004	(Guzmán-Blanco, 2009)
Meksika	52%	2004	(Guzmán-Blanco, 2009)
Kosta Rika	58%	2004	(Guzmán-Blanco, 2009)
Urugvaja	59%	2004	(Guzmán-Blanco, 2009)
Ēģipte	60%*	2007	(Saied, 2011)
Gvatemala	64%	2004	(Guzmán-Blanco, 2009)
Čīle	80%	2004	(Guzmán-Blanco, 2009)
Peru	80%	2004	(Guzmán-Blanco, 2009)

*Tikai asinis.

Pētījumos redzams, ka 25-30% cilvēku degunā nēsā *S.aureus*. Redzot MRSA proporciju dažādās valstīs un modelējot situāciju, var pieņemt, ka pasaulē 2-53 miljoni cilvēku degunā nēsā MRSA. *S.aureus* un *E.coli* ir bieži bakterēmijas izraisītāji. Izmantojot EARS-Net datus, secināts, ka *S.aureus* ES izsauc ik gadus vairāk kā 10 000 bakterēmijas, un vidēji 19,7% tām ir MRSA. Šis biežums no 2002. līdz 2009. gadam nav pieaudzis. Pētījumā akcentēts tieši *E.coli* rezistences pieaugums uz kombinētas rezistences pieauguma rēķina, ko var skaidrot ar multirezistentu plazmīdu izplatīšanos, kas arī satur gēnus paplašināta spektra beta laktamāžu producēšanai (ESBL). (Grundmann, 2006; Gagliotti, 2011)

Situācija citur pasaulē, ir neskaidrāka, jo pieejami tikai nelieli pētījumi, kuru rezultātus grūti salīdzināt. Piemēram, Ķīnā no *S.aureus*, kuri izdalīti pacientiem ar slimnīcā iegūtu infekciju, 89% bija MRSA, bet pacientiem ar sabiedrībā iegūtu infekciju MRSA tie bija 30%. Kuveitā MRSA īpatsvars variē no 9-24%, Japānā no 60-80%. Tā kā izmantotās metodes datu iegūšanai ir dažādas, objektīvs salīdzinājums nav iespējams. (Zhang, 2006)

Mūsdienās ir sastopami arī *S.aureus*, kuri ir nejutīgi arī pret vankomicīnu (VRSA). Tas ir *S.aureus* ar samazinātu jutību pret glikopeptīdu grupas AB. VRSA parādījās jau 1997. gadā un to saistīja ar baktērijas sienas biezuma palielināšanos. Piecus gadus vēlāk klīniski apstiprinājās tas, kas *in vitro* bija jau zināms – VRSA tika izdalīts no pacientiem, kuriem bija pret vankomicīnu rezistenta enterokoka izsaukta infekcija. *S.aureus* no enterokoka bija ieguvis rezistenci noteicošo VanA elementu. Epidemioloģiski un klīniski īpaša *S.aureus* grupa ir ārpus ārstniecības iestādēm sastopamie MRSA, kuri atšķiras no slimnīcās iegūtiem MRSA. Tos dēvē par sabiedrībā iegūtiem MRSA (CA-MRSA). Galvenā CA-MRSA atšķirība ir tā, ka tie ir nejutīgi pret β -laktām grupas AB, bet jutīgāki pret citām AB grupām. Genotips šiem mikroorganismiem ir atšķirīgs, tie satur citas meticilīna rezistences kasetes un citotoksīnu Panton-Valentine leukocidīnu (PVL). CA-MRSA galvenokārt izsauc ādas un mīksto audu infekcijas, septiskus artrītus, bakterēmijas, toksiska šoka sindromu, nekrotizējošus fascītus un pneimonijas. Parasti infekcija izplatās slēgtos un daļēji slēgtos kolektīvos, piemēram, sporta komandās, karaspēka vienībās, cietumnieku vidū, bērnudārzos. Izplatīšanās veids – ciešs un tiešs kontakts. Arī Latvijā ir izdalīti un pētīti šādi MRSA gan pieaugušajiem, gan bērniem. (Grundmann, 2006; Miklasevics, 2004, Čupāne, 2012)

21. gadsimtā infekcijas un to izraisītāju rezistences jautājumi nezaudē aktualitāti un rada arvien jaunus izaicinājumus. Aplūkota tikai viena mikroorganisma izmaiņu vēsture antimikrobās rezistences kontekstā. Līdzīgi pierādījumi ir arī par *Mycobacterium tuberculosis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoea*, *Salmonella typhi*, *Acinetobacter baumannii*, utt. (M.C.Enright, 2002; WHO, 2012, ECDC, 2009)

Arvien pieaug gram-negatīvo baktēriju īpatsvars, kas ir rezistentas pret bieži lietotiem AB. Tāpēc jāpatur prātā, ka rezistence attīstās gan patogēnām, gan nosacīti patogēnām baktērijām. AMR samazina ārstēšanas iespējas pacientiem pat ar ne pārāk smagām infekcijām, un tas saistīts ar palielinātām ārstēšanas izmaksām un pacienta ciešanām. Visbiežāk rezistentas baktērijas izraisa tieši ar veselības aprūpi saistītas infekcijas, kuras bieži netiek savlaicīgi identificētas, kuru atpazīšana var būt problemātiska un kuras var izsaukt pat nopietnus infekciju uzliesmojumus ārstniecības iestādē. Vairākas baktērijas, kuras var inaktivēt slimnīcās plaši lietotos karbapenēmus (metallo-beta-laktamāzes) un ir nejutīgas pret trešās paaudzes cefalosporīniem, izsauc infekcijas gan slimnīcās, gan ārpus tām. (WHO, 2012; Richman PB, 2001; Smith RD, 2002; Gagliotti, 2011)

Ir zināms, ka AB lietošana individuālā līmenī ietekmē cilvēka normālo floru un izraisa veselības problēmas, piemēram, diareju vai neveiksmīgu terapiju jutības samazināšanās dēļ. Normālās floras izmaiņas var tikt novērotas pat ilgu laiku pēc terapijas. Un šīs rezistentās baktērijas var izsaukt infekciju AMR ir jāaplūko ne tikai indivīda, bet arī globālā vai

ekoloģiskā kontekstā. Globalizācija veicina cilvēku kustību un nodrošina rezistentu mikroorganismu pārnesi, kas veicina globālu rezistentu baktēriju disemināciju (CA-MRSA kloni no Klusā okeāna reģionā Zviedrijā un Latvijā). (Miklasevics, 2004) Vēl spilgtāk tas ir vērojams, aplūkojot multirezistentās tuberkulozes starpkontinentālo izplatīšanos. AMR veicina arī nesaprātīga antibakteriālo līdzekļu lietošana (plaša spektra, augsta riska antibakteriālo līdzekļu lietošana), dažu retu infekcijas slimību parādīšanās, invazīvu manipulāciju skaita pieaugums ārstniecības iestādēs, ārstēšanas procesa intensitātes pieaugums un augsta riska pacientu skaita pieaugums (vecums, medikamentoza imūnsupresija, iegūts imūndeficīts). Daudzi veselības aprūpes sasniegumi ir bijuši saistīti ar antimikrobo līdzekļu pieejamību, piemēram, ķīmijterapija, orgānu transplantācija. AMR apdraud šādu medicīnisku manipulāciju iespējamību, jo risks iegūt pret AB rezistentu mikroorganisma izsauktu infekciju var neattaisnot potenciālo ieguvumu. Tomēr pagaidām ir grūti kvantitatīvi izvērtēt gan veselības, gan ekonomiskās AMR sekas. Vispārliciecināmie kvantitatīvie pierādījumi ir pieejami par malārijas, tuberkulozes un HIV izraisītāju rezistences ietekmi uz sabiedrības veselību. Piemēram, pēc PVO datiem 2010. gadā bija 290 000 jauni multirezistentas tuberkulozes gadījumi. Aptuveni viena trešdaļa šo pacientu mirst, bet tikai 18% šo gadījumu tiek diagnosticēti, jo ne visur ir pieejamas diagnostikas metodes vai arī tas aizņem pārāk ilgu laiku, pat nedodot iespēju uzsākt atbilstošu terapiju. (WHO, 2012; Smith RD, 2002)

Pēdējos desmit gados ir ieviesti papildus pasākumi, lai veicinātu mikroorganismu uzraudzības sistēmu ieviešanu Eiropas Savienības valstīs. Līdz ar to, ir iespējams veikt aptuvenus aprēķinus, lai izvērtētu AMR slogu Eiropā. ES tas ir iespējams, pateicoties EARS-Net tīkla datiem un zinātniskiem pētījumiem par rezistentu baktēriju izsauktu infekciju ietekmi uz ārstēšanas iznākumu. Piemēram, MRSA infekciju skaits ir aptuveni 171 200 gadā, tās izraisa 5400 papildus nāves gadījumu un patērē vairāk nekā vienu miljonu papildus guldienu. Veicot ekonomiskus aprēķinus, papildus izmaksas pārsniedz 1 miljardu eiro gadā. Vairāk kā puse izmaksu attiecināmas uz stacionārām ārstniecības iestādēm. Šie ir tikai provizoriski aprēķini, izvēloties noteiktas multirezistentas baktērijas kā indikatorus. Šādi aprēķini veikti, lai izvērtētu VRE, pret trešās paaudzes cefalosporīniem rezistentu gram-negatīvo baktēriju (*E.coli*, *K.pneumoniae*) un pret karbapenēmiem rezistentu *P.aeruginosa* ietekmi. Ir veikti arī pētījumi, lai raksturotu ar veselības aprūpi saistītu infekciju (VASI) sabiedrības veselības un ekonomisko slogu. Tam ir tieša saistība ar AMR, jo lielāko daļu šo infekciju izsauc rezistentas baktērijas. 8-12% pacientu pievienojas ārstniecības iestādē iegūta infekcija. ES aprēķinātais inficēto pacientu skaits ir 4,1 miljons katru gadu, no kuriem 37 tūkstoši pacientu mirst. (ECDC, 2009; EU, 2009; WHO, 2012) Līdzīgi aprēķini veikti arī

ASV, kur ik gadus 99 000 pacientu nāves cēlonis ir VASI un 12 000 nāves gadījumi saistīti ar trīs patogēniem (MRSA, pret vankomicīnu rezistentu enterokoku (VRE), *C.difficile*). Šie rezultāti ir tikai mēģinājumi modelēt situāciju, to salīdzināšana jāveic piesardzīgi, jo tiek izmantoti dažādi indikatori. Tomēr tas parāda, ka ASV šīs infekcijas ir biežākais nāves cēlonis infekciju grupā un ir pirmajā desmitniekā arī kopējā mirstības sadalījumā. (Zell & Goldmann, 2007; ECDC, 2009)

Arī citu starptautisku sadarbības projektu ietvaros tiek apkopota informācija par rezistences izplatību Eiropā. ECDC un Eiropas Pārtikas nekaitīguma iestāde 2012. gadā izdeva jau otro kopīgo ziņojumu par zoonozes izraisīto baktēriju rezistenci. Ziņojumā iekļauta informācija par AMR paraugiem no cilvēkiem, pārtikas un dzīvniekiem. Analizēta tādu mikroorganismu rezistence kā *Salmonella*, *Campylobacter* un *E.coli*. No pacientu paraugiem izdalīto *Salmonella* baktēriju vidū bija novērota augsta rezistence pret ampilīnu (28%), tetraciklīniem (28,4%) un sulfanilamīdiem (25,4%), bet relatīvi zema pret trešās paaudzes cefalosporīniem (1%) un fluorhinoloniem (8,4%). Paraugos, kuri iegūti no pārtikas vai dzīvniekiem, novērota augsta rezistence pret ciprofloksacīnu (>20% dažos paraugu veidos), bet *Campylobacter* pacientu paraugos bija augsta rezistence pret ampilīnu (30%), fluorhinoloniem (42,2%) un tetraciklīniem (22,8%), bet zema pret eritromicīnu. Lai gan šādi ziņojumi ir nepieciešami situācijas izpratnei, tie jāvērtē piesardzīgi, jo paraugu testēšanas kārtība un paradumi ES dalībvalstīs ievērojami atšķiras. (ECDC & EFSA, 2012)

Rezistences problēmas iezīmējas kā attīstītajās, tā arī jaunattīstības valstīs. Jaunattīstības valstīs AMR vēl vairāk veicina neveiksmīgu ārstniecības epizožu iespējamību. Tam par iemeslu ir ierobežotas diagnostiskas iespējas un nepietiekama informācija (uzraudzības sistēmu neesamība) par rezistences izplatību reģionā. Būtisks faktors, kas veicina rezistences izplatību jaunattīstības valstīs, ir nepietiekama higiēna un resursu trūkums tās uzlabošanai. Tādējādi AMR palielina saslimstību un mirstību no infekcijas slimībām jaunattīstības valstīs, kas jau tā ir augsta. (WHO, 2012)

3.2. Starptautiskās aktivitātes AMR apkarošanai

AMR tiek uzskatīta par nozīmīgu sabiedrības veselības apdraudējumu, un tai tiek pievērsta dažādu valstisku, nevalstisku un starptautisku organizāciju uzmanība.

Pirmās starptautiskās aktivitātes ar mērķi ierobežot antimikrobās rezistences izplatību Eiropas Savienībā (ES) sākās jau pirms 2001. gada, kad ES izstrādāja Eiropas Komisijas rekomendācijas par “saprātīgu antimikrobo līdzekļu lietošanu cilvēku medicīnā”. Saprātīga antibakteriālā terapija ir būtisks pasākums antimikrobās rezistences apkarošanai. Rekomendācijās norādīts, ka tas ir multidisciplināru pasākumu komplekss, kas ietver gan ārstniecības personu un pacientu izglītošanu, gan regulāru AB patēriņa uzraudzību, gan pārdomātu laboratoriskās izmeklēšanas ieviešanu. (EU, 2001) Lai izvērtētu rekomendāciju ieviešanu praksē, periodiski tiek izvērtēts stāvoklis dalībvalstīs. 2010. gadā tika sagatavots jau otrais ziņojums par panākumiem rekomendāciju ieviešanā. Vēl joprojām viens no pamatuzdevumiem dalībvalstīm ir izstrādāt stratēģiju multidisciplinārai un mērķtiecīgai AMR apkarošanai. 2000. gadā tikai 6 valstīs bija šāds plāns, bet 2008. gadā tāds jau bija 16 dalībvalstīs, bet 8 valstīs notika darbs pie stratēģijas izstrādes. Četrās valstīs šādas stratēģijas nav, un Latvija ir šo valstu vidū. Koordinētas rīcības nepieciešamība uzsvērta arī Eiropas Padomes secinājumos par AMR, kuri pieņemti 2008. gada 10. jūlijā Luksemburgā. Eiropas Savienībā aktivitātes, kas, saistītas ar rezistences apkarošanu tiek turpinātas. Atbilstoši ES Padomes ieteikumiem (2009. gada 9. jūnijs) par pacientu drošību, tostarp par veselības aprūpē iegūtu infekciju profilaksi un kontroli, dalībvalstīs jāizstrādā uz pierādījumiem balstītu pasākumu programma VASI un AMR izplatības kontrolei. Viens no ieteikumiem ir arī nepieciešamība pēc VASI uzraudzības sistēmām, un, balstoties uz to, ECDC izstrādājis biežāko VASI gadījumu definīcijas, kuras izmantojamas uzraudzības sistēmu izstrādē. Šīs definīcijas tiek plaši izmantotas noteiktu infekciju incidences uzraudzības sistēmās un antibakteriālo līdzekļu patēriņa un VASI prevalences pētījumos. (EU, 2009) Pacienta drošība kā viena no prioritātēm minēta arī Eiropas Komisijas Baltās grāmatas „Kopā par veselību. ES stratēģiskā pieeja 2008.-2013. gadam” 2. mērķī. Šobrīd ES galveno lomu šo jautājumu risināšanā spēlē Eiropas slimību kontroles centrs (ECDC). ECDC ir definējis galvenos draudus ES saistībā ar infekcijas slimībām un izveidojis īpašas programmas par gripu, tuberkulozi, infekcijām, kuras saistītas ar pārtiku un ūdeni, dažādu vektoru izsauktām saslimšanām, HIV un STI, vakcīnatkarīgajām infekcijām. Arī AMR un VASI ir viens no apakšprogrammām. Tomēr 2011. gada maijā Eiropas Parlaments atzina, ka līdzšinējās aktivitātes nav izrādījušās gana efektīvas un pieņēma „Rīcības plānu pret antibakteriālās

rezistences draudiem”. Lai gan rezolūcijai ir tikai rekomendējošs raksturs, noteiktas 7 jomas, kurās nepieciešamas noteiktas aktivitātes:

- nodrošināt, lai gan medicīnā, gan veterinārijā antibakteriālos līdzekļus lietotu pareizi;
- novērst bakteriālās infekcijas un to izplatīšanos;
- izstrādāt jaunus, iedarbīgus antibakteriālos līdzekļus vai alternatīvas ārstēšanas metodes;
- sadarboties ar starptautiskajiem partneriem, lai ierobežotu antibakteriālo līdzekļu rezistenci;
- uzlabot zāļu monitoringu un uzraudzību medicīnā un veterinārijā;
- veicināt izpēti un inovāciju;
- uzlabot saziņu un izglītību. (ECDC, 2009; EU, 2001; Allerberger, 2009; EC, 2011)

2012. gadā līdzīgas aktualitātes minētas Eiropas Padomes secinājumos (2012. gada 22. jūnijs) par mikrobu rezistences ietekmi cilvēku veselības aizsardzības nozarē un veterinārijā – perspektīvā “Viena veselība”. Visi šie atzinumi un ieteikumi uzsver tieši dalībvalstu lomu AMR apkarošanā.

21. gadsimta sākumā problēmu aktualizēja citās ar sabiedrības veselību saistītās organizācijās, piemēram, Pasaules Veselības organizācijā (PVO), Amerikas slimību kontroles centrā (CDC) un citu valstu nacionālajās sabiedrības veselības institūcijās, kuras nodarbojas ar infekcijas slimību kontroli un profilaksi. Lieli zinātnisko institūciju pūliņi tiek veltīti problēmas izpratnes veidošanā. Piemēram, Eiropas klīniskās mikrobioloģijas un infekcijas slimību asociācija (ESCMID) izveidoja apakšgrupu par AB lietošanas politiku. Kopš 2001. gada ir veidojušās arvien jaunas iniciatīvas AMR apkarošanai, saprātīgas antimikrobās terapijas veicināšanai un infekciju kontrolei slimnīcās. Intervences ir veiktas gan reģionu, gan noteiktu slimnīcu, gan valstu līmenī, mēģinot atrast visefektīvākās metodes. Arī Eiropas Klīniskās mikrobioloģijas un infekcijas slimību kongresos tiek demonstrēti visdažādāko pētījumu rezultāti gan par mikrobioloģisko diagnostiku, gan saprātīgu antibakteriālo terapiju, gan stratēģiju efektivitāti AMR apkarošanai. (Tacconelli & De Angelis, 2010)

Pasaules Veselības organizācija 2001. gada stratēģijā definēja būtiskos virzienus AMR apkarošanai nacionālā, reģionālajā un globālā līmenī, kas lielā mērā sakrīt ar ES ieteikumiem. Jautājumu atkal aktualizēja 2011. gadā Pasaules Veselības dienā, kura bija veltīta AMR jautājumiem. Valstis tika aicinātas ieviest noteiktas aktivitātes situācijas uzlabošanai, jo ievērojams progress 10 gadu laikā kopš 2001. gada stratēģijas nebija panākts. 2011. gadā dalībvalstis aicināja ne tikai stiprināt uzraudzības sistēmas, bet arī uzlabot mikrobioloģiskās diagnostikas iespējas. PVO aicina padarīt pieejamus medikamentus, kuri atrodas PVO Būtisko zāļu sarakstā. PVO medikamentu stratēģija 2008. -2013. gadam par pamatmērķiem

uzskata medikamentu pieejamības, kvalitātes un racionālas lietošanas nodrošināšanu. Par racionālu medikamentu lietošanu uzskata situāciju, kad pacients saņem klīniskajām vajadzībām atbilstošus medikamentus, atbilstošās devās (atbilst individuālām prasībām), atbilstošu ilgumu un ar pēc iespējas ar mazākām izmaksām indivīdam un sabiedrībai. (WHO, 2009; Holloway & van Dijk, 2011)

Visas starptautiskās institūcijas iezīmē šādus galvenos AMR apkarošanas virzienus:

1. AMR un AB patēriņa uzraudzība cilvēku un dzīvnieku populācijās.
2. Racionāla AB lietošana cilvēku un dzīvnieku populācijā.
3. Infekciju profilakse un kontrole.
4. Jaunu AB vai alternatīvu ārstniecības iespēju attīstīšana un citas inovācijas AMR apkarošanai.
5. Politiska apņemšanās, kas ietver arī finansiālu atbalstu un konkrētu plānu izstrādi. (WHO, 2001b; WHO, 2012; ECDC, 2009)

3.3. Nacionālā līmeņa aktivitātes AMR apkarošanai

Lai gan diezgan skaidri definēti ieteikumi, kā izveidot nacionālo plānu AMR apkarošanai, tā realizēšanai ir vairāki šķēršļi. Pirmkārt, valstīs ir dažāda AMR izplatība. Otrkārt, pastāv lielas finansiālas un sociālas atšķirības starp valstīm. Aktivitāte, kas izrādījusies efektīva vienā valstī vai slimnīcā, nebūs piemērota citiem apstākļiem. Neskatoties uz to, ka ES ir definējusi minimālās prasības, kvalitatīva to realizācija dalībvalstīs ir katras valsts atbildība. Tāpēc katrā valstī ir jāizveido sava ekspertu komisija AMR apkarošanai, kuru veido dažādu jomu eksperti, ieskaitot pārstāvjus no veterinārmedicīnas un lauksaimniecības. Lai regulētu AB patēriņu, likumdošanai jābūt tādai, kas ierobežo antibakteriālo līdzekļu iegādi bez receptes. Profesionāļu biedrībām vai asociācijām jāizveido vadlīnijas par antibakteriālo terapiju un profilaksi. Šīs vadlīnijas jāpiemēro lokālajai situācijai. Lai to īstenotu, piemēram, slimnīcās, jābūt atbilstošiem ekspertiem un informācijai par AB lietošanas paradumiem un AMR izplatību. Bez pasākumiem, kas skar infekciju uzraudzību un kontroli, valstī jārealizē arī veselības aprūpes speciālistu un sabiedrības informēšanas un izglītošanas programmas un kampaņas. Būtiski, lai visas šīs aktivitātes saņemtu finansiālu atbalstu, nevis tiktu uzliktas kā papildus pienākumi. (Lelekis & Gargalianos, 2005)

Lai gan Pasaules situācija saistībā ar AMR izplatību sabiedrībā un slimnīcās ir dramatiskā un līdzšinējie centieni nav izrādījušies gana efektīvi, ir savākti pietiekami pierādījumi par izmaiņu iespējamību. Tomēr, gan infekciju kontroles, gan AB lietošanas paradumu maiņa ir grūti sasniedzama, jo pat nelielu izmaiņu panākšana var prasīt lielas pūles,

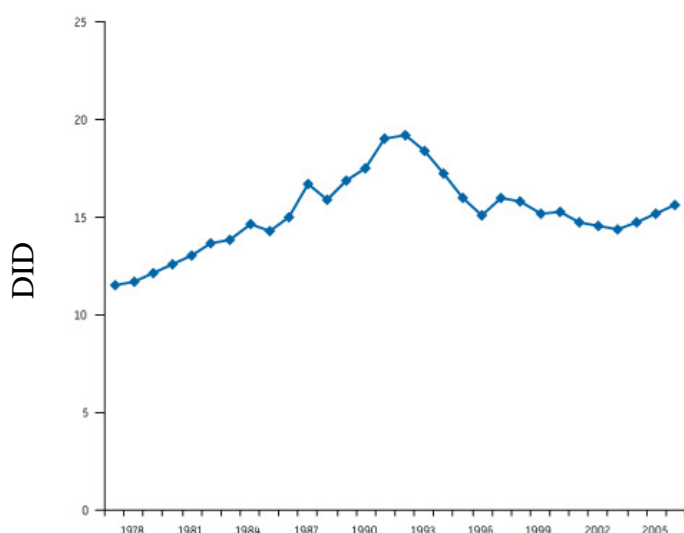
finansiālos un cilvēkresursus, kā arī laiku. Izmaiņas, kas skar infekciju kontroles pasākumus ikdienas pacientu aprūpē un terapiju ieteikumus, grūti integrēt kā normu veselības aprūpes darbinieku vidū. Tāpēc tam ir jābūt nepārtrauktam procesam, jo vienreizējas aktivitātes nesniedz vēlamu rezultātu. Viens no neveiksmju iemesliem ir medicīnas personāla bailes zaudēt brīvību izvēles izdarīšanā, tāpēc lielu lomu spēlē lokālās autoritātes. Aktivitātes nedod noturīgu rezultātu, ja tās ir īslaicīgas un netiek turpinātas kā rutīnas prakse, kuru akceptē veselības aprūpes darbinieki. Tam nepieciešamas ne tikai izglītojošas aktivitātes, bet arī kontroles un motivācijas pasākumi. Būtiski ir likvidēt arī administratīvos šķēršļus un ar administratīvām aktivitātēm veicināt uz pierādījumiem balstītu AB lietošanas praksi un infekciju kontroli. (Allerberger, 2009)

Neskatoties uz grūtībām, pasaules līmenī ir veiksmīgi piemēri, kad izdodas mainīt AB patēriņu un AMR izplatības gaitu. Piemēram, PVO programma pacientu drošībai "Tīra aprūpe ir drošāka aprūpe" parāda, ka ir izdevies ne tikai ieviest alkoholu saturošo roku dezinfekcijas līdzekļu lietošanu ikdienas praksē, bet arī uzlabot roku higiēniskās dezinfekcijas atbilstības rādītājus. Tas pastarpināti ietekmē arī AMR izplatību, jo roku dezinfekcija ir pierādīts kā efektīvs infekciju kontroles pasākums vairāku multirezistentu mikroorganismu kontrolei ārstniecības iestādēs. Arī Latvijā alkoholu saturošo dezinfekcijas līdzekļu lietošana ir ieviesta kā norma ikdienas klīniskajā praksē. (Melbārde-Kelme, 2011)

Vairākās valstīs ir veiktas arī plaša līmeņa kampaņas ar mērķi mainīt AB patēriņu un veicināt saprātīgu AB lietošanu. Šīs aktivitātes nesušas ievērojamus rezultātus. Visspilgtāk ES tas novērojams Francijā. 1997. gadā Francija bija valsts ar visaugstāko AB patēriņu ES (14 valstis, kur pieejami dati). Patēriņš bija 33,1 DID (DDD uz 1000 iedzīvotājiem vienā dienā), tas bija pat trīs reizes lielāks kā Nīderlandē (valsts ar vismazāko patēriņu). Tajā pašā laikā pieauga arī AMR izplatības draudi sabiedrības veselībai. Endēmiski izplatījās MRSA, *S.pneumoniae* jutība pret penicilīniem samazinājās (10 gadu laikā no 5% (1988. gads) līdz 48% (1997. gads)). Lai apkarotu AMR izplatību un samazinātu AB patēriņu, tika uzsākta multimodāla kampaņa, iesaistot ekspertus no dažādiem sektoriem. Aktivitātes ietvēra gan AMR, gan AB patēriņa uzraudzības sistēmu ieviešanu (cilvēkiem un dzīvniekiem), gan masu mediju kampaņas, gan veselības aprūpes profesionāļu izglītošanu. Tika veicināta arī ātru diagnostikas metožu ieviešana (*S.pyogenes* tonsilītiem) un pētniecība. Ieviesa vakcināciju pret *S.pneumoniae*. Tā kā kampaņa izrādījās efektīva, 2002. gadā tika uzsākta jauna programma, kuras mērķis bija samazināt un padarīt racionālāku ambulatoro antibakteriālo līdzekļu patēriņu („Antibiotikas nav automātiskas”). Tās mērķis bija samazināt AB lietošanu bērniem vīrusu izraisītu infekciju ārstēšanai. Tā kā uzraudzības sistēmas bija ieviestas, pastāvēja iespēja izvērtēt visu pasākumu efektivitāti. 2009. gadā AB patēriņš samazinājās līdz 29,6

DID. *S.pneumoniae* jutības rādītāji pret penicilīniem uzlabojās. 2010. gadā tikai 27,6% mikroorganismu bija nejutīgi pret penicilīnu. Arī MRSA procentuāli samazinājās līdz 21,6% (salīdzinoši 33% 2001. gadā, 26% 2007. gadā). Lai izvērtētu sabiedriskās masu mediju kampaņas rezultātus, īpaši tika analizēts sezonālais AB patēriņš. Ziemas mēnešos tas no 2002. līdz 2007. gadam samazinājās par 26,5%. Pateicoties veiksmīgajiem rezultātiem un ECDC iniciatīvai, līdzīgas kampaņas uzsāktas arī citās valstīs (Anglija, Beļģija, Austrālija). Mazāki panākumi novēroti arī valstīs ārpus ES. Austrālijā un Malaizijā ir izdevies samazināt MRSA rādītājus. Austrālijā uzsāktas arī aktivitātes, lai samazinātu AB patēriņu, īpaši ciprofloksacīna īpatsvaru. Arī Latvijā veiktas aktivitātes, lai kavētu MRSA izplatību, un šobrīd situācija uzskatāma par stabilu. Tomēr cīņa ar vienu vai vairākiem AMR patogēniem vai tikai ar AB lietošanu, negarantē veiksmi cīņā ar AMR. (Gould & van der Meer, 2011; WHO, 2012; ESAC Management Team, 2010; Sabuncu, 2009; ECDC & EARS-Net, 2011)

Labs paraugs nacionālām aktivitātēm ar mērķi uzlabot AB lietošanu atrodams arī Zviedrijā. STRAMA ir Zviedrijas stratēģiskā programma racionālai antimikrobo vielu lietošanai un rezistences uzraudzībai (*The Swedish strategic programme against antibiotic resistance – STRAMA*). Zviedrijā AB patēriņš, salīdzinot ar citām ES dalībvalstīm, vienmēr bijis salīdzinoši zems. Deviņdesmitajos gados Zviedrijā bija novērojams AB patēriņa pieaugums un pret penicilīniem rezistentu pneimokoku izplatīšanās (1. attēls). Eksperti 2000. gadā izstrādāja nacionālo plānu AMR apkarošanai. Pateicoties pirmajām aktivitātēm, AB patēriņš ambulatorajā aprūpē samazinājās no 15,7 (1995) uz 12,8 (2004) DID. Kopš 2008. gada, tas atkal samazinās. (STRAMA, 2011; Mölsted, 2008; SWEDRES, 2004)



1.attēls. Antibakteriālo līdzekļu patēriņš Zviedrijā (1978-2007. gads) (Mölstad, 2008)

Visvairāk AB lietošana samazinājās bērniem vecumā līdz 4 gadiem. Lai gan Zviedrija ir valsts ar mazu AB patēriņu, tomēr tās mērķis ir ambulatoro patēriņu samazināt vēl par 36%

četrus gadus laikā. To plāno paveikt galvenokārt izlīdzinot atšķirības starp dažādiem Zviedrijas reģioniem. STRAMAs mērķis ir ne tikai samazināt AB patēriņu, bet padarīt to racionālāku. Skandināvijas valstīs bieži min kā paraugu citām valstīm tieši ar lietoto AB spektru. Pret beta-laktamāzēm jutīgie penicilīni (īpaši Penicilīns V), tetraciklīni ir visbiežāk lietotie AB ambulatorā aprūpē. Doksiciklīns ir antibiotika, kura visbiežāk tiek lietota apakšējo elpceļu infekciju ārstēšanā. Vairākus gadus Zviedrijā veiktas kampaņas, lai uzlabotu sadzīvē iegūtu urīnceļu infekciju ārstēšanu sievietēm. Rekomendē lietot pivmecilīnu un nitrofurantoīnu. Šo AB patēriņš ir ievērojami palielinājies un no visām AB, kas nozīmētas UTI ārstēšanai veido 71%. Izmaiņas vērojamas arī aplūkojot AB patēriņu slimnīcās – notiek pāreja no plaša spektra penicilīnu lietošanas uz šaura spektra penicilīniem. STRAMA aktivitātes skar antibakteriālo līdzekļu lietošanu ne tikai cilvēkiem, bet arī dzīvniekiem. Aktivitātes organizētas divos līmeņos - lokālā un nacionālā, un tās tiek plānotas, ņemot vērā uzraudzības sistēmas rezultātus. Piemēram, pieaugot ESBL pozitīvo *Enterobacteriaceae* īpatsvaram, tika nekavējoties veikti pasākumi, lai samazinātu izplatību. Rīcību nodrošina ekspertu grupas, bet rezultāti regulāri tiek publicēti gan Zviedrijā, gan ārpus tās un kalpo kā palīgs klīniskiem speciālistiem. (STRAMA, 2011; Mølstaad, 2008; ECDC & ESAC-Net, 2012)

STRAMAs veiksmīgā pieredze veicināja aktivitātes citās valstīs. Izstrādāt nacionālo plānu (stratēģijas) un izveidot ekspertu grupu iesaka arī Eiropas Komisija un PVO. Lai gan 2004. gada publikācijā par AB lietošanas politiku Centrālajā un Austrum Eiropā norādīts, ka Latvijā ir gan nacionālā AB komiteja, gan slimnīcu AB komitejas, man nākas to apšaubīt. Vairākās Latvijas slimnīcās ir izveidotas komisijas, kas atbild par higiēniskā un pretepidēmiskā režīma pamatprasību realizāciju. Lielākajās Latvijas slimnīcās ir infektologi, kuri realizē saprātīgu antibakteriālo līdzekļu lietošanas politiku, bet nacionālā līmenī ES rekomendācijas nav ievērotas. Liela daļa aktivitāšu notiek klīniskas vai zinātniskas intereses vadītās. Neskatoties uz MK noteikumiem Nr.574. "Noteikumi par higiēniskā un pretepidēmiskā režīma pamatprasībām ārstniecības iestādēs", trūkst praktisku ieteikumu ārstniecības iestādēm un izglītota personāla par uz pierādījumiem balstītu infekciju kontroles pasākumu ieviešanu. Latvijā mēģināts apzināt arī AB lietošanu ģimenes ārstu praksēs, kas varētu būt pirmais solis aktivitāšu uzsākšanai. (Cizman, 2004; Allerberger, 2009; EU, 2001; Allerberger, 2009; EC, 2011; Dumpis, 2013)

Latvijas nespēju īstenot 2001. gada rekomendācijas par saprātīgu antimikrobo līdzekļu lietošanu, apstiprina arī 2010. gadā publicēts Eiropas Komisijas darba dokuments, kurā izvērtētas šādas aktivitātes:

- nacionālās stratēģijas, rīcības plāna un starpsektoru sadarbības mehānisma esamība valstī;

- AMR uzraudzība dalībvalstī;
- AB patēriņa uzraudzība dalībvalstī un recepšu sistēmas efektivitāte (AB pieejamība bez receptes);
- kontroles un profilaktiskie pasākumi;
- veselības aprūpes darbinieku apmācība un trenēšana;
- sabiedrības izglītošana;
- pētniecības iniciatīvas;
- indikatoru lietošana panākumu izvērtēšanā.

Pārskatā norādīts, ka Latvijā nav nacionālās stratēģijas vai rīcības plāna AMR ierobežošanai, nenotiek arī starpsektoru sadarbība problēmas risināšanā. Latvijā un Igaunijā nenotiek arī nekādas aktivitātes saistībā ar šāda plāna izstrādi. Lai gan Latvija piedalās EARS-Net un ESAC-Net tīklā un sniedz informāciju par situāciju ECDC, nacionālie pārskati netiek sagatavoti. Līdz ar to, šo rezultātu ietekme uz veselības aprūpes darbinieku praksi ir niecīga, sabiedrības informēšana nenotiek regulāri. Norādīts, ka Latvijā nav nacionālu vadlīniju par AB lietošanu. Tas viss liecina par koordinētas rīcības trūkumu. Latvijā būtu svarīgi izstrādāt uz pierādījumiem balstītu pasākumu programmu par AMR un VASĪ izplatības kontroli ar mērķi samazināt AMR izplatību un veselības aprūpē iegūtu infekciju risku. Būtu nepieciešams veicināt uz pierādījumiem balstītu saprātīgu antibakteriālo terapiju. *(Atbilstoši ES Padomes ieteikumiem "Par pacientu drošību, tostarp par veselības aprūpē iegūtu infekciju profilaksi un kontroli" (2009. gada 9. jūnijs) un "Par piesardzīgu antimikrobo līdzekļu lietošanu medicīnā" (2002/77/EC), pastiprinot kontroles un profilakses mehānismus. (2001. gada 15. novembris)).* Lai to realizētu, ir nepieciešama arī nacionāla uzraudzības sistēma gan par AB patēriņu, gan AMR izplatību, kā arī ekspertu komisijas izveide, lai nodrošinātu mērķtiecīgas intervences un vadlīniju izstrādi. Ņemot vērā esošo situāciju, valsts līmenī jāizveido VASĪ uzraudzības sistēma, vēlams, izmantojot ECDC ieteikto vienoto metodoloģiju. Un, galvenais, jānodrošina ne tikai esošās informācijas vākšanu un iesniegšanu starptautiskām institūcijām, bet iegūtie rezultāti jāizskata multidisciplinārai komandai, kas var realizēt uz pierādījumiem balstītu politiku. Šī informācija jāizmanto veselības aprūpes darbinieku un sabiedrības izglītošanai. (Cizman, 2004; Allerberger, 2009; EU, 2001; Allerberger, 2009; EC, 2011; EC, 2010)

3.4. Inovāciju loma AMR kontrolē

Galvenie virzieni, kur nepieciešamas inovācijas, lai veicinātu AMR apkarošanu, ir jaunu antibakteriālo līdzekļu radīšana, ātru diagnostikas metožu izstrāde, vakcīnu radīšana un imunizācijas programmu stiprināšana, jaunas preventīvas tehnoloģijas un aktivitātes infekciju kontrolei. (EU, 2009; WHO, 2012)

Jaunu AB izstrāde, lai palīdzētu ārstēt rezistentu mikroorganismu izsauktas infekcijas, ir īsts izaicinājums. Laika posmā no 1940-1970. gadam farmakoloģijas industrija radīja virkni jaunu AB. To vidū bija gan esošo AB uzlabojumi, gan AB ar jauniem darbības mehānismiem. Ja no 1983. Līdz 1992. gadam ASV tirgū bija reģistrēti trīsdesmit jauni antibakteriāli līdzekļi, tad kopš 2003. gada tikai septiņi. Kopumā pēdējo 40 gadu laikā radītas tikai 3 pilnīgi jauni AB sistēmiskai lietošanai (divas antibakteriālo līdzekļu klases bez novērotas rezistences - oksazolidinons (linezolid) un cikliskie lipopeptīdi (daptomicīns). Visi citi jaunie preparāti bija no jau zināmām AB klasēm un parasti vairs nebija efektīvi pret mikroorganismiem ar rezistenci pret šo AB grupu. Īpašas bažas rada pieaugošā gram-negatīvo baktēriju rezistence. Jebkurai jauna AB atklāšanai seko rezistences attīstība, parasti tā attīstās baktērijai, kuras ārstēšanai jaunā AB tieši paredzēta. Tas nozīmē, ka, tikko tirgū parādītos kāda jauna AB, tai nekavējoties sekotu šīs AB lietošanas ierobežojumi, lai to padarītu par izvēles preparātu īpaši smagās situācijās un kavētu rezistences attīstību. To redzot, medikamentu ražotājiem trūkst motivācijas radīt jaunus preparātus. „Tas nav mūsu izdevīgākais virziens komerciālam izdevīgumam¹ – tā par jaunu AB radīšanu atzīst Martins Mackaijs – AstraZeneca pētnieks un attīstības direktors. (ECDC, 2009; Gould & van der Meer, 2011; WHO, 2012; Economist, 2012) Paradoksāli, ka, lai gan AB ir neatņemama sastāvdaļa cīņai ar infekcijām, un tās ir neatņemamas modernās medicīnas sastāvdaļa, palielinās iespēja, ka tās vēl vairāk palielina infekciju daudzumu un varbūt pat to smagumu. Šis paradokss ir realitāte slimnīcās un, iespējams, arī ārpus slimnīcām. (Gould & van der Meer, 2011; EC, 2011)

Apzinoties situāciju, kas kavē jaunu AB radīšanu, Eiropas Savienības ietvaros uzsāktas jaunas aktivitātes. Lai veicinātu jaunu AB radīšanu gan ES, gan ASV ir nolemts veikt finansiālus ieguldījumus. Eiropas Komisija vienojusies ar Eiropas Farmācijas asociāciju par 590 miljonu eiro ieguldīšanu pētniecības veicināšanā. Līdzīgu apņemšanos izteikusi arī ASV valdība. Tomēr rezultāts būs redzams ne ātrāk kā pēc desmit gadiem. (Economist, 2012) 2007. gadā ECDC un Eiropas Medikamentu aģentūra uzsāka diskusiju ar mērķi veicināt jaunu medikamentu veidošanu un apkopoja informāciju par jaunām un klīniski nozīmīgām AB, kas

¹“It is not our hottest area in terms of commercial return”

ir izstrādes stadijā un kam varētu būt nozīmīga loma rezistentu baktēriju izsauktu infekciju ārstēšanā. Par mērķa organismiem tika izvēlēti MRSA, VISA/VRSA, VRE, PRSP, pret karbapenēmiem vai trešās paaudzes cefalosporīniem rezistentas *Enterobacteriaceae* un pret karbapenēmiem rezistentās nefermentatīvās gram negatīvās baktērijas. No 66 AB tika identificēti 15 sistēmiski lietojami AB, no kuriem daļa bija ar jaunu darbības mehānismu vai iedarbību pret noteiktām baktērijām. Īpaši problemātisks izrādījās tādu AB trūkums, kas iedarbojas uz gram-negatīvām baktērijām (2 AB). Lielākā daļa no šiem preparātiem ir ļoti agrīnās izstrādes stadijās. (ECDC, 2009) Jaunu AB radīšanu kavē arī administratīvie šķēršļi, lielās izmaksas un augstās prasības, kas jāievēro, lai medikaments no laboratorijas nonāktu tirgū. Apzinoties šīs problēmas, jau 2001. gada PVO stratēģija cīņai pret AMR aicināja industriju, valstu pārvaldes institūcijas, zinātniskas institūcijas sadarboties, tomēr lieli panākumi šo gadu laikā nav novēroti. (WHO, 2012)

Būtiska loma inovācijām ir, ne tikai, lai radītu jaunus AB, bet arī, lai veicinātu ātras diagnostikas iespējas, kas uzlabotu saprātīgu AB lietošanu. Jaunās metodes var būt balstītas uz ātru mikrobioloģisko diagnostiku vai biomarķeru lietošanu. Jaunajiem testiem jāattaisno virkne cerību. Lai tie ikdienā tiktu plaši lietoti, tiem jābūt ne tikai gana sensitīviem un specifiskiem, bet arī lētiem, lietotājiem draudzīgiem (ērtiem) un ātriem. Neskatoties uz to, ceļš līdz jauna diagnostiska testa ieviešanai ir īsāks nekā līdz jauna AB ieviešanai praksē. Diagnostikas metožu tirgus apgrozījums ir daudz mazāks nekā medikamentu tirgus apgrozījums, tāpēc arī inovācijas nenotiek strauji. Šī iemesla dēļ, diagnostikas testu attīstības jomā būtu jāveic koordinēti pasākumi, līdzīgi kā saistībā ar jaunu AB izstrādi. (WHO, 2012)

Lai gan imunizācijas jautājumi reti tiek iekļauti AMR apkarošanas programmās, loma var būt arī jaunu vakcīnu radīšanai un imunizācijas programmu izmaiņām, kas samazina infekciju un līdz ar to arī AB slogu. 2012. gadā publicēts pārskats par pētījumiem, kuros pārbaudīta imunizācijas programmu efektivitāte, un viens no gala rezultātiem ir AB patēriņa izmaiņas. Septiņās atlasītajās publikācijās izvērtēta vakcinācija pret pneimokoku infekciju un gripu. Piemēram, Francijas pieredze ar vakcināciju pret *S.pneumoniae* samazina saslimstību ar pneimokoku pneimonijām, vidusauss iekaisumiem un līdz ar to AB lietošanu šo infekciju ārstēšanā. Savukārt vakcinācija pret gripu samazina ar antibakteriāliem līdzekļiem ārstēto komplikāciju daudzumu. Kopumā randomizētos kontrolētos pētījumos novērotais antibakteriālo līdzekļu patēriņa samazinājums ir 5-10%, bet epidemioloģiskos pētījumos pat 64%, kas, iespējams, pārvērtē imunizācijas programmas ietekmi. Tomēr, runājot par imunizāciju, rodas jautājums, vai vakcinācija nevar palielināt vakcīnā neiekļautu, nejutīgāku pneimokoku izsauktu infekciju skaitu. Arī imunomodulātoru attīstība varētu dot savu artavu cīņā ar AMR. (WHO, 2012; Wilby & Werry, 2012)

3.5. Uzraudzības loma AMR kontrolē

Pirms uzsākt aktīvas kampaņas ar mērķi mainīt AB lietošanu un ietekmēt AMR izplatību, ir nepieciešams ieviest uzraudzības sistēmas. Tas ļauj identificēt ne tikai augsta riska grupas un intervenču mērķauditoriju, bet arī izvērtēt pasākumu efektivitāti. Bieži vien uzraudzības aktivitātes jau kalpo kā profilaktiskas aktivitātes un palīdz pieņemt speciālistiem uz pierādījumiem balstītus lēmumus.

Arī ECDC, CDC, PVO uzsver, ka viens no pamatakmehānismiem antimikrobās rezistences samazināšanai gan valsts, gan reģiona ietvaros ir piemērotas uzraudzības ieviešana. Šādai uzraudzības sistēmai būtu jāietver trīs elementi:

- antimikrobās rezistences uzraudzība;
- antimikrobo līdzekļu patēriņa un lietošanas uzraudzība;
- infekciju kontroles pasākumu un ar veselības aprūpi saistīto infekciju (VASI) uzraudzība.

Diemžēl nevienam no šiem elementiem nav iespējama universāla vai ideāla uzraudzības sistēma, jo nav pielietojamas uzraudzības shēmas, kuras tiek lietotas klasisko infekcijas slimību uzraudzībā vai hronisko saslimšanu uzraudzībā (reģistru ieviešana). Tāpēc tiek meklēti kompromisa risinājumi, atbilstoši esošajām problēmām vai iespējām un PVO jau 2001. gadā izdeva standartu AMR uzraudzībai (WHO, 2001a)

Pirms uzsākt uzraudzības sistēmas ieviešanu valsts, reģionālā vai ārstniecības iestādes līmenī, ir jāprecizē šīs uzraudzības sistēmas mērķi. PVO definē uzraudzības sistēmu kā ilglaicīgu, nepārtrauktu un sistemātisku ar veselību saistītu datu vākšanu, to analīzi, interpretāciju un pielietojšanu veselības aprūpes plānošanā, realizācijā un izvērtēšanā. Tikai datu vākšana nav uzraudzības sistēma, jo nenoved pie interpretācijas un uz pierādījumiem balstītas rīcības. (WHO, 2001b)

Uzraudzības sistēmas pamatuzdevumi ir:

- veselības notikumu (saslimšanas gadījumu) identificēšanu;
- derīgo datu apkopošana;
- gadījumu apstiprināšana uzliesmojuma laikā (laboratoriska, klīniska, epidemioloģiska);
- regulāra datu analīze un ziņojumu sagatavošana;
- rezultātu demonstrācija datu sniedzējiem (veselības aprūpes darbiniekiem, laboratorijām);
- rezultātu demonstrācija veselības aprūpes organizētājiem un sabiedrībai.

Uzraudzības sistēmas, kā AMR ierobežošanas sastāvdaļas, mērķis ir veicināt uz pierādījumiem balstītus pasākumus AMR izplatības samazināšanai vai padarīt saprātīgāku antimikrobo līdzekļu lietošanu. Uzraudzītais „veselības notikums” var nebūt konkrēts infekcijas gadījums, bet, piemēram, kāds no nesaprātīgas AB terapijas indikatoriem. Uzraudzības sistēma palīdz radīt objektīvu priekšstatu par problēmas apjomu, ļauj mums savlaicīgi pamanīt bīstamas tendences rezistences izplatībā vai antimikrobo līdzekļu patēriņā, kā arī ļauj izvērtēt profilaktisko pasākumu efektivitāti. Antimikrobās rezistences un AB patēriņa uzraudzības sistēmas, ar mērķi agrīni reaģēt, darbojas daudzās valstīs. Nelielās un nabadzīgās valstīs parasti ir daudz grūtību ieviest piemērotas un pielietojamas uzraudzības sistēmas. To kavē labi izveidota laboratoriju tīkla trūkums un tas liedz iespēju dalīties ar salīdzināmu informāciju par rezistences izplatību valstī. Trūkst iespējas AB patēriņa informāciju saistīt ar rezistences izplatību, lai ar to mērķtiecīgi iepazīstinātu ārstus. Viens no biežākajiem iemesliem, kāpēc uzraudzības sistēmas nesniedz gaidāmos rezultātus, ir atgriezeniskās saites neesamība un datu interpretācijas trūkums. Bieži vien tieši tāpēc ir grūti saskatīt nacionālās uzraudzības sistēmas vērtību, bet augstas kvalitātes kvantitatīvie dati ir nepieciešami salīdzinājumu veikšanai gan valsts ietvaros, gan starptautiski. (WHO, 2001b; Smith RD, 2002; Valsts zāļu aģentūra, 2010)

3.5.1. Antimikrobās rezistences uzraudzība

AMR izplatībā un rādītājos ir lielas variācijas gan starp dažādām baktēriju sugām, gan starp sabiedrībā iegūtām baktērijām un slimnīcā iegūtām baktērijām, gan dažādām to izsauktajām infekcijām. Atšķiras ne tikai dažādu valstu un klimata zonu rādītāji, bet var atšķirties rezistento baktēriju īpatsvars arī vienas iestādes ietvaros. Piemēram, reanimācijas nodaļās ir lielāks rezistento baktēriju īpatsvars nekā citās nodaļās. Ir pietiekami daudz pierādījumu tam, ka labi organizēta uzraudzības sistēma var uzlabot izpratni par rezistences problēmu un tās apjomiem. (Holloway, 2009)

Dažāda līmeņa uzraudzības sistēmas kalpo arī dažādiem mērķiem. Starptautiskas uzraudzības sistēmas var ļaut saistīt AMR izplatības rezultātus ar AB patēriņa rezultātiem. Eiropas Antimikrobās rezistences uzraudzības sistēma (EARSS) veica Eiropas līmeņa ekoloģisku pētījumu, lai parādītu saistību starp AMR un AB patēriņu (saistot noteiktu AB patēriņu ar *S.pneumoniae* jutības rezultātiem). Tieši lielā izlase ļāva izdarīt statistiski ticamus secinājumus. Līdzīgi pētījumi ir veikti arī ASV. Nacionālas un reģionālas uzraudzības sistēmas ļauj sekot līdzi tendencēm, identificēt noteiktas izmaiņas laikā, noskaidrot piemērotākās AB empīriskai terapijai. Lokālas (slimnīcu) uzraudzības sistēmas ļauj identificēt augsta riska nodaļas un plānot mērķtiecīgus pasākumus gan AB patēriņa kontrolei, gan mērķtiecīgai infekciju kontrolei. (Bronzwaer, 2002; Holloway, 2009)

Uzraudzības metodes izvēle.

Ideālā AMR uzraudzības sistēmā klīniskajai informācijai būtu jābūt saistītai ar mikrobioloģisko informāciju un otrādi. Tomēr tas nav iespējams visu AMR problēmu raksturošanai. Antimikrobās rezistences uzraudzības sistēmas var iedalīt 2 grupās:

1. Ziņošana par noteiktiem mikroorganismiem (*alert organisms*) vai stāvokļiem ar lielu sabiedrības veselības nozīmi, lielu infekcijas pārneses vai uzliesmojuma risku. Šādi mikroorganismi ir, piemēram MRSA, VRE, VRSA, multirezistenta tuberkuloze, *C.difficile* infekcija, utt. Iegūtos rezultātus var izteikt gan kā absolūto gadījumu skaitu, gan kā incidenci. (*Case based data*)

2. Noteiktu patogēnu mikroorganismu (indikatororganismu) laboratoriskā uzraudzība. Rādītājs: rezistentu baktēriju īpatsvars (%). AMR rādītājs parasti tiek izteikts kā procents no visām izdalītajām baktērijām. Tādējādi, piemēram, MRSA procentuālais īpatsvars veidojas dalot to baktēriju skaitu, kuras ir rezistentas ar kopējo izdalīto *S.aureus* skaitu. Rezultātus mēdz izteikt gan kā rezistentu baktēriju īpatsvaru, gan kā jutīgo baktēriju īpatsvaru. (Holloway, 2009; WHO, 2001a)

Līdz 2013. gada 1. februāram, Latvijā obligāti jāziņo par MRSA un VRSA. Atbilstoši 1999. gada 5.janvāra MK noteikumiem Nr.7. „Par infekcijas slimību reģistrācijas kārtību”, iestādes mikrobioloģijas laboratorijas vadītājs informē Slimību kontroles un profilakses centru par izdalīto mikroorganismu. Metodes priekšrocība ir iespēja ievākt epidemioloģisko informāciju par pacientiem un identificēt ārstniecības iestādes ar nepietiekamu infekcijas kontroli vai nepietiekamu laboratorisku izmeklēšanu (nulle ziņojumu analīze). Straujš gadījumu skaita pieaugums ārpus stacionārām ārstniecības iestādēm var liecināt par ārpus slimnīcas iegūtu MRSA izplatību. Tomēr, lai šāda uzraudzības sistēma sniegtu vēlamu rezultātu, nepieciešama regulāra atgriezeniskā saite, rezultātu interpretācija un nemainīga (labi organizēta) pacientu mikrobioloģiskā izmeklēšana. (Dumpis, 2008)

Lai raksturotu AMR, precīzākais risinājums rezistentu baktēriju īpatsvara noteikšanai būtu mērķtiecīga paraugu ņemšana no strikti definētas pacientu grupas. Tā var būt noteiktu indikatorbaktēriju identificēšana veseliem indivīdiem, kuri nav saņēmuši AB. Šādas baktērijas varētu būt, piemēram, *E.coli*. Tas ir mikroorganisms, kas var izsaukt dažāda veida infekcijas gan slimnīcās, gan ārpus tām. *E.coli* attīstās rezistence pret dažādām AB. Šāda uzraudzības sistēma atspoguļotu šo baktēriju rezistences bāzes līmeni reģionā. Tas ļautu arī izvērtēt profilakses pasākumus, kuri veikti sabiedrībā. Tomēr šie rezistences rādītāji neraksturotu tās

baktērijas, kuras izsauc infekcijas. Iegūtos rezultātus nevar pielietot vadlīniju izstrādē vai uzlabošanā. Šāda veida sistēma prasa arī lielus resursus, kā arī jāizmeklē veseli indivīdi. Tā kā AMR uzraudzībai jābūt nepārtrauktam un ilglaicīgam procesam, šis nav piemērotākais uzraudzības modelis ierobežotu resursu apstākļos. Būtisks trūkums ir tas, ka var netieši veicināt nevajadzīgu ārstēšanu – pacientam tiek izdalīts mikroorganisms, bet nav klīnisku simptomu. Tāpēc visbiežāk AMR tendences tiek uzraudzītas, izmantojot klīniskajās mikrobioloģijas laboratorijās esošus paraugus, kuri nosūtīti diagnozes apstiprināšanai vai diferenciālai diagnostikai. Var izmantot arī skrīninga paraugu rezultātus, bet, interpretējot rezultātus, jāņem vērā tas, vai paraugi ņemti augsta riska pacientiem vai visiem pacientiem. Klīnisko paraugu izmantošana ir salīdzinoši lēts veids, tomēr uzraudzības sistēmas rezultātu interpretāciju var ietekmēt vairāki faktori. Pirmkārt, lai sekotu līdzi tendencēm, laboratorijas metodes nedrīkst bieži mainīties. Arī AB, pret kurām tiek noteikta jutība, ir jābūt nemainīgām, vai vismaz jāmainās nedaudz. No praktiskā un finansiālā viedokļa, ne visu AB jutība ir būtiska un nepieciešama ārstam, lai nozīmētu atbilstošāko antibakteriālo terapiju. Pret tām AB, pret kurām baktērijas šobrīd ir 100% jutīgas, ar laiku jutība var samazināties. Klīnisko paraugu izmantošana rezistentu baktēriju īpatsvaru noteikšanai slimnīcas līmenī sniedz labu priekšstatu par situāciju un palīdz klīniskajiem speciālistiem, bet, ja ņemto paraugu skaits ir mainīgs vai neliels, tad var būt grūtības izvērtēt izmaiņas laikā. Var nebūt iespējams arī salīdzināt rezultātus starp dažādām laboratorijām un slimnīcām, jo paraugu ņemšanas prakse ievērojami atšķiras. Tieši tāpēc, ierobežojot uzraudzību līdz asins paraugu analīzei, dati ir labāk salīdzināmi ar citām laboratorijām. (Kronvall, 2010; Meyer, 2010)

Izmantojot informāciju par klīniskajiem paraugiem, interpretējot rezultātus, jāreķinās vēl ar citām problēmām. Pirmkārt, klīniskie paraugi biežāk tiek nosūtīti no hospitalizētiem pacientiem. Līdz ar to arī populācija, uz kuru šos rezultātus var attiecināt, ir ierobežota. Tas nozīmē, ka var novērot augstākus rezistences rādītājus nekā vispārējā populācijā. Otrkārt, ja nepieciešams veikt salīdzinājumus, ir būtiski iepazīt paraugu ņemšanas praksi iestādēs. Tikai tad ir iespējams iegūt objektīvu informāciju, ja dažādās iestādēs un laboratorijās nonāk paraugi, kuri paņemti pacientiem ar līdzīgām klīniskām sūdzībām. Piemēram, EARSS uzraudzības modelis apkopo informāciju par pozitīvajiem asins un cerebrospinalā šķidrums paraugiem. Tomēr asins paraugu ņemšanas vadlīnijas un prakse ievērojami atšķiras ne tikai Eiropas Savienības dalībvalstīs, bet arī starp dažādām iestādēm. Latvijā, salīdzinot ar citām valstīm, retāk tiek ņemti asins paraugi. Piemēram, Latvijā tie ir 9,6 paraugi uz 1000 pacientu guldiem (2010), Igaunijā - 15,7 (2010) paraugi, bet Nīderlandē – 75 (2008), Itālijā - 70,7 (2010) paraugi uz 1000 guldiem. (EARSS, 2009; ECDC & EARS-Net, 2011). Nosūtīto asins paraugu skaits variē arī pētījumā, kurš veikts Vidusjūras valstīs MRSA prevalences

noskaidrošanai. Tas variē no 2,5 asins kultūrām uz 1000 pacientu dienām Ēģiptē, līdz 24 kultūrām Kiprā. (Borg, 2007; ECDC & EARS-Net, 2011; Schulz, 2012)

Tam var būt divi teorētiski iemesli – mazāk klīnisku indikāciju (aizdomas par bakterēmiju) vai nepietiekama šādu indikāciju identificēšana. Ja patiess ir pirmais variants, tad iegūtais rezistento baktēriju īpatsvars atspoguļo reālo situāciju, bet, ja otrs, tad novērotais rezultāts uzrāda lielāku AMR, jo smagāki pacienti tiek biežāk identificēti.

Iestādēs un valstīs ar mazu kopējo asins paraugu skaitu, rezistences rādītāji ir ļoti jutīgi pat pret nelielām svārstībām. Salīdzinot rezistento baktēriju procentu, jāņem vērā, ka valstīs ar lielu paraugu skaitu rezultāts ir daudz objektīvāks un ar mazāku ticamības intervālu. Piemēram, *K.pneumoniae* rezistence pret 3.paaudzes cefalosporīniem ir rēķināta uz 68 izolātiem Latvijā, un 1263 izolātiem Čehijā, bet iegūtā rezistento baktēriju proporcija ir aptuveni vienāda. Ticamības intervāls Latvijai ir daudz plašāks. Pieņemot, ka Latvijā paraugi tiek ņemti tikai smagākajiem pacientiem un pacientiem, kuriem empīriskā terapija nav sniegusi vajadzīgo rezultātu, iespējamais rezistento baktēriju īpatsvars pat ir mazāks. Liels paraugu skaits ir būtisks arī lai sekotu līdzī izmaiņām laikā. Piemēram, lai identificētu pat izmaiņas par 20% 24 mēnešu laikā ar 5% ticamību, ik gadus ir nepieciešami 960 paraugi. Tādu paraugu skaitu iegūt bez uzraudzības sistēmas nav iespējams un bieži var nepietikt ar vienas valsts datiem. Tieši tāpēc nacionālas uzraudzības sistēmas ieviešanai nepietiek ar laboratoriju iesaisti, bet ir nepieciešama aktīva rīcība, veicinot paraugu ņemšanu un izstrādājot ieteikumus pacientu mikrobioloģiskai izmeklēšanai. Šie ieteikumi ietver gan informāciju par indikācijām asins parauga (un/vai citu) ņemšanai, gan tehnisku informāciju par parauga ņemšanu (piemēram, nepieciešamību pēc divām neatkarīgām punkcijām, lai izslēgtu kontamināciju). (Holloway, 2009; ECDC & EARS-Net, 2011)

Vēl viena problēma, ar kuru var saskarties, uzsākot mikrobioloģiskas uzraudzības sistēmu, ir paraugu iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji. Ir jāatbild uz daudziem jautājumiem. Vai iekļaujams tikai viens paraugs no pacienta vai iekļaujams rezistentākais paraugs, vai arī tikai pirmais? Stacionārās ārstniecības iestādēs bieži tiek nosūtīti vairāki paraugi no viena pacienta. Ja pacientam ir smaga, rezistentu mikroorganismu izsaukta infekcija, tad ir lielāka iespēja, ka tiks nosūtīti vairāki paraugi. Šādu atkārtotu paraugu iekļaušana analīzē var būtiski ietekmēt jutīgo (vai rezistento) baktēriju īpatsvaru, kas parasti tiek izmantots, lai raksturotu rezistences izplatību. To arī pierāda pētījumi. Piemēram, ja iekļauti visi *S.aureus* paraugi, tad jutība pret metecilīnu ir 59,1%, bet, ja visi paraugi, tad tikai 42,2%. Pacienti, kuriem vienreiz izdalīts rezistents *S.aureus*, nēsā to ilglaicīgi. Visbiežākais ieteikums ir iekļaut tikai pirmo mikroorganisma izolātu no viena pacienta un to izmantot jutības % aprēķinos. Šādu pieeju izmanto arī starptautiskais EARSS tīkls – ziņo tikai par pirmo izolātu no asinīm vai

cerebrospinālā šķidrums. Arī PVO iesaka izmantot pirmo pozitīvo paraugu. Tomēr dažās situācijās piemērots arī intervāls starp 2 paraugiem – piemēram, slimnīcas AMR uzraudzības programmā. Tad to dēvē par uz ārstēšanas epizodēm balstītu pieeju. Tās var būt 7 dienas, 15 dienas, 30 dienas vai cits laika intervāls, ja ir tam atbilstoši pierādījumi. Turklāt tiek izmantotas tādas aprēķina metodes kā vidējais rezultāts, visrezistentākais vai visjutīgākā izolāta rezultāts. Novērotās atšķirības ir nelielas, tāpēc ir pieļaujamas dažādas metodes, bet izmantojot ārstēšanās epizodes, kā parauga iekļaušanas kritēriju, nedrīkst izvēlēties pārāk īsu laiku starp izolātiem. Jebkurā gadījumā, izvēlētajā metode noteikti ir jānorāda, atspoguļojot rezultātus un šos principus būtiski ievērot ne tikai realizējot uzraudzības sistēmas, bet arī veicot pētījumus un mēģinot saistīt AB patēriņu ar rezistenci. Uzraudzības sistēmai jāietver arī pamatinformācija par pacientu, ieskaitot demogrāfisko informāciju, dati par hospitalizāciju, parauga ņemšanas indikāciju un informāciju par AB ekspozīciju (terapiju, profilaksi). Tomēr bieži vien, pat, ja laboratorijai šāda informācija tiek sniegta, tas nenotiek sistemātiski, izmantojot vienādas definīcijas. (Shannon & French, 2002; Iosifidis, 2008; Gallini, 2010; WHO, 2001a; Schulz, 2012)

Ņemot par pamatu uzraudzības mērķus, jāidentificē mikroorganismi, par kuriem vēlamies apkopot rezistences informāciju. Piemēram, par mērķa organismiem var definēt mikroorganismus ar lielu klīnisko nozīmi. Būtiski, lai šie patogēni tiek gana bieži izdalīti, lai varētu sekot līdz rezistentu baktēriju īpatsvaram. Slimnīcās, neņemot vērā uzliesmojumus, parasti biežāk izdalītās baktērijas ir *E.coli* un *S.aureus*. Tāpēc tie ir piemēroti mērķa organismi, tomēr uzraudzīto mikroorganismu spektrs jāpaplašina, ņemot vērā lokālo situāciju un klīnisko nozīmi. (Kronvall, 2010)

Selekcijas kļūda, iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji, testēto AB skaits, salīdzināšanas problēmas, grūtības analizēt tendences nesagādā nekādus sarežģījumus klīnicistiem, izvēloties AB, kuras ir piemērotākās terapijai, bet tas liedz iespēju izstrādāt uz pierādījumiem balstītus ieteikumus un uzraudzības sistēmu padara neefektīvu. Tie ir tikai daži piemēri par nepieciešamību ne tikai veikt datu vākšanu, bet arī apspriest un interpretēt rezultātus. Ideālas uzraudzības sistēmas ieviešana rezistences gadījumā nav iespējama. Slimnīcu līmenī veicot rezistentu mikroorganismu uzraudzību, visi šie faktori jāņem vērā. (WHO, 2012; Holloway, 2009; Curtis, 2004)

3.5.2. Antibakteriālo līdzekļu patēriņa uzraudzība

Zāļu lietošanu (*drug utilisation*) PVO definē kā medikamentu reklamēšanu, izplatīšanu, izrakstīšanu un lietošanu sabiedrībā, un medikamentu lietošanas medicīniskās, sociālās un ekonomiskās sekas. Šī definīcija ir pat plašāka par farmakoepidemioloģijas definīciju, jo tā iesaka pievērst uzmanību sekām ne tikai individuālā līmenī un medicīniskā aspektā, bet visos līmeņos, pat ekoloģiskā. Līdz ar to medikamentu lietošanas uzraudzība ietver aspektus, kas pārsniedz iedarbības (ekspozīcijas) un efekta (iznākuma) saistību, kas pārsvarā fokusējas tikai uz terapijas efektivitāti un blakusparādībām. (WHO & Expert_committee, 2006)

Ir dažādas pieejas, lai izvērtētu medikamentu, tai skaitā AB, lietošanu. To lielā mērā nosaka uzraudzības mērķis. Tas var samazināt noteiktu AB patēriņu, samazināt AMR, vai arī izvērtēt AB terapijas racionalitāti. Bieži vien atšķirīgi ir arī datu avoti un datu lietotāji. Rezultātu lietotāji var būt veselības aprūpes organizētāji, medikamentu aģentūras, medikamentu ražotāji un izplatītāji, akadēmiskais personāls, veselības aprūpes darbinieki, epidemiologi, ekonomisti un sociologi. Informācija par AB lietošanu ir nepieciešama arī klīniskajiem farmakologiem un klīniskajiem mikrobiologiem. (WHO, 2003; Strom, 2005; WHO, 2012)

Pirmie mēģinājumi veikt medikamentu patēriņa pētniecību aizsākās pagājušā gadsimta vidū (sešdesmitie gadi). Sākums meklējams Skandināvijas valstīs, Lielbritānijā un Ziemeļamerikā. Toreiz pētījumi tika veikti mārketinga mērķiem un tos finansēja zāļu ražotāji un izplatītāji. Tajā laikā tirgū parādījās milzīgs medikamentu apjoms un radās nepieciešamība veikt medikamentu izvērtējumus un salīdzinājumus. Šī iemesla dēļ PVO Eiropas reģions izveidoja Medikamentu lietošanas izpētes grupu. Arī ASV tajā laikā bija līdzīga iniciatīva, bet mazākā apjomā. ASV veiktajos pētījumos lielāks uzsvars tika likts uz pētījumiem par ārsta un pacienta attiecībām un uzvedības pētījumiem saistībā ar AB lietošanu. (WHO, 2003; Strom, 2005)

Šobrīd par ieteicamo AB patēriņa uzraudzību Eiropas Savienībā atzīta ECDC koordinētā sadarbības tīkla ESAC-Net piedāvātā metodoloģija. Laika periodā no 2001. līdz 2007. gadam ESAC bija Eiropas Komisijas DG/SANCO finansēts starptautisks tīkls, bet kopš 2007. gada septembra projektu sponsorē Eiropas Slimību profilakses un kontroles centrs (ECDC), bet kopš 2011. gada tas ir viens no ECDC tīkliem. Projekta mērķis ir vākt salīdzināmus un ticamus datus par AB patēriņu Eiropas Savienības valstīs. 2007. gadā ESAC tīklā ir 36 dalībvalstis, kuras darbojas vienā vai vairākās projekta apakšfāzēs, bet 2011. gadā tās bija 30 ES dalībvalstis. Katrā valstī ir kontaktpersona, kura organizē nepieciešamo datu vākšanu, nosūtīšanu un pārbauda datu kvalitāti. Jau vairākus gadus arī Latvija aktīvi iesaistīta

tīkla darbībā, sniedzot informāciju gan par ambulatoro AB, gan intrahospitālo patēriņu. Galvenais indikators, kas raksturo AB patēriņu ir DDD uz 1000 iedzīvotājiem dienā (DID) un iepakojumu skaits uz 1000 iedzīvotājiem dienā. (ESAC-Net, 2012; Adriaenssens, 2011)

3.6. Latvijas situācija, balstoties uz EARS-Net un ESAC-Net rezultātiem

Kopš 2004. gada daļa Latvijas mikrobioloģijas laboratoriju ir iesaistījušās Eiropas antimikrobās rezistences uzraudzības sistēmā (EARSS), kuras ietvaros tiek veikta regulāra antibakteriālās rezistences uzraudzība. 2010. gadā iesaistītas bija 10 laboratorijas, kuras iesniedza datus atbilstoši EARS-Net protokolam. Tika analizēti no asinīm vai cerebrospinalā šķidruma izdalīti *S.pneumoniae* (n=67), *S.aureus* (n=339), *E.coli* (n=182), *E. faecalis* (n=64), *E. faecium* (n=45), *K.pneumoniae* (n=108) un *P.aeruginosa* (n=35). Iezīmējas, ka 14% no visiem *S.aureus* bija MRSA, *E.coli* rezistence pret trešās pasaules cefalosporīniem bija 12%, bet pret fluorhinoloniem -14%. *K.pneumoniae* ir nejūtīga pret fluorhinoloniem un trešās paaudzes cefalosporīniem vairāk kā 50% gadījumu. *S.pneumoniae* rezistence pret penicilīniem un makrolīdiem nepārsniedz 5%. Arī 2011. gada rezultāti ir līdzīgi. Uz citu valstu fona Latvija iezīmējas ar augstu *K.pneumoniae* un *E.coli* rezistenci pret trešās paaudzes cefalosporīniem. (ECDC & EARS-Net, 2011)

Aplūkojot ambulatoro AB patēriņu Latvijā, izmantoti ESAC-Net rezultāti. 2010. gada patēriņš Latvijā ir viens no zemākajiem Eiropas Savienībā un veido tikai 11,1 DDD uz 1000 iedzīvotājiem dienā (DID). Patēriņa mediāna ir 18,3, bet augstākais patēriņš novērots Grieķijā (39,4DID), kur ir arī nelabvēlīgākā situācija saistībā ar AMR izplatību. Salīdzinoši augsts patēriņš ir arī Luksemburgā (28,6 DID), Beļģijā (28,4 DID) un Francijā (28,2DID). Arī aplūkojot AB patēriņa kvalitātes indikatorus, Latvijas situācija izskatās laba. Piemēram, plaša spektra AB lietošanas attiecība pret šaura spektra penicilīniem ir 5,32 (mediāna ES = 6,79). Tomēr hospitālais AB patēriņš Latvijā ir lielākais ES un veido 3 DID jeb 21% no kopējā patēriņa. Augstāks patēriņš ir Somijā, bet to var izskaidrot ar datu vākšanas sistēmu. Tieši tāpēc Latvijā stacionārās ārstniecības iestādēs jāpievērš pastiprināta uzmanība AB lietošanai. Visplašāk lietotā AB grupa ir cefalosporīni un citi plaša spektra beta-lakām AB (J01D). Citas AB lietošanas īpatnības un tendences Latvijas slimnīcās aplūkotas Rezultātu sadaļā. (ECDC & ESAC-Net, 2012)

3.7. AMR izplatību ietekmējošie faktori un slimnīcas loma tajā

Ir skaidri zināmi galvenie faktori, kas var veicināt rezistences attīstību.

1. Nepietiekama infekciju kontrole ārstniecības iestādē.
2. Nesaprātīga AB izvēle:
 - plaša spektra AB lietošana situācijās, kad tas nav nepieciešams;
 - nepārdomāta AB izvēle empīriskai terapijai;
 - nepamatota jaunāko AB izvēle;
 - AB nevajadzīga lietošana.
3. Nepareiza AB lietošana:
 - pārāk ilglaicīga vai pārāk īsa terapija;
 - neatbilstošas devas.
4. AB lietošana lauksaimniecībā un veterinārajā medicīnā.
5. Inovāciju un jaunu antibakteriālu līdzekļu trūkums (WHO, 2012; Balabanova, 2004; Smith RD, 2002; Gould, 1999)

Ījāņem vērā, ka rezistences attīstību var veicināt arī pacientu slimību smaguma pieaugums, imūnsupresētu pacientu skaita pieaugums, jaunu ierīču un procedūru lietošana, kas var kavēt efektīvu infekciju kontroli un izolācijas režīma ievērošanu slimnīcā. Tādējādi visām aktivitātēm, kas vērstas uz AMR apkarošanu, jābūt orientētām gan uz infekciju kontroli, gan saprātīgu AB terapiju, gan inovāciju ieviešanu. Šāda pieeja būtiska gan slimnīcas līmenī, gan valsts līmenī, gan globālā līmenī. Slimnīcas līmenī jābūt gan AMR, gan AB patēriņa uzraudzībai, gan jāievieš un jāveicina uz pierādījumiem balstītu infekciju kontroles pasākumi, gan jāveicina ātra diagnostikas metožu ieviešana, gan arī jā rūpējas par saprātīgu AB terapiju un kontrolētu jauno AB lietošanu. Nacionālo, internacionālo un globālās aktivitāšu izklāsts pieejams ES, PVO vadlīnijās un rekomendācijās. (Gould, 1999)

Ņemot vērā iepriekš uzskaitītos riska faktoros, slimnīcas ir bīstamas, jo pirmie trīs faktori ir aktuāli visās ārstniecības iestādēs. Slimi un inficēti pacienti tiek apvienoti vienā lielā “hospitalizēto” pacientu grupā. Līdzās var nonākt pacients ar rezistentu mikroorganisma izsauktu infekciju vai tāds, kas nēsā rezistentu baktēriju savā zarnu traktā, un pacients ar hronisku vai īslaicīgu imūnsupresiju, piemēram, dēļ nesen veiktas ķirurģiskas operācijas vai ķīmijterapijas. Tiešu un netiešu kontaktu iespēja starp šiem pacientiem ir neizbēgama. Tam par iemeslu ir gan slimnīcu plānojums (slimnīcu palātas nav vienvietīgas un pat ne divvietīgas, tualetes bieži ir koplietojamas), gan darba organizēšana slimnīcā, gan nelielas (bet būtiskas) veselības darbinieku kļūdas. M. Lindsijs Greisons (*Lindsay Grayson*) grāmatas “*Antibiotic Policies: Controlling Hospital Acquired infections*” ievadā raksta, ka “tādējādi

slimnīcas, daudziem virulentiem mikroorganismiem, darbojas kā milzīgas PĶR² mašīnas, ātri pavairojot rezistentu mikroorganismu skaitu, bet bez nepieciešamības pēc Taq polimerāzes³” (Gould & van der Meer, 2011)

Ar veselības aprūpi saistītu infekciju (VASI) kontrole slimnīcās vēl arvien ir nepietiekama. Pārāk ilgi stimulēti veselības aprūpes kvantitatīvie rezultāti – augsts hospitalizēto un operēto pacientu skaits, liels slimnīcā pavadītais laiks, jaunas invazīvas manipulācijas, bet ne kvalitatīvie rādītāji. Tikai pēdējās divas desmitgadēs veselības aprūpes sistēmu organizatori ir pievērsušies kvalitatīviem rādītājiem un veicinājuši samazināt, piemēram, hospitalizācijas ilgumu. Inženiertehniskie infekciju kontroles pasākumi vēl joprojām ir izrādījušies pārāk dārgi, lai gan gala iznākuma - VASI un rezistences izmaksas noteikti ir lielākas, bet daudz grūtāk pamatojamas. Jau 2001. gadā PVO savā stratēģijā rezistences pakarošanai norādīja uz tālumā esošajiem AMR draudu mākoņiem, tomēr veiktās aktivitātes nav bijušas pietiekamas un AMR ir kļuvis par reālu sabiedrības veselības draudu. (ECDC, 2009; Gould & van der Meer, 2011)

Ir divi veidi, kā pacients var iegūt rezistentu mikroorganisma izsauktu infekciju. To var iegūt no cita pacienta, medicīniskā personāla, apkārtējās vides (eksogēna infekcija) vai to var izraisīt paša pacienta mikroorganisms (endogēna infekcija). Abos gadījumos inficēšanos var veicināt AB spiediens. Tas var notikt caur jaunu rezistences gēnu mutācijām vai pārveidojoties bakteriālajai ekoloģijai (piemēram, cilvēku vai dzīvnieku zarnu traktā), kas veicina rezistentu gēnu pāreju no vienas baktēriju klases uz citu. (Gould & van der Meer, 2011)

Lai raksturotu AB patēriņa saistību ar rezistenci, lieto jēdzienu „ antimikrobās rezistences selekcijas spiediens”. (AMRS) AMRS noteiktā ģeogrāfiskā teritorijā ir atkarīgs no:

- cilvēku skaita noteiktā teritorijā, kuri saņem AB;
- saņemto AB veida;
- kopējā patērēto AB daudzuma (masa). (Brown & Nathwani, 2005)

Tātad ne tikai potenciāli inficēto pacientu grupēšana stacionāru ārstniecības iestādī padara par augsta riska vietu attiecībā uz rezistences attīstību. Procentuāli liels pacientu skaits tiek ārstēts ar AB, tie saņem augstāka riska (plašā spektra) AB un bieži tiek ārstēti ar vairāk kā vienu AB, kas palielina kopējo patērēto AB daudzumu. Par augsta riska antibakteriāliem

² PĶR – polimerāzes ķēdes reakcija

³ Taq polimerāze – termostabila polimerāze

līdzekļiem uzskata AB, kuras veicina rezistences attīstību, piemēram, hinoloni, plaša spektra cefalosporīni. (Gould & van der Meer, 2011)

Saistība starp AB ekspozīciju un rezistences attīstību ir aplūkota daudzos zinātniskos pētījumos. Piemēram, pacientiem, kuriem infekciju izraisījis pret penicilīnu nejutīgs *S.pneumoniae*, iepriekšēja augsta riska (beta laktāmi, makrolīdi) AB lietošana, uzskatāma par riska faktoru. Līdzīgi rezultāti novēroti arī citiem mikroorganismiem. Visbiežāk par nesenu AB lietošanu uzskatāms laika periods, kas nepārsniedz četras nedēļas. (Eng, 2003) Pirmajā plašākajā Eiropā veiktā populācijas pētījumā par saistību starp antimikrobo līdzekļu lietošanu un antimikrobo rezistenci tika atrasta saistība starp *S.pneumoniae* un kopējo pārdoto makrolīdu un beta laktām grupas AB apjomu sabiedrībā. Šī paša pētījuma ietvaros 6 valstīs tika meklēta saistība pacientiem, kuri neievēro ārsta norādījumus un rezistences rādītājiem. Tomēr matemātiski statistiska saistība netika novērota, jo ārsta norādījumu ietekmes un AB pieejamības bez receptes pievienotā riska izvērtēšana ir komplicēta. (Bronzwaer, 2002; Smith RD, 2002) Metodoloģiski šo saistību var meklēt gan laboratoriskos *in vitro* pētījumos, gan individuālos pacienta līmeņa pētījumos, gan ekoloģiskos slimnīcu un valstu pētījumos.

3.8. AB patēriņa uzraudzība un pētniecība slimnīcās

Lai izvērtētu antibakteriālo līdzekļu patēriņu slimnīcās, var lietot gan kvantitatīvās, gan kvalitatīvās pētniecības metodes. Plašāk tiek lietotas kvantitatīvās metodes, kuru rezultāti ir vieglāk vispārināmi un salīdzināmi. Tomēr, arī kvalitatīvās metodes var tikt pielietotas, lai labāk izprastu ārstu un pacientu attiecības un faktorus, kuri ietekmē lēmuma pieņemšanu.

3.8.1. Kvantitatīvi patēriņa pētījumi slimnīcās

Kvantitatīvos pētījumos galvenais mērķis ir raksturot pašreizējo stāvokli un tendences. Šādam nolūkam datus izmanto, lai raksturotu un stratificētu patēriņu atkarībā no demogrāfiskiem vai citiem kritērijiem. Šos datus var izmantot arī kā „saucēju”, piemēram, lai aprēķinātu blakus parādību incidenci vai citus rādītājus, kā arī lai plānotu intervences (profilakses pasākumus), medikamentu ražošanu un izplatīšanu, medikamentu kompensācijas mehānismus un neatliekami nepieciešamo medikamentu apjomu. (WHO, 2003; Strom, 2005).

AB patēriņa raksturošanai var izmantot agregētus (apkopotus) un individuālus datus. Individuāli dati var sniegt vistīcāmāko informāciju par AB patēriņu un saistību ar ārstēšanas indikāciju. Tas ļauj arī standartizēt patēriņa informāciju, ņemot vērā pacientu veselības stāvokļa smagumu nodaļās, nodaļas profilu un citus faktorus, kas var ievērojami ietekmēt AB lietošanu. Šāda informācija ļauj katrai struktūrvienībai identificēt, vai novērotais rezultāts saskan ar paredzamo.

Vēl viena individualizēto datu priekšrocība ir pārlicība, ka ir zināms reāli izlietotais, nevis pasūtītais apjoms. Pētījumi rāda, ka ne visi medikamenti, kuri nonāk nodaļās, tiek izlietoti. Tam ir vairāki iemesli – pārāk lieli medikamentu krājumi, beigušies derīguma termiņi, nepiemēroti iepakojumi (viss iepakojums netiek izlietots). Dažās valstīs medikamenti tiek doti līdz terapijas turpināšanai pēc izrakstīšanās no slimnīcas. Arī tas var ietekmēt kopējo patēriņu slimnīcā. Arvien biežāk slimnīcās tiek ieviestas elektroniskas sistēmas medikamentu izrakstīšanai, kas ļauj analizēt informāciju gan agregētā, gan individuālā līmenī. Piemēram, analizē iekļaut pacientu raksturojošu informāciju. Tomēr daudzās valstīs tas vēl nav iespējams, tāpēc agregētu datu apkopošana no slimnīcu aptiekām ir biežāk lietotā metode kopējā patēriņa identificēšanai un jaunu hipotēžu un problēmu definēšanai. Tai var sekot mērķtiecīgi pētījumi sīkākai patēriņa izpratnei. (ESAC-Net, 2012, Madaras-Kelly, 2003, Bronzwaer, 2002, Cizman 2004, Curtis, 2004)

Turpmāk aplūkošu divas iespējas, kā labāk izprast AB lietošanas paradumus stacionārās ārstniecības iestādēs: aptiekas rīcībā esošās medikamentu aprites informācijas izmantošanu un AB lietošanas punkta prevalences pētījumus kā instrumentu labākai AB patēriņa izpratnei.

3.8.1.1. Apkopota AB patēriņa izvērtēšana

Pētījumi un uzraudzības sistēmas, kas ir izveidotas, balstoties uz slimnīcu aptieku medikamentu aprites datu bāzēm, var ievērojami atšķirties, jo šo datu bāzu mērķis ir nodrošināt ātru un efektīvu medikamentu uzskaiti un nogādi nodaļās. Sistēmas mērķis nav sekot līdzi patēriņa tendencēm.

Pieejamā informācija var būt par

- slimnīcas nodaļu pieprasīto AB daudzumu;
- slimnīcas nodaļās saņemto AB daudzumu;
- slimnīcas nodaļās izlietoto AB daudzumu;
- starpību starp nodaļā nogādāto AB daudzumu un atlikumu.

Medikamentu aprites sistēmās var atšķirties arī izmantotās mērvienības. Vistipiskākie medikamentu patēriņu raksturojošie dati ir izmaksas vai izmaksas par vienību, svars (grami, mg, MU), iepakojumu skaits, tablešu skaits, devu skaits, izrakstu skaits, pacientu skaits, kuri saņem medikamentu. Rezultātu izsaka kā rādītāju uz noteiktu populāciju un noteiktā laika periodā. Medikamentu aprites nodrošināšanai parasti būtiskākā informācija ir iepakojumu skaits un izmaksas. AB patēriņa analīzē izmaksu izmantošana no pētnieku puses tiek kritizēta. Tas, iespējams, ir efektīvs veids, lai motivētu slimnīcas administrāciju par papildus resursu nepieciešamību AB patēriņa kontrolei, bet dati ir grūti interpretējami un nav salīdzināmi starp dažādām slimnīcām un valstīm. Turklāt sekot rezultātu izmaiņām laikā var būt grūti, jo medikamenta cenas var ievērojami mainīties. Arī iepakojumu skaits nav piemērotākā mērvienība patēriņa izvērtēšanai slimnīcā, jo to lielums un veids var mainīties. Slimnīcā lietotais iepakojums ne vienmēr atbilst vienam terapijas kursam, kā tas bieži ir ambulatorajā praksē. Visi patēriņu raksturojošie rādītāji ir pieņēmumi vai indikatori, jo nav skaidra lietošana pacienta līmenī. (Strom, 2005) (Curtis, 2004)

Kā var pielietot kopējos patēriņa datus:

- saistīt ar rezistences izplatību
- sekot līdzi tendencēm
- raksturot lietoto AB spektru

Ja iezīmējas kādas izmaiņas patēriņā vai netipisks lietoto AB spektrs, var izvirzīt specifisku hipotēzi un veikt papildus pētījumus.

Lai raksturotu un salīdzinātu patēriņu, ir nepieciešami standartizēti rādītāji un klasifikācijas sistēma. Pasaulē plaši tiek lietota AB patēriņa analīze, izmantojot Pasaules Veselības organizācijas izstrādātās Dienas Definētās Devas (DDD), izmantojot Anatomiski terapeitisko vielu klasifikāciju (ATC). 1996. gadā Pasaules Veselības organizācija atzina, ka nepieciešams ATC/DDD sistēmu ieviest kā standartu medikamentu patēriņa analīzē. ATC klasifikācija nozīmē, ka AB tiek klasificētas, balstoties uz aktīvās vielas galveno terapeitisko pielietojumu. Jaunākajās slimnīcu aptieku datubāzēs AB tiek klasificētas, izmantojot ATC klasifikatoru, bet, ja tas tā nenotiek, tad patēriņa analīze ir daudz laikietilpīgāka, jo Pasaules Veselības organizācijas starptautiskā darba grupa par zāļu statistikas metodoloģiju nosaka DDD tikai tiem medikamentiem, kuri iekļauti ATC klasifikatorā. DDD ir pieņemtais vidējais vielas daudzums diennaktī, kurš tiek lietots pieaugušam, 70 kg smagam pacientam biežākajai terapeitiskajai indikācijai. Ir jāatceras, ka DDD ir tikai mērvienība, nevis ieteiktā dienas deva. Dažiem pacientiem un pacienta grupām DDD var būt atšķirīgs. To var ietekmēt tādi faktori kā vecums, ķermeņa svars, nieru funkcijas. DDD parasti nosaka tīrai aktīvajai vielai, nevis preparātam. Jāatzīmē arī tas, ka DDD ir noteikts medikamentam, kurš tiek lietots monoterapijā. (Cizman, 2004; Muller, 2007; Vander Stichele, 2006)

Salīdzinot antimikrobo līdzekļu lietojumu dažādās slimnīcās vai valstīs, jāņem vērā arī kādas ATC grupas iekļautas - vai izmantoti J0 (antimikrobie līdzekļi) vai J01 (AB) grupas līdzekļi. Jāņem vērā arī tas, ka ATC/DDD klasifikācija regulāri tiek atjaunota un izmaiņas parādās gan noteiktajos DDD, gan ATC kodos. Šī iemesla dēļ, ieteicams datubāzēs veidot masas vienības un tikai rezultātus pārveidot DDD, norādot atbilstošo klasifikatora versiju. (Kuster, 2008)

Ne tikai ATC/DDD sistēma, bet arī „saucējs”, kuru lieto AB patēriņa raksturošanai, var sagādāt problēmas. Lai atvieglotu salīdzināšanu, ir būtiski samazināt AB lietošanas variācijas, kuras atspoguļo populācijas izmaiņas laika gaitā. To veic, izmantojot blīvuma rādītājus (*density rate*). Lai izteiktu patēriņu kā rādītāju, ir jābūt precīzi nodefinētam „saucējam”, jeb denominatoram un laika vienībai (mēnesis, ceturksnis, gads). Ārpus slimnīcas lietotā AB patēriņa raksturošanai visbiežāk izmanto „iedzīvotāju dienas” (*inhabitant days*), tomēr oficiālajās publikācijās to definē kā vienā dienā patērēto DDD vienību skaitu uz 1000 valsts iedzīvotājiem (DID). Šajā gadījumā laika vienība ir diena, bet „saucējs” kopumā ir personlaiks. Tas nav piemērots rādītājs slimnīcu salīdzināšanai. (Kritsotakis & Gikas, 2006; Zarb, 2011; Valsts zāļu aģentūra, 2010)

Biežāk lietotie „saucēji” patēriņa raksturošanai stacionārās ārstniecības iestādēs ir:

- gultas dienas attiecīgā profila nodaļā vai stacionārā;
- uzņemto pacientu skaits;
- izrakstīto pacientu skaits;
- pabeigtās ārstēšanas epizodes;
- iedzīvotāju skaits reģionā.

Pēc PVO ieteikuma visbiežāk lietotais „saucējs” ir gultdienas jeb pacienta pavadītais laiks slimnīcā. Jāatzīmē, ka literatūrā bieži nav precīzi definēts jēdziens „gultdienas”. Lai salīdzinātu rezultātus, jānoskaidro, vai uzņemšanas un izrakstīšanas diena tiek skaitīta kā viena pilna diena, divas dienas vai arī vispār netiek skaitītas. Veicot salīdzinājumu starp dažādu valstu iestādēm, tas var izrādīties nozīmīgi. Tiek izmantoti arī tādi jēdzieni kā izmantotās gultas dienas (*occupied bed days (OBD)*), pacientu dienas (*patient days*). Pārreķinot rezultātus, izmantojot gultdienas, ietverot izrakstīšanās dienu un to izslēdzot, patēriņa analīzes atšķirības sasniedz pat 26%. Šī atšķirība ir lielāka slimnīcās ar mazāku hospitalizācijas ilgumu, jo aprūpe ir intensīvāka. Analizējot kopējo AB patēriņu, ir svarīgi arī identificēt visas nodaļas, kuras saņem AB, un tieši šo nodaļu gultdienas izmantot patēriņa analīzē. Tas nozīmē, ka, ja gribam raksturot tieši AB patēriņu hospitalizētiem pacientiem, jāizslēdz no analīzes, piemēram, dienas stacionāri un ambulatorās aprūpes kabinetā (Kuster, 2008; Curtis, 2004; Kritsotakis & Gikas, 2006; Ansari, 2010)

Gultdienas ir komplekss rādītājs, kuru ietekmē uzņemto pacientu skaits, hospitalizācijas ilgums un gultu noslodzes rādītājs. Tieši tāpēc gultdienu izmantošanai ir būtiski trūkumi un tas pilnībā neraksturo antimikrobās rezistences selekcijas spiediena risku. Lai veiktu objektīvāku situācijas raksturojumu un tendenču analīzi, jāapkopo dati arī par slimnīcas noslodzes rādītāju izmaiņām laikā. (Filius, 2005; Ansari, 2010) Kā zināms, tad hospitalizācijas ilgums slimnīcās samazinās un ārstēšana tiek padarīta intensīvāka. Latvijā vidējais gultdienu skaits uz vienu pacientu 2011. gadā bija 8,44 dienas, 2010 – 8,54 bet 2008. gadā tās bija 9,5 dienas (VEC, 2012). Kā norādīts VM dokumentā „Veselības aprūpes pakalpojumu sniedzēju izvietojuma plāns līdz 2018. gadam - diskusiju dokuments” PSKUS tās būs 5,9 dienas, bet Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīcā – 7,7 dienas. Hospitalizācijas laika samazināšanās tendence novērojama visā pasaulē, jo gan stacionārā aprūpe, gan ambulatorā aprūpe kļūst intensīvāka. Protams, vidējam hospitalizācijas ilgumam ir tikai informatīvs raksturs, jo to ietekmē gan pacientu vecums (>60 gadiem ārstējas ilgāk), gan nodaļu profils (piemēram, transplantoloģijas nodaļās pacienti uzturas ilgāk). Tas korelē arī ar slimības smagumu, jo smagāk slimu pacientu hospitalizācijas laiks ir lielāks. (VM, 2012; Kuster, 2008)

Izmaiņas, kuras novērojamas stacionāro pakalpojumu statistikā, ietekmē arī rādītājus, kuri tiek izmantoti aprēķinos. Palielinoties uzņemto pacientu skaitam un samazinoties hospitalizācijas laikam, var rasties situācija, kad DDD uz uzņemto pacientu skaitu nemainās, bet DDD uz gultas dienām, pieaug. Tāpēc, interpretējot AB patēriņu stacionārās ārstniecības iestādēs, jāņem vērā arī tādi rādītāji kā hospitalizācijas ilgums un DDD/uz uzņemto pacientu skaitu kā papildus rādītājs. Šo rādītāju mazāk iespaido hospitalizācijas ilgums. Veicot stratificētu analīzi dažāda profila nodaļās, jāņem vērā, ka viens patients hospitalizācijas laikā var tikt vairākas reizes uzņemts dažāda profila nodaļās, tāpēc uzņemto pacientu skaits ir rādītājs, kuru grūti izmantot stratificētā datu analīzē. (Kritsotakis & Gikas, 2006) (Filius, 2005; Ansari, 2010).

Salīdzinājuma problēmu starp dažādām iestādēm palielina pacientu profils (*case mix*), kuri tiek ārstēti. Lai samazinātu tā ietekmi uz rādītājiem, Apvienotās Karalistes pētnieki piedāvāja izmantot pabeigtās aprūpes epizodes kā indikatoru, tomēr tas nav ieguvis plašu pielietojumu un tiek ieteikts tikai padziļinātai analīzei slimnīcās. (Curtis, 2004)

Nesakritības starp PDD/DDD/RDD

Jāatceras, ka DDD ir mērvienība un rekomendētais DDD ne vienmēr sakrīt ar rekomendēto dienas devu (*recommended daily dose RDD*) vai patiesi izrakstīto dienas devu (*prescribed daily dose PDD*).

Izrakstītās dienas devas (PDD) atbilst nevis konkrētam AB daudzumam, bet ārstēšanas dienām neatkarīgi no nozīmētās devas un to dēvē par ekspozīcijas dienām. Ja ir pieejami aptiekas dati, lai noskaidrotu PDD tiek rēķināta kā attiecība starp DDD un terapijas dienām. Tā tiek konstatēta iespējamā izrakstītā dienas deva. PDD parasti atspoguļo parasto devu, kāda tiek nozīmēta iestādē. (de With, 2009; Muller, 2006).

Dažos pētījumos līdzīgu rādītāju dēvē par terapijas dienām (*the number of days of therapy, DOT*). DOT atbilst vienai AB nozīmēšanas epizodei vienā dienā neatkarīgi no devas (daudzuma un reizēm dienā). Piemēram, viena deva cefazolīna vai trīs devas cefazolīna pa 1 g vienas dienas laikā, atbilst vienai DOT vienībai, bet, ja patients saņem 2 dažādas AB, tas atbilst 2 DOT. Šī veida analīze slimnīcas līmenī ir iespējama, ja medikamentu nozīmēšanas sistēma ir elektroniska. (Kuster, 2008; Polk, 2007)

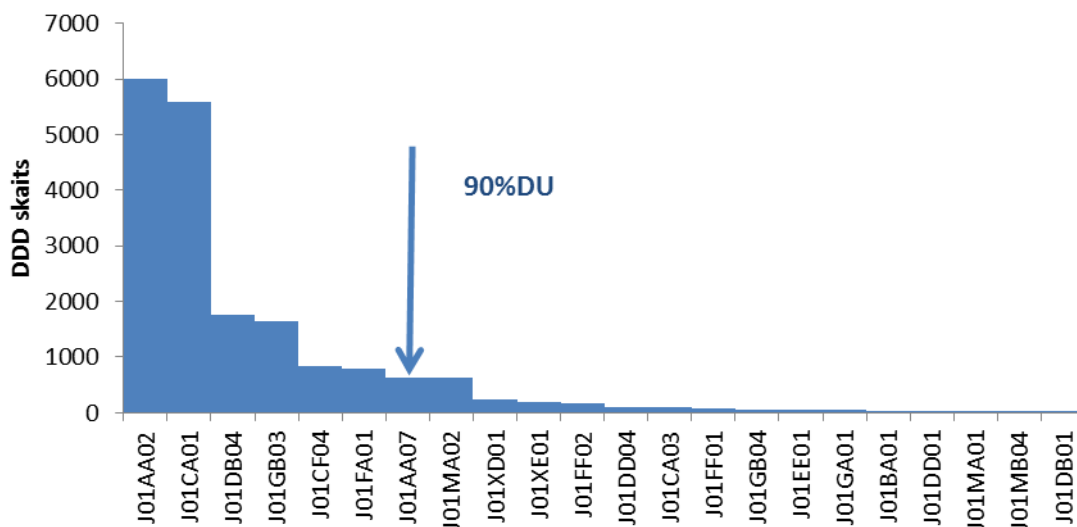
Vairākos pētījumos ir pierādīts, ka ne vienmēr WHO/ATC indekss atspoguļo patieso devu, kāda tiek izmantota terapijā, parasti tā ir zemāka. Tāpēc izmantojot DDD, AB lietošanas apjoms var tikt pārvērtēts pat par 32-53%. Tam par iemeslu ir nelielais DDD indekss tādām bieži lietotiem AB kā amoksicilīns kombinācijā ar klavulānskābi (turpmāk-amoksicilīns/klavulānskābe). WHO noteiktais DDD šī medikamenta perorālai terapijai ir 1

grams. Rekomendētā dienas deva (RDD) atšķiras dažādās iestādēs, un parasti tiek izmantota vadlīnijās norādītā deva pie neizmainītiem nieru funkcijas rādītājiem. PSKUS vadlīnijās ieteiktā deva pneimonijas pacientu ārstēšanā (pacienti ar blakusslimībām) ir 1,2 grami 3 reizes dienā. Izsakot to aktīvās vielas gramos, veidojas attiecība 1DDD: PDD. Freiburgas slimnīcā (Vācija) tika veikts punkta prevalences pētījums, lai noskaidrotu šo attiecību reālajā dzīvē un tā bija 1:1,75. Līdzīgā pētījumā Besancon slimnīcā (Francija), šīs attiecība bija 1:2,97. Pētījumā Freiburgas slimnīcā konstatēja, ka PDD nesakritība bija lielāka ar DDD nekā RDD. Lielākās nesakritības bija vērojamas tieši šaura un vidēja spektra beta-laktām AB (plaša spektra penicilīni un penicilīnu kombinācijas - J01C grupa atbilstoši ATC klasifikācijā. Jāatzīmē, ka šī nesakritība vērojama gan ES, gan ASV. Pētījumi rāda, ka tendenču analīze, izmantojot PDD, nevis DDD, uzrāda mazāk strauju pieaugumu (de With, 2009; Muller, 2006; MacDougall & Polk, 2008; de With, 2006; Polk, 2007). Apzināties šīs atšķirības ir būtiski, lai raksturotu antibakteriālās rezistences selekcijas spiedienu. Izvēloties piemērotāko rādītāju, lai raksturotu saistību starp AR un AB patēriņu, jāņem vērā šīs atšķirības. Ekoloģiskais AB spiediens 3g amoksicilīna/klavulānskābes var dot atšķirīgu efektu, ja tas ir nozīmēts 3 pacientiem pa vienam gramam, vai arī vienam pacientam nozīmēti 3 grami, kā tas ir rekomendēts PSKUS un arī Vācijas slimnīcā. Tomēr tas nepadara WHO/ATC metodoloģiju kā nepiemērotu indikatoru situācijas labākam raksturojumam, jo pētījums Francijas slimnīcā parādīja, ka nesakritība starp rēķināto terapijas dienu skaitu un novēroto bija tikai 5%. Tas nozīmē, ka vismaz tajā iestādē aptiekas dati ir uzticami. Slimnīcas var veikt DDD analīzi, lai raksturotu savu iestādi salīdzinājumā ar citām slimnīcām, bet detalizētākai situācijas izprašanai nepieciešami papildus pētījumi, piemēram, prevalences pētījumi. (Muller, 2006; Mandy, 2004)

AB patēriņa procentuālā analīze (*Drug Utilization approach*)

Pirmo reizi zāļu patēriņa procentuālo metodi aprakstīja U. Bergmans ar kolēģiem 1998. gadā, izmantojot 90 percentīli, WHO/ATC klasifikācijas sistēmu un definētās dienasdevas (Bergman, 1998). Par pamatu tiek izmantots DDD princips, bet tiek analizētas tikai biežāk lietotās AB (AB, kuras sastāda 90% vai 75% no kopējā patēriņa). Lai veiktu patēriņa procentuālo analīzi, AB tika sakārtotas secīgā atkarībā no kopējā DDD apjoma. Dažos pētījumos šo pieeju izmanto, lai raksturotu antibakteriālās terapijas atbilstību esošajām vadlīnijām jeb antibakteriālās terapijas kvalitāti. (Bergman, 1998; Zhang, 2008) Šajos pētījumos DDD tiek rēķināts vai nu uz gultas dienu skaitu vai uzņemto pacientu skaitu, analīzē iekļaujot tās AB, kuras veido 90% (75% vai 95%). Šī pieeja ir īpaši populāra Skandināvijā. Zviedrijā šo rezultātu izmanto, lai salīdzinātu veselības aprūpes iestādes.

Novērotas lielas variācijas ne tikai lietoto AB spektrā, bet arī atbilstībā vadlīnijām. Šāda pieeja izmantota pētījumos Dānijā, Itālijā, Izraēlā, Nīderlandē un izmantota arī AB patēriņa un rezistences saistības meklējumos (2. attēls). (Yves Liem, 2010; Arcavi, 2010 ; Mimica Matanovic, 2010; Zarb, 2011)



2.attēls. DU 90% princips. PSKUS 1997. gads (pulmonoloģijas un alergoloģijas profils).

Iepriekš veiktos pētījumos ir rasti pierādījumi, ka lielāks AB skaits, kurus ārsts var izrakstīt saviem pacientiem, ne vienmēr ir saistīts ar labāku izrakstīšanas kvalitāti. Gluži pretēji - īpaši liels pieejamo medikamentu nosaukumu skaits pat ir saistīts ar AB patēriņa pieaugumu. Šī saistība novērota izmantojot ESAC datubāzi, kurā apkopoti dažādu Eiropas valstu dati. Jāatzīmē, ka korelācija novērota neatkarīgi no tā, vai valstī ir augsts vai zems AB patēriņš. Tāpat arī liels AB nosaukumu skaits var liecināt arī par to, ka tirgus ir atvērts. Pozitīvi tas ir vecāku AB gadījumā. Savukārt mazs skaits var liecināt arī par lieliem budžeta ierobežojumiem nevis racionālu AB terapiju. Tomēr pamatā liels viena nosaukuma AB skaits palielina konkurenci un spiedienu uz izrakstītāju un var veicināt AB patēriņu. (Monnet, 2005) Tas ir pierādījies ne tikai teorētiskos pētījumos, bet arī praksē. Piemēram, tirgus nosacījumu maiņa (atvieglojumi) Dānijā, veicināja fluorhinolonu ieplūšanu tirgū, un tam sekoja cenas samazinājums un patēriņa pieaugums. Līdzīga tendence novērota arī Vācijas ambulatorajā patēriņā. Jāatzīmē, ka Dānijā ambulatori lietotie AB tikai daļēji tiek kompensēti no valsts puses, bet Vācijā kompensācija ir daudz lielāka. Tas liek domāt, ka pieejamībai ir lielāka loma nekā izmaksām. (Balabanova, 2004; Kaier, 2011; Jensen, 2010)

3.8.1.2. Prevalences pētījumi AB patēriņa izvērtēšanai

Pēdējos 30 gadus VASI punkta prevalences pētījumi, tiek plaši pielietoti, lai noskaidrotu infekciju prevalenci slimnīcās un raksturotu šo infekciju slogu. Tie prasa ievērojami mazākus resursus kā incidences uzraudzības sistēmas, bet var palīdzēt identificēt augsta riska nodaļas. Parasti šo pētījumu ietvaros tiek vākta informācija arī par AB saņemošajiem pacientiem, jo tas ir palīginstruments, lai ātrāk identificētu pacientus ar infekciju. Tāpēc šo pētījumu sekundārais mērķis var būt AB lietošanas izvērtējums iestādē. Pieaugot AMR izplatībai un centieniem optimizēt un padarīt AB patēriņu racionālu, arvien biežāk tiek veikti AB patēriņa auditi, kas pēc dizaina atbilsts PPS. Atšķirībā no patēriņa pētījumiem, kur tiek izmantota informācija no slimnīcu aptiekām, šajos pētījumos ir pieejami individualizēti dati. Šādi pētījumi ļauj noskaidrot ne tikai AB patēriņu un lietoto AB spektru, bet arī lietotās devas, indikācijas, kā arī sniedz papildus informāciju par konkrētām infekcijām, kuras tiek ārstētas. Īpaši svarīgi ir šādā veidā identificētas VASI, kas ļauj aptuveni noteikt infekciju prevalenci slimnīcās. Šajos pētījumos tiek vākta informācija tikai par pacientiem, kuri saņem AB, un galvenais uzdevums ir AB lietošanas raksturojums, nevis VASI identifikācija. Tāpēc, iespējams, novērotā VASI prevalence šajos pētījumos ir mazāka. (Ansari, 2009; ESAC, 2009)

Latvijā pirmais PPS veikts 2002. gadā un to veica 2 slimnīcās. No 2003.-2011. gadam tas tiek veikts slimnīcās brīvprātīgi katru gadu. Latvijas slimnīcās novērotie rezultāti salīdzināti gan savā starpā, gan ar Igaunijas, Lietuvas, Horvātijas un Zviedrijas rezultātiem. Iegūtajos rezultātos novērotas būtiskas atšķirības. Lietotā PPS metode un vāktā informācija aprakstīta darba sadaļā *Materiāli un metodes*. (Dimiņa, 2009; Dumpis, 2007; Vlahović-Palcevski, 2007)

2006. gadā ESAC tīkla ietvaros pirmo reizi tika veikts AB lietošanas prevalences pētījums, izmantojot tādu pašu metodi kā Latvijā. Pētījums vienlaicīgi veikts 20 Eiropas slimnīcās. 2009. gadā pētījumu atkārtoti 2-5 slimnīcās no katras dalībvalsts. Šo pētījumu mērķis ir pēc vienkāršas metodoloģijas dažādās Eiropas slimnīcās veikt pētījumu, mēģinot izprast novērotās atšķirības starp slimnīcām, identificēt mērķus AB izrakstīšanas kvalitātes uzlabošanai un izstrādāt indikatorus slimnīcu AB patēriņa raksturošanai. 2011/2012. gadā apvienots VASI un AB patēriņa PPS tika organizēts ar ECDC palīdzību ES līmenī. Jau 2006. gada pētījuma rezultāti lika secināt, ka Eiropas slimnīcas ir dažādas, to salīdzināšana jāveic ļoti piesardzīgi, īpaši, ja raksturo VASI prevalenci, jo tā var ievērojami atšķirties ne tikai pacientu smaguma, vecuma dēļ, bet arī tāpēc, ka slimnīcās ir dažādi diagnostikas paradumi. Tāpēc ECDC PPS tika ieviestas stingras definīcijas VASI gadījumiem, bet, iespējams, tās būs

grūti izpildīt visās ES slimnīcās, un rezultātu salīdzināšanas iespējas būs ierobežotas. Ar AB lietošanas analīzi un salīdzināšanu ir mazāk problēmu, jo pētniekam nav jāpieņem lēmums par atbilstību striktām definīcijām, bet jādokumentē esošā prakse. Tieši tāpēc AB lietošanas PPS pētījumi tiek uzskatīti par vienkāršākiem, bet iegūtie rezultāti ir uzticami. (ESAC, 2009)

Vairākos pētījumos šādi tiek ne tikai raksturots AB patēriņš, bet arī izvērtēta terapijas atbilstība. Atbilstība ir subjektīvs jēdziens un bieži nav iespējams šo atbilstību izvērtēt. Pētniecības mērķiem ir skaidri jādefinē, ko nozīmē “atbilstoša terapija” un kādi aspekti tiek ņemti vērā. Piemēram, vai tikai AB nepieciešamība konkrētai diagnozei vai arī AB izvēle kopā ar mikrobioloģiskās informācijas pieejamību, AB ievades veidu un režīmu, terapijas ilgumu, lietotās kombinācijas efektivitāti utt. Pat tad, ja ir šādi stingri kritēriji, izvērtējums jāveic katra individuāla pacienta līmenī. Septiņdesmitajos gados Ziemeļamerikā tika veikta virkne pētījumu, kur mēģināja saistīt neatbilstošu lietošanu ar klīniskiem un ekoloģiskiem efektiem. (Strom, 2005; Willemsen, 2007; Cusini, 2010)

3.8.2. Kvalitatīvi pētījumi

Tā kā uz visiem jautājumiem nav iespējams iegūt atbildes izmantojot kvantitatīvas pētniecības metodes, tiek izmantotas semikvalitatīvas un kvalitatīvas metodes. Piemēram, ar kvalitatīvām metodēm var labāk izvērtēt pacienta apmierinātību par ārsta lēmumu izrakstīt (neizrakstīt) AB. Biežāk atrodamas publikācijas par kvalitatīviem pētījumiem, kuros pētīti faktori, kuri ietekmē primārās veselības aprūpes ārstu lēmumu izrakstīt vai neizrakstīt AB. Lai to noskaidrotu, tiek novērotas aprūpes epizodes un/vai intervētas iesaistītās puses. Tiek lietotas arī anketēšanas pirms un pēc vizītes, un pat telefonintervijas. Līdzīgi mēģina arī noskaidrot, vai pacients ir ievērojis ārsta norādījumus un pēta neievērošanas iemeslus. Atvērtas intervijas var tikt izmantotas arī lai izvērtētu profilakses kampaņas pirms to kvantitatīvas izvērtēšanas vai plašākas ieviešanas praksē. Kvalitatīvi pētījumi tiek veikti arī, lai labāk izprastu infekciju kontroles pasākumu neievērošanu slimnīcu nodaļās. Diemžēl publikācijas, kur kvalitatīvas metodes tiek izmantotas, lai izprastu iemeslus, kuri ietekmē slimnīcu ārstu lēmumus izrakstīt AB ir maz. Ar kvalitatīvām metodēm varētu izvērtēt arī personāla attieksmi pret vadlīnijām un AB izrakstīšanas ierobežojumiem. (Anthierens, 2012; Brookes-Howell, 2012)

Aplūkojot aktivitātes, kas skar AB lietošanas paradumu maiņu, skaidri iezīmējas uzsvars uz ierobežojumiem, vadlīnijām un izglītošanu ar mērķi mainīt paradumu. Tas var novest pie AB izrakstītāju autonomijas jeb lēmuma brīvības samazināšanās. Autonomijas samazināšanās var būt cieši saistīta ar nevēlēšanos sekot jaunajām normām. To izprast var

palīdzēt kvalitatīvās pētniecības metodes. Arvien biežāk paradumu maiņas aktivitātēs veiksmīgi tiek iesaistītas arī medicīnas māsas, bet vēsturiski veidojusies hierarhija veselības aprūpes darbinieku vidū, arī var izsaukt nevēlamas sekas. Iespējams, ka, pirms paplašināt māsu pilnvaras, nepieciešami sociālantropoloģiski pētījumi par iespējamajām sekām. (Charani, 2010)

3.9. AB patēriņa un laboratoriskās informācijas saistīšana

Lai gan bieži tieši infekciju kontroles pasākumi spēlē lielu lomu AMR izplatībā, arī AB patēriņam ir liela nozīme. Tāpēc tiek meklētas iespējas saistīt AB patēriņu ar rezistenci gan *in vitro*, gan *in vivo* līmenī, gan izmantojot agregētus populācijas datus. Pēdējais ir būtiski, lai aplūkotu dažādu intervenču un politikas izmaiņu ietekmi ne tikai uz praksi, bet arī uz rezistences izplatību. Ekoloģiskais AMRS iesaistīts pārsniedz individuālo kaitējumu. Tā kā AMR izplatību ietekmē dažādi faktori, saistību starp AB lietošanas praksi slimnīcā un rezistenci ne vienmēr ir viegli pierādīt. Ir pārlicinoši *in vivo* pētījumu rezultāti par rezistences attīstību pēc AB ekspozīcijas. Tāpēc parasti pozitīvas izmaiņas AB patēriņā tiek uzskatītas par sasniegumu. Pētījumi bieži tiek kritizēti par nespēju kontrolēt visus jaucējfaktorus, tāpēc AB patēriņa un AMR saistība vairāk jāizmanto uzraudzības mērķiem nevis pētniecībai. Var teikt, ka AMR ir proporcionāla AB patēriņam, jo parasti pasākumi, kuri veicina AMR samazināšanu ir kompleksi. AB patēriņa kontrole iet roku rokā ar infekciju kontroli. (Drago, 2010; Gould & van der Meer, 2011)

Lai saistītu AMR un AB patēriņu, tiek izmantoti kopējie patēriņa dati, bet daudz būtiskākus rezultātus var iegūt, izvēloties nozīmīgus mērķa mikroorganismus un noteiktas AB. Izvēloties indikatorus, kuri raksturo situāciju un kurus iespējams ietekmēt.

Piemēram, *E.coli* ir biežs urīnceļu infekciju izraisītājs. Pēdējā laikā novērots, ka mikroorganisma rezistence pret fluorhinoloniem palielinās. Tas noved pie neveiksmīgām urīnceļu infekcijas ārstēšanas epizodēm. Ciprofloksacīns ir plaši lietots fluorhinolons, kurš tiek lietots gan slimnīcā, gan sadzīvē iegūtu infekciju ārstēšanā. Pacienta līmeņa pētījumos ciprofloksacīna lietošana saistīta ar rezistences attīstību. Ietekme ir arī uz ESBL producējošo *K. pneumonia* daudzumu. Saistība meklēta arī ekoloģiskos pētījumos. Tie ļauj izprast baktēriju ekoloģiju, jo sniedz informāciju par vidi, kurā baktērijas atrodas, ne tikai par individuāliem pacienta riska faktoriem. Tomēr bieži vien ekoloģiskos pētījumos netiek lietotas piemērotas metodes. Izmantotas divas pieejas: ģeogrāfiski korelāciju pētījumi un korelācijas laika griezumā. Šādu pētījumu rezultātu analīzē jāizmanto laika sēriju metode. (Drago, 2010; Kern, 2005; Gallini, 2010)

3.10. Saprātīgas antibakteriālās terapijas ieviešanas iespējas ārstniecības iestādēs

Lai gan tikai pēdējos 10 gados tam pievērsta liela starptautiska uzmanība, AB lietošanas stratēģiju ieviešanai dažādu valstu slimnīcās ir sena vēsture. Parasti aktivitātes aprobežojās ar viena vai dažu komponentu ieviešanu. Mūsdienās šīs aktivitātes tiek apvienotas Antimikrobo līdzekļu lietošanas pārvaldības programmās⁴ (APP). Tiek lietoti dažādi termini, lai aprakstītu APP – AB politika, AB menedžmenta, AB kontroles programmas. Visi šie termini attiecas uz visaptverošām aktivitātēm ar mērķi mainīt vai virzīt pareizā virzienā AB lietošanas praksi. AB ir bieži lietoti medikamenti slimnīcās, tāpēc sastāda būtiskas tiešas un netiešas izmaksas. Slimnīcu administrācijas ir vēlējušās ietekmēt AB patēriņu. (Gallini, 2010; Cooke, 2010) Vēlme kontrolēt vai pārvaldīt AB lietošanu aktualizējusies līdz ar slimnīcā iegūtu infekciju un AMR problēmas aktualizēšanos, kas vēl vairāk palielina izdevumus un rada nevajadzīgas ciešanas pacientiem. Matemātiskie modeļi kopā ar epidemioloģijas un rezistences mehānismu izpratni palīdz izprast, kuras no AB patēriņa ierobežošanas stratēģijām var sniegt nozīmīgāko rezultātu. (Gould & van der Meer, 2011; MacDougall & Polk, 2005; Gould, 1999) Slimnīcās izplatās stafilokoki un tiek meklēti piemērotākie empīriskas terapijas principi dažādu infekciju ārstēšanā. Mūsdienās tās varētu dēvēt par vadlīnijām. Jau 60. gados Jans Filips no Svētā Tomasa slimnīcas (Lielbritānija), ierobežoja eritromicīna un novobiocīna lietošanu stafilokoka infekciju ārstēšanai. Bija parādījies MRSA, bet tā izplatība nebija kļuvusi par problēmu. Šī politika likās veiksmīga un tika ieviesta citās slimnīcās. Tika novēroti arī pozitīvi rezultāti saistībā ar rezistenci. Šī agrīnā rīcība samazināja pret eritromicīnu nejutīgu mikroorganismu izplatību slimnīcā no 18% uz 4%. Arī metecilīna/kloksacilīna lietošana veicināja zemu rezistences rādītājus. Tomēr, aplūkojot jautājumu plašāk, izrādījās, ka līdzīgas tendences bija arī slimnīcās bez AB lietošanas politikas vai ieviestajiem infekciju kontroles pasākumiem. Šos novērojumus skaidroja ar dabisku epidēmijas vilni. Tomēr nedrīkst piemirst, ka agrīnie pētījumi arī citās slimnīcās parādīja, ka hloramfenikola, eritromicīna un tetraciklīnu lietošanas ierobežojumi *S.aureus* izsauktu infekciju ārstēšanā palīdzēja atrisināt smagas klīniskas situācijas. Slimnīcās bieži novēro situāciju, kad kāda ārsta paradums lietot noteiktu AB ir tieši saistīta ar baktēriju rezistences rādītājiem. Par AMR apkarošanas stūrakmeni uzskatāms Prīca un Sleiha (*Price D.J, Sleigh JD*) publikācija žurnālā *Lancet* 1970. gadā. Lai ierobežotu rezistentas *K.pneumoniae* izsauktu infekciju uzliesmojumu neiroķirurģiskā intensīvās terapijas nodaļā,

⁴Tulk. Antimicrobial stewardship.

bija mēģināts ierobežot AB izrakstīšanu, uzlabot infekciju kontroli, bet visi šie centieni bija izrādījušies neveiksmīgi. Kad tika pilnīgi pārtraukta AB izrakstīšana, izzuda ne tikai mērķa mikroorganisms, bet samazinājās arī citu infekciju biežums. (Phillips, 2005; Gould, 1999)

Jaunāki piemēri par AB lietošanas politikas ieviešanu meklējami, piemēram, Grieķijā. Jau astoņdesmito gadu beigās tur bija augsti AMR rādītāji. Tāpēc tika uzlikti ierobežojumi noteiktu AB lietošanai ārstniecības iestādēs. Uzsvars tika likts uz jaunākajām AB – trešās paaudzes cefalosporīnu, glikopeptīdu, karbapenēmu, dažu hinolonu, azitromicīna lietošanu. Tomēr slimnīcās ne vienmēr tas tika ievērots. Nebija arī regulāri auditi, lai noskaidrotu, kā esošā politika tiek īstenota. Ziņojumi liecināja, ka sākotnēji uzlabojumi tika novēroti, bet Grieķijas Veselības ministrija 2003. gadā nolēma padarīt pasākumus intensīvākus. Tika izdotas un visiem slimnīcu ārstiem izdalītas arī ekspertu sagatavotas vadlīnijas par antibakteriālo terapiju un profilaksi. Veicot aptauju pēc diviem gadiem, izrādījās, ka tikai 49% ārstu tās ir lietojuši, bet 24% pat nezināja par to esamību. Tas zināmā mērā pierādīja, ka vienreizēja aktivitāte un vadlīniju izstrāde var būt viena no APP komponentēm, bet, tikai kopā ar citiem pasākumiem. 2000. gadā arī Itālijā visām slimnīcām uzlika par pienākumu ieviest APP. Pārbaudot, kā ieviestas dažādas APP komponentes, izrādījās, ka tikai 9,6% slimnīcas ieviesušas AMR uzraudzību, 90% slimnīcu apgalvoja, ka ir ieviesti terapijas ieteikumi, tomēr par ievērošanu nav informācijas. 41% slimnīcu bija ieviests arī ierobežotas pieejamības AB saraksts un 8% slimnīcu mikrobioloģiskās jutības rezultāti tika sniegti tikai par pirmās izvēles AB. Lai gan 18% slimnīcu bija darba grupa par AB terapiju, tikai 11% tika uzraudzīts AB patēriņš, izmantojot DDD. Tas nozīmē, ka lēmumu pieņemšanā diez vai tika izmantoti AMR un AB patēriņa rezultāti ārstniecības iestādē. Tomēr tas nozīmē, ka APP jāklūst mērķtiecīgākām un daudzdimensionālām. (Lelekis & Gargalianos, 2005; Phillips, 2005)

Kā jau aprakstīts iepriekš, kopš 2001. gada Eiropas Savienība rekomendē valstī kopumā, dalībvalstu ārstniecības iestādē un citos sektoros (piemēram, veterinārajā dienestā) ieviest AB lietošanas monitoringu, bet ārstniecības iestādēs arī antimikrobo līdzekļu lietošanas pārvaldības programmu (APP) kas veicinātu saprātīgu antimikrobo līdzekļu lietošanu. (EU, 2001) (Bronzwaer, 2004). Neskaitot Itāliju, vairākās ES dalībvalstīs ir ieviesta prasība, ka šādai sistēmai obligāti jābūt izveidotai visās akūtas palīdzības slimnīcās, un iegūtie rezultāti jāanalizē. Piemēram, Lielbritānijā ir precīzi definētas prasības slimnīcām, izstrādāti arī uz pierādījumiem balstīti palīglīdzekļi programmas realizācijai. Palīglīdzekļu mērķis ir palīdzēt slimnīcām izstrādāt APP un ierobežot *C.difficile*, MRSA bakterēmiju un ar veselības aprūpes sistēmu saistītu infekciju izplatību. Lielbritānijā izveidotais palīglīdzeklis sastāv no septiņām daļām. Tas ietver gan ieteikumus APP izstrādei, gan AB lietošanas vadlīnijas, piemēram, plaša spektra aģentu lietošanas ierobežojumus, otrās un trešās paaudzes

cefalosporīnu, ciprofloksacīna, klindamicīna lietošanas ierobežojumus, pāreju no parenterālas uz perorālu terapiju, ieteikumus ķirurģiskās profilakses laikam, devai, ilgumam, kā arī citus drošas lietošanas aspektus. Šis rīks ļauj slimnīcai pašai izvērtēt, kuras no aktivitātēm tiek veiktas un kas vēl būtu jāuzlabo. Šajā izvērtējumā liela uzmanība tiek pievērsta atgriezeniskās saites nodrošināšanai ar slimnīcas nodaļām. Francijā APP komisija ir izveidota vairāk kā 80% slimnīcu. (Cooke, 2010; Amadeo, 2011)

Aplūkojot zinātniskās publikācijas, var secināt, ka daudzās slimnīcās ir APP, bet, veicot terapijas atbilstības izvērtējumu, izrādās, ka vēl joprojām AB izrakstīšana nav atbilstoša. Galvenokārt novēro pārmērīgu AB izrakstīšanu un pārāk mazu devu lietošanu. Pārmērīga AB izrakstīšana nozīmē gan AB izrakstīšanu gadījumos, kad tas nav nepieciešams, gan nevajadzīgu plaša spektra AB lietošanu, gan arī nevajadzīgu AB kombināciju izrakstīšanu. Lai arī kāda veida AB lietošanas neatbilstība tiek novērota, tā veicina ekoloģiskā spiediena palielināšanos uz rezistences attīstību. Lai gan pieejams ir liels skaits pētījumu par dažādu APP ieviešanu, tikai neliela daļa no šiem pētījumiem ir pietiekami robusti un sniedz atbilstošus pierādījumus par pasākumu efektivitāti. 2006. gadā publicēts Kohran (*Cochran*) pārskats par APP programmām. Lielākā daļa no pētījumiem ir novērojuma pētījumi, reti ir pārliecinoši gala rezultāta mērījumi, jo, ja mērķis ir AMR apkarošana, tad noteiktu AB patēriņa samazināšanās nav pietiekams pierādījums. Vispārliecinošākie pierādījumi ir par cefalosporīnu lietošanas samazinājumu un gram-negatīvu mikroorganismu rezistences samazināšanos. Tomēr šobrīd ir veikti daudzi pārtraukto laika sēriju (*interrupted time series*) pētījumi, kas sniedz pierādījumus par citu APP efektivitāti. Piemēram, par fluorhinolonu un cefalosporīnu patēriņa samazinājuma saistību ar MRSA (citu beta laktām grupas AB loma ir mazāk skaidra). (Gould & van der Meer, 2011)

Ieviešot AB lietošanas politiku valsts līmenī un ambulatorā praksē, ir viegli veikt salīdzinājumu ar citām valstīm, lai raksturotu izmaiņas un raksturotu tendences. Parasti izmaiņas ir pārliecinošas un statistiski ticamas. Līdz ar to šo kampaņu izvērtējumi ir zinātniski pamatotāki. Slimnīcās izvērtēt AB patēriņa un AMR izplatības ir sarežģītāk, jo dažāda smaguma pacienti hospitalizēti dažādās slimnīcās un pacientu raksturojums mainās. Piemēram, palielinās ārstēšanas intensitāte, jo samazinās hospitalizācijas ilgums. Pieaug invazīvu manipulāciju skaits, kas ir riska faktors gan rezistences izplatībai, gan AB lietošanai. (Gould & van der Meer, 2011, pp. 39-52)

Lai gan ir veikts liels pētījumu skaits, parasti veiktās aktivitātes atšķiras un ir maz pierādījumu par noteiktu aktivitāšu efektivitāti. Visas aktivitātes var iedalīt divās grupās – izglītojošās vai ierobežojošās. Tas, cik intensīvām un ilgstošām jābūt APP aktivitātēm un cik ilglaicīgu ietekmi tās sniedz, nav pietiekami pētīts. Pārliecinošākie pierādījumi ir par

prospektīviem AB lietošanas auditiem ar intervenci, klīniskām vadlīnijām un noteiktu AB lietošanas ierobežošanu.

3.10.1. Izglītošana un vadlīniju ieviešanas stratēģijas

Lai gan AB izrakstītāju izglītošana un vadlīnijas var ietekmēt paradumus, tomēr ir skaidrs, ka pasīva izglītošana parasti ir neefektīva. Arī noteiktu AB ierobežošanai var būt trūkumi. Pētījumi rāda, ka visefektīvākās izglītojošās kampaņas, kuras veicina izrakstīšanas paradumu maiņu, ir aktīvas, individualizētas un akadēmiskas apmācības. Dažādi plakāti, bukleti un grāmatas sniedz daudz sliktāku rezultātu. Vadlīniju ietekmi var palielināt, iesaistot to izstrādē speciālistus. Viens no izglītojošo aktivitāšu veidiem ir arī AB lietošanas auditu, punkta prevalences pētījumu un AB patēriņa analīzes rezultātu skaidrošana nodaļu personālam. Visu veselības aprūpes darbinieku izglītošanai par racionālu AB terapiju būtu jābūt APP sastāvdaļai. Tomēr pat Francijā izglītošana notiek mazāk nekā 50% slimnīcu. (Gould & van der Meer, 2011; MacDougall & Polk, 2005; Amadeo, 2011)

3.10.2. Ierobežošanas stratēģijas

Tā ir vistiešākā AB lietošanas kontrole. Sākotnējais pasākumu mērķis bija dārgāko AB patēriņa samazināšana. Galvenais trūkums – tas var samazināt ārsta autonomiju lēmuma pieņemšanas procesā un tāpēc izraisīt pretestību. Praktiski tas nozīmē, ka slimnīcā brīvi pieejami ir tikai noteikti AB, bet, lai saņemtu citus, ir jāievēro noteikti priekšraksti (piemēram, tikai pēc konsultēšanās ar speciālistu, tikai, ja ir veikta mikrobioloģiska izmeklēšana). Konsultanti dažās valstīs ir infektologi, citās - klīniskie farmakologi vai klīniskie mikrobiologi. Ieviešot šādu sistēmu, konsultantam, kurš var izrakstīt noteiktus AB līdzekļus, ir jābūt pieejamam 24 h diennaktī. Tas nedrīkst būt tikai administratīvs pasākums, bet tam ir jāpalīdz klīniskajiem speciālistiem pieņemt lēmumus. (Gould & van der Meer, 2011; MacDougall & Polk, 2005) Šādas stratēģijas tiek ieviestas, gan Eiropas, gan ASV, gan citu valstu slimnīcās. ASV Masačūsetsas štatā veiktā pētījuma rezultāti rāda, ka šāda pieeja ir 95% no universitātes slimnīcām, bet retāk sastopama reģionālās slimnīcās. Francijā ierobežotas pieejas AB ir vairāk nekā 70% slimnīcu, bet parasti tā ir tikai viena no APP komponentēm. Visbiežāk šādu ierobežojumu mērķis ir patēriņa samazināšana, bet tas var nesakrist ar racionālas terapijas veicināšanu. Piemēram, Turcijā 2003. gadā tika ieviesta Veselības ministrijas direktīva par AB patēriņa samazināšanu. Noteikumi attiecās uz noteiktām intravenozi lietojamām AB (3-ās paaudzes cefalosporīni, amikacīns, fluorhinoloni

u.c.) un dārgām AB (piperacilīns ar tazobaktāmu, karbapenēmi u.c.). Lēmumu par šo AB turpināšanu (dārgo AB gadījumā arī par uzsākšanu) pieņēma infektologs. Šādas aktivitātes ir veiktas neskaitāmās slimnīcās, tomēr parasti rezultāti tiek izvērtēti „pirms un pēc” tipa pētījumos un paralēli ir veiktas arī citas aktivitātes (izglītojošas), tāpēc efekts var būt vairāk saistīts ar kopējo uzmanības pievēršanu šī jautājuma risināšanai. (Ozkurt, 2005; Gould & van der Meer, 2011; Barlam & DiVall, 2006; Amadeo, 2011; Charani, 2010)

Vēl viens AB lietošanas ierobežošanas veids ir „automātiska terapijas apturēšana”. Vairākās Francijas slimnīcās jau ir ilggadēja pieredze, īstenojot APP. Šajās programmās ietverta virkne pasākumu, lai optimizētu terapiju. Proti, ieviesta pacientam specifiska AB izrakstīšana no aptiekas. Tas nozīmē, ka empīriskai terapijai AB pacientam izraksta 5 dienām, bet, ja nepieciešams pagarinājums, tad tas jāpamato. Ja AB izrakstīti dokumentētai infekcijai – 10 dienām, bet ja mērķis ir ķirurģiska profilakse, tad tikai 48h. Specifisko formu saņem farmaceits, kurš to izvērtē. Tādējādi tiek samazināta ilglaicīga AB lietošana situācijās, kad tas nav nepieciešams, bet ārsts tiek stimulēts regulāri izvērtēt terapijas efektivitāti. Papildus pastāv iespēja saņemt infektologa un farmaceita konsultāciju, kas, piemēram, Nancijas Universitātes slimnīcā (*Nancy Teaching hospital*) kļuva par rutīnu. Šāda sistēma veicina arī personāla nepārtrauktu zināšanu pieaugumu par AB izrakstīšanu. Šāda stratēģija kā alternatīva mehāniskai ierobežošanai izrādījies efektīva dažādās slimnīcās. Sistēma balstās uz izvērtēšanu un konsultēšanu, nevis aizliegumu. Arī ASV slimnīcās tiek lietoti mehānismi, lai savlaicīgi apturētu nevajadzīgu AB terapiju. (Bevilacqua, 2011; MacDougall & Polk, 2005)

3.10.3. Būtiskākās APP aktivitātes.

1. Slimnīcas līmeņa saprātīgas antimikrobo līdzekļu lietošanas uzraudzības komisijas izveidošana.

2. Noteiktu antimikrobo līdzekļu izrakstīšanas ierobežojumi.

3. Cikliska antimikrobo līdzekļu lietošana.

3. Antimikrobo līdzekļu patēriņa uzraudzība.

4. Antimikrobo līdzekļu lietošanas auditi.

5. Antimikrobo līdzekļu lietošana ķirurģiskai profilaksei.

6. Darbinieku apmācība par AB lietošanas pamatprincipiem.

7. Klīniskā farmakologa/mikrobiologa vai infektologa palīdzība saprātīgas terapijas izvēlē. (Wilby & Werry, 2012)

Lai uzsāktu APP izstrādi un ieviešanu slimnīcā, pirmās aktivitātes ir AB izrakstīšanas prakses un AB patēriņa izvērtēšana, lai identificētu vietas ar sliktu izrakstīšanas praksi. Tāpat

jāizvērtē rezistences izplatība un infekciju kontroles prakse, kas kombinācijā ar AB nesaprātīgu lietošanu var padziļināt problēmu. Šīs informācijas apkopošana ir darbietilpīgs process, bet var ļaut identificēt augsta riska vietas un var kalpot kā pamata dati (*baseline*) turpmākiem salīdzinājumiem. Rekomendētās metodes AB patēriņa un AB izrakstīšanas izvērtēšanai slimnīcās, aplūkotās iepriekšējās nodaļās. Liela loma var būt arī mikrobioloģijas laboratorijas atbalstam APP ieviešanas procesā. Lai izvērtētu APP programmas ieviešanas efektu, Francijas slimnīcās izstrādāti indikatori un īpaša vērtēšanas sistēma. Slimnīcās ar augstāku punktu skaitu konstatēts mazāks AB patēriņš. Konstatēts, ka pastāv korelācija starp jauno AB izrakstītāju izglītošanu, AB terapijas vadlīniju esamību, AB terapijas auditu esamību un AB komitejas esamību un kopējo AB patēriņu slimnīcā. Viszemākais AB patēriņš ir slimnīcās, kur APP pasākumus tehniski atbalsta informāciju tehnoloģijas nodaļas. Slimnīcās ar aktīvu AB komiteju novērots arī augstāks penicilīna grupas AB patēriņš. Jāatzīmē, ka vienā Francijas slimnīcā novērots nozīmīgs AB izmaksu samazinājums. (Gould & van der Meer, 2011; Amadeo, 2011; Bevilacqua, 2011)

Problēmas apzināšanās par nepieciešamību ierobežot antimikrobās rezistences izplatību, kā arī salīdzinoši skaidrās aktivitātes, kas varētu veicināt racionālu AB lietošanu un infekciju kontroli ārstniecības iestādēs, liekas labs pamats, lai uzsāktu uz pierādījumiem balstītus reformu procesus. (Seiter, 2010)

3.11. Biežākās AB lietošanas kļūdas slimnīcās

1. Nepareiza empīriskā ārstēšana
2. Terapijas efekta neizvērtēšana
3. Pagarināta ķirurģiska profilakse

3.11.1. Nepareiza empīriskā terapija un tās iemesli

Uz pierādījumiem balstītu empīriskās terapijas vadlīniju ieviešana slimnīcās ikdienas praksē ir viens no APP uzdevumiem. Šādām vadlīnijām ir jābūt balstītām uz AMR rādītājiem iestādē vai vismaz valstī. Lai to īstenotu, jābūt atbilstošai rezistences uzraudzības sistēmai. Tāpēc būtiski, lai izstrādātās vadlīnijas būtu balstītas uz pierādījumiem un to izstrādē liela loma nebūtu farmācijas industrijai.

Vadlīniju eksistence pati par sevi nenodrošina to ieviešanu praksē. Piemēram, Lielbritānijā ir vadlīnijas sabiedrībā iegūtu pneimoniiju ārstēšanā, bet visi veiktie auditi rāda, ka tām neseko vai daudz labprātāk īsteno daudz agresīvāku, uz pierādījumiem nebalstītu

terapiju. Piemēram, plaša spektra beta laktāmu lietošana kombinācijā ar makrolīdiem vadlīnijas rekomendē tikai smagākiem pneimonijas gadījumiem. Vadlīnijas netieši veicināja šo AB patēriņu, jo tieši šo kombināciju ārsti biežāk izvēlējās. (Gould & van der Meer, 2011)

3.11.2. Terapijas efekta neizvērtēšana

Aptuveni 50% pacientu hospitalizācijas laikā saņem AB. Sākotnēji tās parasti tiek nozīmētas izmantojot empīriskus principus, bet pēc tam ir jāseko arī terapijas izvērtējumam. Ja pacientam ir smaga infekcija, viņam tiek nozīmēta intravenoza terapija ar mērķi maksimāli ātri sasniegt maksimālo koncentrāciju audos, lai būtu labāks klīniskais efekts, un tas ir saprātīgs lēmums. Bieži intravenoza terapija tiek turpināta līdz pacients tiek izrakstīts no slimnīcas, vai līdz infekcija ir pilnībā izārstēta. Tas veicina nevajadzīgu AB lietošanu. Viens no veidiem, lai to ietekmētu, ir veicināt terapijas izvērtēšanu. Lai to izdarītu, ārstam jāatbild uz virkni jautājumu.

Vai nepieciešams terapiju turpināt? Vai pacientam ir infekcija (mikrobioloģiski un/vai klīniski apstiprināta, sepse, septisks šoks vai febrila neitropēnija).

Vai izvēlēta pareiza antibiotika, balstoties uz laboratorisko izmeklējumu rezultātiem vai arī piemērotākā empīriskā terapija, ņemot vērā epidemioloģisko situāciju.

Vai nepieciešams turpināt intravenozu terapiju?

Vai lietota atbilstoša deva?

Līdzīgus principus iesaka arī Amerikas slimību kontroles centrs (CDC) (<http://www.cdc.gov/drugresistance/healthcare/>). (Manuel, 2010; Cooke, 2010)

Piemērotākais laiks terapijas nomaiņai, atcelšanai vai pārejai no intravenozas uz perorālu ievadi ir 2-4 dienās, jo tad būtu jābūt pieejamai mikrobioloģiskās izmeklēšanas atbildei un iespējams izvērtēt līdzšinējās terapijas rezultātus. Lai gan terapijas pārvērtējumam dažas dienas pēc uzsākšanas būtu jābūt visos gadījumos, tas bieži nenotiek. Galvenie iemesli ir personāla maiņa (speciālists, kurš, nozīmējis AB, nestrādā 2.-5.dienā), nevēlēšanās mainīt terapiju pacientam, kuram paliek labāk (tas, ka pacientam paliek labāk, kalpo kā arguments, ka viss tiek darīts pareizi) un nepietiekama apmācība. Pētījumā ASV, kura mērķis bija izvērtēt faktorus, kuri ietekmē ārsta lēmumu par pāreju (nepāreju) uz perorālu terapiju 45-59% no aptaujātajiem dažādu specialitāšu ārstiem (345) uzskatīja, ka to var darīt tad, ja pacients ir afebrils vismaz 24h, 10-30% uzskatīja, ka pacientam jāsaņem noteikta ilguma intravenoza terapija neatkarīgi no klīniskā stāvokļa, bet 3-29% norādīja, ka jābūt normālam leukocītu

skaitam. Jāatzīmē, ka pulmonologi un infektologi ievērojami retāk piekrita šiem apgalvojumiem. (Oosterheert, 2006; Barlam & DiVall, 2006; Mertz, 2009; Halm, 2001)

Savlaicīga pāreja no intravenozas AB ievades uz perorālu terapiju ir viena no aktivitātēm, kuru iesaka īstenot APP. Lai gan pati par sevi šāda aktivitāte neietekmē AMR, ir pierādījumi, ka tas samazina terapijas izmaksas un intravenozā katetra lietošanas ilgumu. Parasti perorālās AB formas ir lētākas nekā intravenozi ievadāmās, un šī atšķirība var būt pat robežās no 13% līdz 113%. Tas dod arī labumu pacientam, jo samazinās infekcijas risks. ESAC punkta prevalences pētījumi rāda, ka 66% AB tiek nozīmētas intravenozi, bet dažādās slimnīcās šī prakse variē ļoti plašās robežās – no 21% līdz pat 94%. (Gould & van der Meer, 2011; Mertz, 2009; ESAC, 2009; van Zanten, 2003)

Jāpatur prātā, ka AB intravenoza nozīmēšana rada arī papildus izmaksas, jo ir nepieciešams ne tikai vienreiz lietojams aprīkojums (piemēram, šļirce), cimdi, roku dezinfekcijas līdzekļi, bet tas prasa arī papildus laiku veselības aprūpes darbiniekiem. Jāņem vērā arī šī aprīkojama uzglabāšanas izmaksas un atkritumu utilizācijas izmaksas. Tas parāda, ka nevajadzīgo intravenozi nozīmēto AB izmaksas pārsniedz paša medikamenta izmaksas. Pētījumos ir mērīts, cik daudz laika ir nepieciešams intravenozai medikamenta ievadīšanai. Tas prasa aptuveni 6-10 minūtes. Lai izvērtētu ekonomisko ieguvumu, veikts pētījums Šveicē, ņemot vērā gan tiešās, gan netiešās izmaksas. Pētījumā aprēķināts, ka laicīga pāreja uz perorālu terapiju var ietaupīt vairāk nekā 9 h māsas darba 750 gultu slimnīcā. (van Zanten, 2003; Oosterheert, 2006; Mertz, 2010)

Pētījumi par APP aktivitātēm ar mērķi izvērtēt ievades maiņas ietekmi uz pacienta ārstēšanas iznākumu vai AB patēriņu, pārsvarā ir „pirms un pēc” tipa pētījumi. Intervences parasti ir vai nu vadlīniju ieviešana, vai pētnieku aktīvi mēģinājumi mainīt šo praksi. Ir veikti arī randomizēti, kontrolēti pētījumi. Pārsvarā pētījumos iekļauj pacientus vai nu ar noteiktu diagnozi (sabiedrībā iegūtu pneimoniju) vai noteiktu AB. Esošie pētījumi apstiprina, ka tas nepalielina negatīva ārstēšanas iznākuma iespēju, bet parāda, ka pat vienkārša atgādinājuma ieviešanu „Jūsu pacients saņem antibiotikas jau 72 h, lūdzu to izvērtējiet”, ietekmē ārsta lēmumu – tiek atcelta nevajadzīga terapija, nomainīta AB vai intravenozas ievades vietā nozīmēta perorāla terapija. Tomēr, lai to nodrošinātu, nepieciešama elektroniska sistēma vai arī jābūt speciālistam, kas katru dienu izvērtē esošo terapiju (piemēram, klīniskais farmakologs). Šveices slimnīcā katetra dienu skaits samazinājās par 19%, bet 3.dienā pāreja uz intravenozu terapiju tika veikta 30% pacientu. Līdzīgi rezultāti iegūti arī citās slimnīcās. Tieši tāpēc protokoli un atgādinājumi par nepieciešamību izvērtēt intravenozu AB terapiju bieži kļūst par vienu no APP sastāvdaļām. (Ramirez, 1999; Lesprit, 2010; Mertz, 2009; Barlam & DiVall, 2006)

3.11.3. AB lietošana ķirurģiskai profilaksei

AB parasti tiek izmantoti terapeitiskiem mērķiem, tomēr ir situācijas, kad tie tiek lietoti profilaktiski. Tā ir profilaktiska AB lietošana pirms terapeitiskas, diagnostiskas vai ķirurģiskas procedūras, tās laikā, vai pēc tās, lai novērstu infekciozas komplikācijas. (NHS, 2008) Visbiežāk AB profilaktiski lieto operācijas lauka infekciju profilaksei. Termins- operācijas lauka infekcija (SSI – *surgical site infection*)- ietver operācijas brūces infekciju un infekcijas, kas skar ķermeņa dobumus, apvalkus, orgānus, locītavas un citus audus, kas skarti operācijas laikā un kura pievienojusies 30 dienas pēc operācijas. Par SSI uzskata arī inficētos implantus un protēzes. Šāda infekcija var parādīties pat gadu pēc operācijas. Lai veiktu SSI uzraudzību epidemioloģiskos nolūkos ASV CDC un ECDC uzraudzības sistēmās ir izstrādātas trīs gadījumu definīcijas: virspusējas, dziļas, un tādas, kas skar orgānus un ķermeņa dobumus. SSI definīcijas ietver klīnisko informāciju, laboratorisko un epidemioloģisko informāciju. (NHS, 2008; Mangram, 1999) SSI ir viena no biežāk sastopamajām ar veselības aprūpi saistītām infekcijām un var sasniegt pat 25% no šīm infekcijām. Tāpēc gan ASV, gan ECDC, gan atsevišķās valstīs (Vācija) ir izstrādāti uzraudzības protokoli. Lielākajā daļā Eiropas Savienības valstu (12 dalībvalstīs) ir uzsākta SSI uzraudzība pēc noteiktām operācijām (piemēram, holecistektomijas, koronāro artēriju šuntēšanas operācijas, tievās un resnās zarnas ķirurģijas, ķeizargrieziena, gūžas un ceļa locītavas endoprotezēšanas un laminektomijas). Operācijas lauka infekciju biežums variē no 0,6% pēc ceļa locītavas protezēšanas operācijām, līdz 9,2% pēc abdominālām operācijām. Tiek uzskatīts, ka līdz pat 60% no visām operācijas lauka infekcijām var novērst, ievērojot atbilstošus infekciju kontroles pasākumus un izvēloties atbilstošu antibakteriālo profilaksi. (ECDC, 2010; Friedman C, 2011; Wilson, 2006).

Profilaktiskas AB nozīmēšanas mērķis nav „sterilizēt audus”, bet gan samazināt mikrobioloģisko slogu operācijas laikā grieziena laikā, līdz tādām līmenim, kad tas nespēj pārspēt saimniekorganisma aizsardzības spējas. Tās uzdevums nav novērst SSI, kuru izsauc brūces kontaminācija pēc operācijas. Profilaktiskai AB nozīmēšanai ķirurģiskiem pacientiem ne tikai jāsamazina SSI risks, bet arī to iedarbībai uz pacienta normālo mikrofloru ir jābūt tik mazai, cik vien iespējams. Arī blakusparādību riskam un ietekmei uz pacienta aizsardzības spējām jābūt tik mazai, cik vien tas ir iespējams. (Mangram, 1999; NHS, 2008)

Lai samazinātu SSI risku un palīdzētu personālam pieņemt pareizos lēmumus par profilaktisku AB lietošanu un infekciju kontroles pasākumiem, PVO Pacienta drošības iniciatīvas “Droša ķirurģija glābj dzīvības” (“Safe surgery Saves Lives”) ietvaros iesaka izmantot īpašus protokolus (Surgical Safety Checklist), kur medicīnas personāls var veikt

atzīmes par veiktajām procedūrām. Vēl daudzās slimnīcās tiek ieviesta 24 stundu (48 stundu) profilakses automātiskas apturēšanas prakse. (NHS, 2008; WHO, 2012)

Pamatjautājumi, uz kuriem jāatbild speciālistam, kurš nozīmē AB ķirurģiskai profilaksei, ir:

1. Vai pastāv indikācija?
2. Kādu medikamentu izvēlēties?
3. Kad un cik ilgi ievadīt preparātu?

3.11.3.1. Vai pastāv indikācija?

Šobrīd ir pieejams plašs pierādījumu un profesionālo vadlīniju klāsts, kur dažādiem operāciju veidiem ir aprakstīta nepieciešamība ievadīt profilaktiski AB. Tam par pamatu ir individuālā riska un ieguvumu attiecība, ko ietekmē pacienta SSI risks, iespējamais SSI smagums, un iespējamais risks pacientam (piemēram, kolīta risks). Noteikti jāņem vērā profilakses efektivitāte noteiktajam operācijas veidam vai operāciju grupai, jo ne visos gadījumos ir iegūti pierādījumi, ka profilakse samazina SSI. Ļoti daudziem operāciju veidiem ir veikti klīniski pētījumi, kas apstiprina vai noliedz profilakses efektivitāti. Piemēram, kataraktas operācija (OR=0,36), kardiostimulatora ievadīšana (OR=0,26), gūžas artoplastija (OR=0,27). Profilakse ir jāapsver tādos gadījumos, kad trūkst pierādījumi profilakses efektam, bet infekcijas risks rada milzīgus draudus. Vispārīgi lūkojoties, tīru operāciju gadījumā (izņemot, ja ievietoti implantī, vai liels individuālais SSI risks, vai iespējamās dramatiskas sekas) ķirurģiskā profilakse nav nepieciešama. Ķirurģiskā profilakse ir nepieciešama tīru-kontaminētu operāciju gadījumā. Kontaminētas brūces gadījumā to var dēvēt nevis par profilaksi, bet par terapiju un tas jāņem vērā, izvēloties piemērotāko AB atbilstošajam klīniskajam gadījumam. (NHS, 2008; Mangram, 1999)

3.11.3.2. Kādu medikamentu izvēlēties?

Nav pārliecinošu pierādījumu, ka kāda AB grupa ķirurģiskā profilaksē būtu efektīvāka par citām. Skaidrs ir tikai tas, ka profilaktiski nozīmētajam līdzeklim noteikti ir jādarbojas pret stafilokokiem, kas ir biežākie brūču infekcijas izraisītāji. Visbiežāk izvēlētais AB ir cefalosporīni. Ieteicams izvēlēties pirmās un otrās paaudzes cefalosporīnus. Cefazolīns un cefuroksīms iedarbojas uz stafilokokiem un streptokokiem. Tā kā cefazolīns iedarbojas biežākajiem patogēniem, kuri var izsaukt SSI (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* un *Klebsiella pneumoniae*), tas bieži tiek uzskatīts par piemērotāko AB. Cefazolīns piemērots tīrām operācijām, bet cefuroksīms, pateicoties plašākam iedarbības spektram uz gram-negatīviem mikroorganismiem, tiek ieteikts krūšu kurvja ķirurģijas gadījumā. Ir strīdīgi

pierādījumi par ceftriaksona efektivitāti ķirurģiskai profilaksei, jo tiek ņemta vērā AMR izplatība un *C.difficile* infekcijas riski pacientiem, kuri saņēmuši ceftriaksonu. Šobrīd to neuzskata par piemērotāko AB ķirurģiskai profilaksei. Ja operācijas laikā iespējama zarnu trakta patogēnu ekspozīcija, tad ieteicams ampilicilīns ar sulbaktāmu vai cefazolīna kombinācija ar metronidazolu. Izvēloties AB, jāņem vērā arī pacienta iepriekšējā pieredze un alerģisku reakciju iespēja. Ja iepriekš novērota smaga alerģiska reakcija uz penicilīniem, no cefalosporīnu lietošanas ķirurģiskai profilaksei jāatsakās. Kā alternatīvas cefalosporīniem tiek lietots vankomicīns, klindamicīns kombinācijā ar AB, kuri iedarbojas uz gram-negatīvām baktērijām (piemēram, gentamicīns un ciprofloksacīns). (NHS, 2008; Anderson & Sefton, 2012; Tacconelli, 2008)

Kā jau iepriekš minēts, izvēloties ķirurģisko profilaksi, nedrīkst aizmirst par AMR situāciju valstī vai konkrētajā slimnīcā. Piemēram, slimnīcās ar augstu MRSA izplatību pēc ASV CDC ieteikumiem ķirurģiskai profilaksei būtu jāizvēlas vankomicīns. Ņemot vērā augsto risku, Itālijas slimnīcā vēlējās iegūt pārliecinošus pierādījumus pacientiem, kuriem ievieto cerebrospinālā šķidrums šuntu. Neiroķirurģiskiem pacientiem dažu AB efektivitāte nebija pierādīta klīniskos pētījumos. Tika veikts prospektīvs, randomizēts pētījums un konstatēts, ka vankomicīns ir piemērotākais profilakses līdzeklis. Pārliecinoši pierādījumi par vankomicīna lietošanu cefazolīna vietā, ir pacientiem, kuriem veikta koronārā šuntēšana slimnīcās ar augstu MRSA prevalenci. Tomēr, par vankomicīna lietošanu ķirurģiskai profilaksei noteiktām operāciju grupām, nepieciešami papildus klīniskie pētījumi un tas netiek rekomendēts kā rutīnas līdzeklis ķirurģiskai profilaksei. (Mangram, 1999; Tacconelli, 2008)

3.11.3.3. Kad un cik ilgi ievadīt preparātu?

Visas vadlīnijas standarta situācijās iesaka ievadīt AB ķirurģiskai profilaksei vienu reizi. Ir pierādīts, ka lielākajā daļā situāciju, pagarinot AB lietošanas laiku, efekts nepalielinās, bet tas palielina AMR risku. Piemēram, par SSI risku gūžas protezēšanas gadījumā pierādījumi ir jau no 1992. gada. Atkārtotu AB devu ievada tikai gadījumos, ja operācija ir ļoti ilgstoša vai pacientam ir ievērojams asins zudums. Ir ļoti svarīgi zināt izvēlēta AB pusizvades laiku. Piemēram, ampilicilīnam/sulbaktāmam atkārtota deva būtu jāievada jau pēc 3 operācijas stundām, bet vankomicīnam tikai pēc 12 stundām. Tomēr nevajadzīgi pagarināta antibakteriālā profilakse ir novērota vairāk kā 50% no ķirurģiskas profilakses gadījumiem un tas rada nopietnu ekoloģisko slodzi slimnīcā un par to liecina arī lielais AB patēriņš ķirurģiska profila nodaļās. (Zarb, 2011b)

4. MATERIĀLI UN METODEDES

Darbā izmantoti 3 pētījumu rezultāti:

1. AB lietošanas un ar veselības aprūpi saistīto infekciju prevalences pētījumi Latvijā;
2. AB patēriņa analīze Paula Stradiņa klīniskajā universitātes slimnīcā dažādos gados;
3. AB patēriņa un rezistences izplatības analīze.

Pētījumos iekļautos laika periodus detalizētāk var aplūkot 2.tabulā.

2. tabula. Pētījumu kalendārais plānojums.

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
1.Prevalences pētījumi Latvijā															
2.Ikgadējais AB patēriņš															
2.Ikmēneša AB patēriņš															
2.Ceturkšņa AB patēriņš															
2.AB patēriņš ITN nodaļā															
2.AB patēriņš ķirurģijas nodaļās															
2.AB patēriņš 14.nodaļā															
2.Augsta riska AB patēriņš															
3.Ac.baumanii incidence															
3.MRSA incidence															
3.Antimikrobās jutības rezultāti															

4.1. AB lietošanas un ar veselības aprūpi saistīto infekciju prevalences pētījumi Latvijā

Ikgadējais AB lietošanas un ar veselības aprūpi saistīto infekciju punkta prevalences pētījums Latvijā (turpmāk - LV PPS), veikts no 2003. - 2010. gadam. LV PPS, pēc vienotas metodoloģijas, veic sagatavotas personas, kuras nodarbinātas pētāmajā iestādē - infektologi vai epidemiologi. Pielietota modificēta laika punkta prevalences (*point prevalence*) metode, kas iepriekš izmantota pētījumos Zviedrijā, Horvātijā, Turcijā, Nīderlandē. Lielbritānijā un ASV. Dažās valstīs tā bija VASI PPS sastāvdaļa. (Dumpis, 2007; Vlahović-Palcevski, 2007; Gould & van der Meer, 2011) Kopš 2006. gada pēc tādas pašas metodes kā LV PPS tika veikti arī ESAC PPS (ESAC punkta prevalences pētījumi), kuros iesaistījās dažādu Eiropas valstu slimnīcas. Arī ECDC organizētā PPS (ECDC ar veselības aprūpi saistītu infekciju un AB lietošanas punkta prevalences pētījums – ECDC PPS) protokolā integrēts kā AB lietošanas sadaļa. Pētījuma autore iesaistīta pētījumu protokola izstrādē, praktiskā organizēšanā, dalībnieku apmācībā, datu vākšanā, datu precizēšanā, ievadē un analizē, jau no pirmā pētījuma gada. (Zarb, 2011b; ECDC, 2011; Ansari, 2009)

Klasiskos nozokomiālo jeb VASI infekciju prevalences pētījumos, vienas dienas laikā tiek apskatīti visi slimnīcā hospitalizētie pacienti. LV PPS pētījumā vienas dienas laikā tiek vākta informācija par vienā vai vairākās nodaļās hospitalizētiem pacientiem. Pētījumā iekļautas visas slimnīcas nodaļas, kuras nodrošina stacionāro palīdzību. Visās slimnīcas nodaļās pētījums jāpabeidz divu nedēļu laikā. Obligāts priekšnosacījums pētījuma veikšanai ir katras atsevišķas nodaļas apskate vienas dienas laikā. Pētījumu veic otrdienās, trešdienās un ceturtdienās, jo pacientu aprūpes intensitāte pirmdienās un piektdienās ir atšķirīga – mazāk operētu pacientu, intensīva pacientu uzņemšana un izrakstīšana. Pētījums tiek veikts maija mēnesī, lai izslēgtu gripas epidēmiskās sezonas ietekmi uz rezultātiem. Par katru nodaļu aizpildīta pētījuma forma, kura ietver informāciju par nodaļas profilu, gultu skaitu nodaļā, pacientu skaitu, AB saņemošo pacientu skaitu, pētījuma datumu, kā arī informāciju par pētījuma veicēju (atbildīgo personu). Pētījuma forma pievienota 1.pielikumā.

Pētījuma izlase: visi pētījuma dienā (līdz plkst. 8:00 no rīta) nodaļā hospitalizētie pacienti, kuri saņēma AB, t.i., izlasē iekļauts ikviens pacients, kuram pētījuma dienā bija nozīmēta vismaz viens AB. Kā saucējs izmantots pacientu skaits, kuri atradās nodaļā 8:00.

Iekļauti arī tie pacienti, kuri AB saņēma profilaktiski vai arī bez skaidra nolūka. Par katru AB saņemošu pacientu pētījuma veicējs aizpilda aptaujas lapu. 2003. gadā tika apkopota arī informācija par pretsēņu un pretvīrusu līdzekļiem. (Pujate, 2003) Informācija iegūta no pacienta slimības vēstures un medikamentu nozīmējuma lapas, nepieciešamības gadījumā

konsultējoties ar ārstu vai medicīnas māsu. Visiem izlasē iekļautajiem pacientiem norāda antimikrobā līdzekļa veidu (nosaukums), devu (mg) un nozīmētas reizes dienā, ievades veidu un nolūku (ārstēšana, ķirurģiska vai terapeitiska profilakse, vai arī tas ir neskaidrs). 2010. un 2011. gadā informācija par devu netika iekļauta (atbilstoši ESAC un ECDC protokoliem). Ja pacientam novērotas vairākas infekcijas vai nozīmētas vairākas AB, tad atzīmē visas, bet analizē iekļauj trīs.

Infekcijas klasificētas atbilstoši inficēšanās vietai un infekcijas lokalizācijai (piemēram, slimnīcā iegūta apakšējo elpceļu infekcija vai sadzīvē iegūta ginekoloģiska infekcija). Par slimnīcā iegūtu infekciju tika uzskatīta infekcija, kura parādījusies vairāk nekā 48h pēc pacienta uzņemšanas slimnīcā. Par ķirurģisko profilaksi atzīti tikai tie AB, kas bija nozīmēti pirms operācijas vai 24 stundu laikā pēc operācijas. Ilgāka AB lietošana tika klasificēta kā ārstēšana vai neskaidra indikācija. Ja AB lietošanai pētnieks nevarēja atrast pamatojumu, tā tika kvalificēta kā neskaidra. Anketā tiek norādīts, vai terapija ir empīriskā vai arī balstīta uz uzsējumu, vai antimikrobās jutības izmeklējumu rezultātiem. Aptaujas lapas pārbaudītas un savāktas datu ievadei, kas 2003.-2004. gadā tika veikta izmantojot datu ievades programmu EpiData 2.1, bet 2005.-2010. gadā izmantojot internetā izvietotu speciālu datu ievades programmu (<https://www.abresistance.lv>). Būtiskākie katras slimnīcas rezultāti nekavējoties pieejami grafiskā formā. 2011. gada rezultāti ievadīti ECDC sagatavotā programmā HelicsWin. Visi dati pēc ievades tika atkārtoti pārbaudīti. Rezultātu aprakstoša statistiskā analīze veikta ar programmas SPSS (11.0-16.0) palīdzību. Lai raksturotu statistiskās atšķirības kategoriskiem datiem, izmantots Hī kvadrāta tests. Par statistiski ticamu uzskatīta atšķirība, kuras p vērtība ir mazāka par 0,05. Pacienta līmeņa individuālā riska analīzei izmantota vienfaktora un daudzfaktoru analīze (ja $p < 0,001$).

4.2. AB patēriņš un rezistence Paula Stradiņa klīniskajā universitātes slimnīcā

Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca (turpmāk - PSKUS) ir daudzprofilu slimnīca, kas nodrošina terciāro aprūpi Latvijas iedzīvotājiem. Slimnīcā ir >900 gultas. Ik gadu slimnīcā tiek uzņemti vairāk kā 40 000 pacientu un izlietas vairāk kā 200 000 gultdienas. Pieejami gan stacionārie, gan ambulatorie, gan dienas stacionāru pakalpojumi. Uzņemti vairāk nekā 18 000 dienas stacionāra pacienti un sniegtas vairāk kā 250 000 konsultācijas. Ik gadus veiktas vairāk kā 25 000 operācijas. Tiek piedāvāti augsti specializēti pakalpojumi kardiķirurģijā, kardioloģijā, neiroķirurģijā, torokālajā ķirurģijā, transplantoloģijā un citās jomās.

4.2.1. AB patēriņa analīze PSKUS

Dati tika iegūti no PSKUS aptiekas datubāzēm dažādos pētījuma etapos. Dati pieejami katrai zāļu formai oriģinālos iepakojumos (*per os* zāļu formu uzskaitē, piemēram, amoksicilīna tabletes: 1 iep. x 16 tab, vai ampicilīna i/v flakoni: uzskaitē tika veikta flakonos). Aktīvās vielas tika klasificētas atbilstoši Pasaules Veselības organizācijas Anatomiski terapeitiski ķīmiskajai klasifikācijai (ATC). Līdz 2005. gadam ATC kodi piešķirti manuāli. No 2005. gada aptiekas piešķirtie kodi pārbaudīti un precizēti, jo slimnīcas sistēma nav automātiski saistīta ar valsts datubāzi un aktuālajiem kodiem. Patērētais daudzums vispirms pārrēķināts gramos, pēc tam dienas definētā devā - DDD. Aprēķinos ņemti vērā no aptiekas nodaļām izsniegto medikamentu daudzums, nevis tas AB daudzums, ko nodaļas uzrāda, kā izlietoto katrā mēnesī, jo nav ieviesta vienota sistēma, kā uzskaitīt visus reāli izlietos medikamentus nodaļās, tajā skaitā AB. Vairums rezultātu izteikti uz 100 gultdienām, bet ikgadējie patēriņa dati atspoguļoti arī DDD uz 100 uzņemtajiem pacientiem. (Goryachkina, 2008; Curtis, 2004; Muller, 2006; Kuster, 2008; WHO Collaborating Centre, 2010)

Kā saucējs rādītāju aprēķināšanai izmantots gultdienu skaits un uzņemto pacientu skaits. Informācija iegūta no PSKUS Darba analīzes un statistikas departamenta.

Gultdienas definētas kā pacientu pavadītais laiks slimnīcā – diennaktis, kuras pacients pavadījis slimnīcā (gultas dienas). Ja pacientu pārved uz citu stacionāru vai viņa nāve iestājas 24 stundu laikā pēc hospitalizācijas, to reģistrē kā 1 gultdienu. Dienas stacionāra pacienti veido vienu gultdienu, bet pārsvarā šādi pacienti no analīzes izslēgti.

Uzņemto pacientu skaits – hospitalizēto pacientu skaits uz laiku ne mazāku kā 24 stundas. (VEC, 2011)

AB patēriņa dati analizēti izmantojot ikgadējos, ceturkšņa un gada datus. Analīze, izmantojot ikgadējās tendences, ir salīdzinoši mazāk darbietilpīga metode, bet ilgtermiņā var slēpt sezonālas variācijas un tendences. Lai veiktu laika sēriju analīzi, pēc iespējas jāizvēlas maksimāls novērojumu (mērījumu) biežums. Tādēļ metodoloģiski visprecīzākos rezultātus var iegūt veicot ikmēneša datu analīzi. Tomēr šos rezultātus ievērojami var ietekmēt medikamentu aprites kārtības izmaiņas slimnīcā (rezervju uzkrāšana, neregulāra medikamentu izsniegšana, nodaļu atvaļinājumi). Ceturkšņa datu analīze, ir kompromisa metode rutīnas patēriņa izvērtēšanai ārstniecības iestādē, jo izslēdz lielas ikmēneša variācijas, bet tikai nosacīti atspoguļo sezonalitāti. (Vander Stichele, 2006)

Papildus analīze veikta, lai izvērtētu AB patēriņu nodaļās. Lai raksturotu patēriņa tendences, dažāda profila nodaļās veikta ikgadējo AB patēriņa datu analīze par dažādiem laika periodiem. Lai to veiktu, daļa no datiem tika pārgrupēti, jo PSKUS novērojama situācija, ka vienas nodaļas ietvaros tiek stacionēti dažāda profila pacienti, bet medikamenti tiek izsniegti

administratīvām struktūrvienībām. Piemēram, laika posmā no 1997. – 2010. gadam PSKUS ir četras nodaļas, kuras atbilst profila kodam “reanimācija”. Par laika posmu 1997.-2006., pieejamā noslodzes statistika (gultdienas, uzņemto pacientu skaits) ir apkopota tieši profilam, nevis nodaļām, bet aptiekas izsniegtie medikamenti – pēc oficiālās slimnīcas struktūras. Atsevišķi aplūkots AB patēriņš reanimācijas nodaļās (2001.-2010. gads), ķirurģiska profila nodaļās (2005.-2011. gads) un terapeitiska profila nodaļās (2005-2011). Papildus analīze veikta par AB patēriņu vispārējās reanimācijas un pulmonoloģijas, kā arī alergoloģijas centra nodaļās. Detalizēts rezultātu izklāsts pieejams 2.pielikumā.

Tendenču analīze. Lai raksturotu AB patēriņa relatīvo rādītāju izmaiņas laikā, izmantots nepārtrauktu intervālu dinamikas rindu princips. Pārmaiņu galvenie raksturojošie rādītāji ir absolūtais pieaugums (DDD), pieauguma temps un pieauguma vienas vienības absolūtā nozīme. Pētījumā par bāzes līmeņiem tiek dažādos etapos tiek uzskatīts gads, ceturksnis vai mēnesis. Metode pieļauj tendenču raksturošanu un prognozēšanu. Lai noteiktu sakarības veidu un ciešumu starp periodu (gads, mēnesis, ceturksnis) un atkarīgo mainīgo (AB patēriņu, infekciju incidence, rezistentu mikroorganismu īpatsvaru) izmantota korelācijas un regresijas analīze. Korelācijas koeficienta vērtība $>0,8$ uzskatīta par ciešu, $0,5-0,8$ – par vidēji ciešu un $r<0,05$ par vāju. Par statistiski ticamu un būtisku uzskatīts tikai to AB pieaugums, kur $r>0,6$ un $p<0,05$ un novērotā tendence bija statistiski ticama gan DDD, gan $DDD/100\text{ GD}$, gan $DDD/100\text{ ADM}$. (Orlovska, 2007; Filius, 2005; Arhipova & Bāliņa, 2003; Ansari, 2010). Prognostiskās vērtības noskaidrotas ar SPSS „*Expert modeller*” funkciju, kas piedāvā automātisku piemērotākā prognostiskā modeļa identificēšanu.

DU 90% analīze PSKUS 1998-2010.

Laika posmam no 1998 – 2010. gadam tika veikta AB patēriņa procentuālā analīze. AB tika sakārtotas secībā atkarībā no kopējā DDD apjoma un tikai tās AB, kuras veido 90% no kopējā apjoma, ietvertas analīzē. Kā indikators izmantots AB skaits, kas veido 90% no patēriņa. (Bergman, 1998; Zhang, 2008)

4.2.2. Saprātīgas AB lietošanas politikas ietekme uz augsta riska AB patēriņu PSKUS

2009. gadā slimnīcā ieviesta “Instrukcija par AB lietošanas kārtību Paula Stradiņa klīniskajā universitātes slimnīcā”. Tās ir AB terapijas vadlīnijas PSKUS darbiniekiem. Tās ir balstītas uz ESCMID (Eiropas Infektologu un klīnisko mikrobiologu asociācijas) ieteikumiem. Ar rīkojumu noteiktas arī ierobežotas lietošanas AB: imipenēms/cilastīns, meropenēms, ertapenēms, piperacilīns/tazobaktāmu, ampicilīns/sulbaktāmu, vankomicīns, rifampicīns, kolistīns, amikacīns, linezolīds, parenterāls kotrimoksazols un hloramfenikols. Turpmāk tekstā- augsta riska AB = ARAB. Šo AB izsniegšana no aptiekas notiek tikai ar infektologa vai medicīniskā direktora saskaņojumu. Slimnīcā no 2009. gada strādā divi pilnas slodzes infektologi, bet no 2011. gada – trīs infektologi. Tiek veiktas iknedēļas vizītes Vispārējās reanimācijas nodaļā un Diferenciālās diagnostikas nodaļā, tiek konsultēti pacienti visās nodaļās pēc ārstējošā ārsta lūguma. (PSKUS, 2009)

Rezultātu analīzē vadlīniju izstrādes gads (2009. gads) uzskatīts par intervences gadu. Laika posms no 2007.-2008. gadam par pirmsintervences periodu, bet no 2010. un 2011. gadam par pēcintervences periodu. ARAB patēriņa izmaiņas analizētas gan izmantojot „pirms un pēc” analīzes principu, gan laika sēriju analīzi, izvērtējot izmaiņu tendences. Analīzē izmantots ikmēneša patēriņš, lai palielinātu novērojuma punktu skaitu.

4.2.3. AB patēriņa un VASI prevalences pētījumi PSKUS

PSKUS no 2002. gada līdz 2010. gadam ik gadus veikti LV PPS pētījumi. Izmantotā metode detalizētāk aprakstīta 4.1. nodaļā un izmantotais protokols pieejams 1. pielikumā. Tā kā pētījums veikts katru gadu, iespējams salīdzināt rezultātus ar no aptiekas izrakstīto AB patēriņu. Lai izvērtētu LV PPS metodoloģijas spēju raksturot AB lietošanu Latvijas slimnīcā, veikts gan kopējā AB patēriņa, gan noteiktu AB patēriņa rezultātu salīdzinājums ar pacientu skaitu, kuri saņem AB LV PPS pētījuma laikā. Meklēta korelācija starp AB saņemošo pacientu īpatsvaru prevalences pētījumos, AB patēriņu izteiktu DDD uz 100 gultdienām un 100 uzņemtajiem pacientiem dažāda profila nodaļās. Ja apkopojot aptieku patēriņu konstatētas ticamas AB pieauguma tendences, tās salīdzinātas ar prevalences pētījuma rezultātiem. Korelācijas koeficients $>0,7$ un $p < 0,05$ uzskatīts par nozīmīgu un statistiski ticamu..

4.3. Antibakteriālo līdzekļu patēriņa saistība ar rezistences izplatību

Lai apkopotu AMR situāciju slimnīcā, notiek šādas aktivitātes:

1. Tiek veikta noteiktu multirezistentu mikroorganismu uzskaitē un riska faktoru identificēšana PSKUS. Rezultātos apkopota informācija par rezistentu pret karbapenēmiem - *A.baumannii* (KRACB) (2007.-2010. gads) un MRSA (2005.-2010. gads) izplatību. Par laika periodu no 2003. - 2006. gadam, papildus analizēta individuālā AB ekspozīcija pacientiem ar apstiprinātu MRSA infekciju vai nēsāšanu vispārējās reanimācijas nodaļās un AB patēriņš reanimācijas nodaļā.

2. Retrospektīvi veikta analīze, izmantojot klīnisko paraugu datubāzi. Laika periodā no 2003. - 2010. gadam informācija, par noteiktu mikroorganismu izdalīšanu un antimikrobās jutības testēšanas rezultātiem, tiek ievadīta WHONET programmā. Izmantojot šo datubāzi, analizēti paraugi, kuri nosūtīti laboratoriskai izmeklēšanai tikai no Slimnīcas stacionārās palīdzības nodaļām. No katra pacienta iekļauti izolāti tikai ar AB jutības rezultātiem. Vienam pacientam iekļauti 2 vai vairāki izolāti, ja starp paraugu ņemšanas laiku ir vairāk nekā 30 dienas. Kopumā apkopoti dati par periodu no 2003. – 2010. gadam. Lai rēķinātu kopējo jutīgo vai rezistentu baktēriju procentu skaitu, izmantoti 2 testi, izmantota rezultātu kombinācija. Par indikatororganismiem izvēlēti *E.coli* un *S.aureus* no klīniskiem pacientu paraugiem. Jutības izmaiņas pret noteiktām AB tika izvērtētas izmantojot lineāro regresiju un par ticamu tika uzskatīta tendence, kad $p < 0,05$. (Bergman, 2009; Schulz, 2012)

5. REZULTĀTI

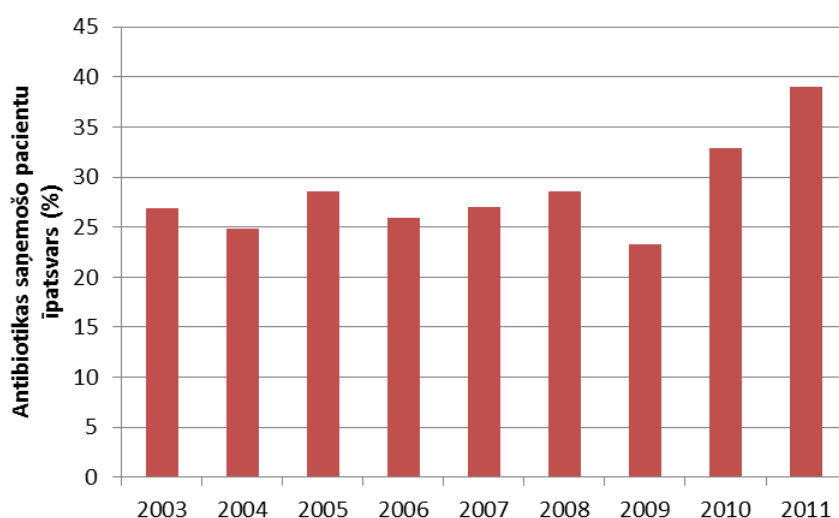
5.1. AB patēriņa analīze Latvijas slimnīcās, izmantojot ikgadējus prevalences pētījumus

Kopš 2003. gada Latvijā veikti deviņi punkta prevalences pētījumi, lai aprakstītu AB lietošanu un ar veselības aprūpi saistītu infekciju prevalenci Latvijas slimnīcās. Slimnīcu skaits un iekļauto pacientu skaits dažādos gados atšķiras. Pirmajā gadā LV PPS tika organizēts septiņās slimnīcās, bet 2008. un 2009. gadā attiecīgi tikai divās un trīs slimnīcās. 2010. gadā pētījumam bija pieejams papildus finansējums, un tas tika veikts sešās daudzprofilu slimnīcās. Savukārt 2011. gadā tika izmainīts pētījuma protokols, atbilstoši ECDC protokolam. Pētījumā tika aicinātas piedalīties visas slimnīcas, kopumā iekļaujot piecpadsmit slimnīcas un slimnīcu struktūrvienības. (3.tabula)

3.tabula. Pētījumā iekļauto slimnīcu skaits, AB saņemošo pacientu īpatsvars un ar veselības aprūpi saistītu infekciju prevalence.

	Slimnīcu skaits	Iekļauto pacientu skaits	AB saņemošo pacientu īpatsvars, % (95% TI)	Ar AB ārstētas VASI, % (95% TI)
2003	7	3150	26.8 (25,3-28,4)	3.9 (3.3-4.6)
2004	9	3774	24.8 (23,5-26,2)	4.0 (3.4-4.6)
2005	12	4800	28.6 (27,3-29,9)	3.1 (2.7-3.7)
2006	5	2657	26.0 (24,3-27,7)	3.7 (3.0-4.5)
2007	11	3843	27.0 (25,6-28,4)	3.5 (3.0-4.2)
2008	3	1549	28,5 (26,3-30,8)	3,1 (2,4-4,1)
2009	2	1252	23,3 (21,1-25,8)	3,8 (2,9-5,0)
2010	6	2475	32,9 (31,0-34,7)	3,3 (2,6-4,1)
2011	15	3702	38,3 (37,5-40,7)	3,9 (3,3-4,5)*

* ECDC PPS protokols, ārstēšanas indikācija – VASI ārstēšana

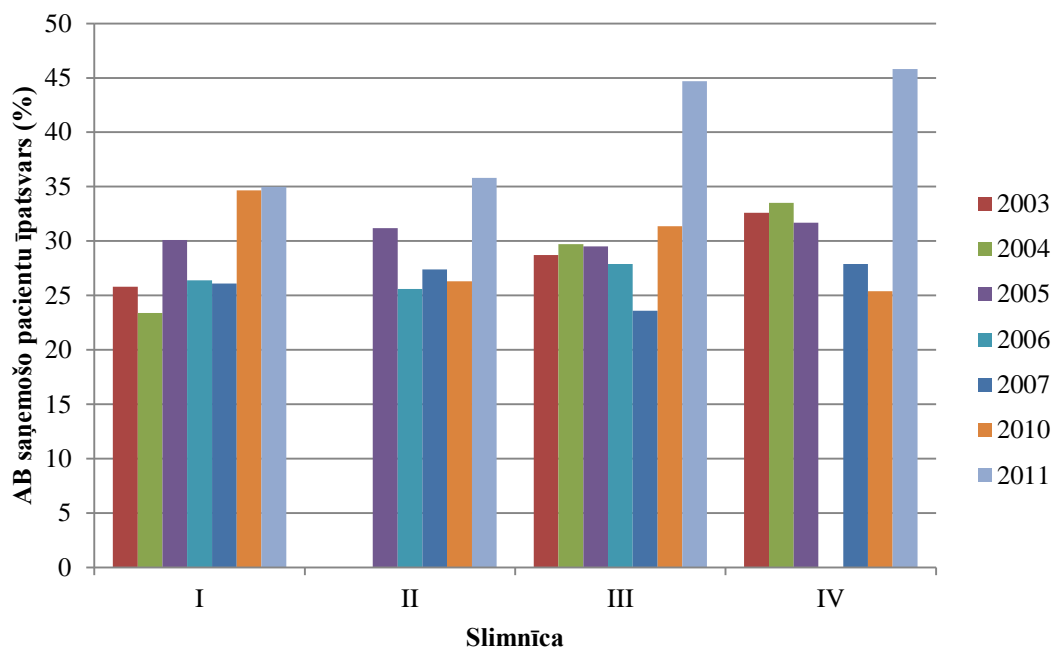


3.attēls. AB saņemošo pacientu īpatsvars pētījuma slimnīcās dažādos gados (2003.-2011.gads)

AB saņemošo pacientu skaits dažādos pētījuma gados variē no 23,3% 2009. gadā līdz 38,3 % 2011. gadā. (3.attēls) Lai gan iezīmējas pieaugums 2010. un 2011. gadā, par tendencēm jārunā piesardzīgi, jo mainījās pētījumā iesaistītās slimnīcas.

Piedalīšanās LV PPS visos pētījuma gados bija brīvprātīga, tāpēc iesaistīto slimnīcu skaits dažādos gados variēja no divām slimnīcām 2009. gadā, līdz piecpadsmit slimnīcām 2011. gadā (ECDC PPS). Lai aprakstītu pētījumā novērotās tendences, pārsvarā izmantoti 2003., 2005., 2007. un 2011. gada rezultāti, jo tieši šajos gados veiktajam pētījumam bija nacionāls raksturs, liels iekļauto slimnīcu un pacientu skaits. (3.tabula)

Aplūkojot tendences daudzprofilu slimnīcās, kurās LV PPS veikts vismaz piecos dažādos gados, jāsecina, ka salīdzinot ar 2007. gadu, 2011. gadā AB saņemošo pacientu īpatsvars visās slimnīcās ir pieaudzis. Statistiski ticami iezīmējas pieaugums 2011. gadā II, III un IV slimnīcā ($p < 0,05$). (4.attēls)



4.attēls. AB saņemošo pacientu īpatsvars (%) četrās daudzprofilu slimnīcās (2003.-2011.gads).

Pētījumos novēroti ļoti atšķirīgi AB lietošanas paradumi dažādās Latvijas slimnīcās. Piemēram, 2011. gadā AB saņemošo pacientu īpatsvars ir no 29,2%-59,3% (mediāna 37,5%), bet 2010. gadā 25,4-47,1%. Aplūkojot AB skaitu uz 100 pacientiem, iezīmējas vēl lielāka atšķirība. Dažādos gados un slimnīcās AB saņemošo pacientu īpatsvars bija no 9% līdz 59%. Daļu no šīm atšķirībām var skaidrot ar slimnīcu dažādo specializāciju, bet līdzīga profila slimnīcām ievērojamās atšķirības visdrīzāk norāda uz atšķirīgu AB lietošanas praksi. (5.attēls, 6.attēls)

2011. gadā četrpadsmit slimnīcās, kurās pētījums veikts izmantojot plašāku protokolu, iespējams analizēt pacientus raksturojošus rādītājus gan AB saņemtajā, gan nesaņemtajā grupā.

Informācija pieejama par 2870 pacientiem, kuru vidējais vecums ir 47,2 gadi (SN=27,5), bet mediāna 544, jo iekļauti arī pediatriiski pacienti. Kopumā 529 pacienti (18,4%) bija jaunāki par 14 gadiem. Aplūkojot pieaugušos pacientus vidējais vecums bija 57,1 gads (SN=19,8). Statistiski ticamas vidējā vecuma atšķirības starp AB saņemšiem un nesaņemšiem pacientiem nepastāv ($p>0,05$). No pētījumā iekļautajiem pacientiem n 24,7% (95% TI:23,2-26,3%) bija iepriekš operēti. No iepriekš operētiem pacientiem 50,1% saņēma antibiotikas, bet no neoperētajiem tikai 34,3% un šī atšķirība ir statistiski ticama (Hī kvadrāta tests, $p<0,05$). 52,5% no pētījumā iekļautajiem pacientiem bija sievietes un 36,6% no viņām saņēma AB. Vīriešu vidū AB saņemšo pacientu īpatsvars bija mazāks, bet atšķirība nav statistiski ticama.

Četrpadsmit slimnīcās 2011.gadā vākta informācija par pacienta līmeņa riska faktoriem. Aplūkojot vienfaktora analīzes rezultātus, kā riska faktori AB saņemšanai iezīmējās centrālo un perifēro asinsvadu katetru esamība, urīnkatetru esamība, ķirurģiskas manipulācijas līdz pētījuma dienai, atrašanās slimnīcā 4-7 dienas. Iezīmējās, ka arī hospitalizācija dažāda profila nodaļās var būt faktors, kurš palielina iespēju, ka pacients saņem AB. Pēc daudzfaktoru analīzes (iekļauti tikai tie mainīgie, kuru $p<0,001$) visbūtiskākais faktors ir centrāla venoza katetra esamība (OR=6,9) un perifēra venoza katetra esamība (OR=4,2%). Citi rezultāti apskatāmi 4.tabulā.

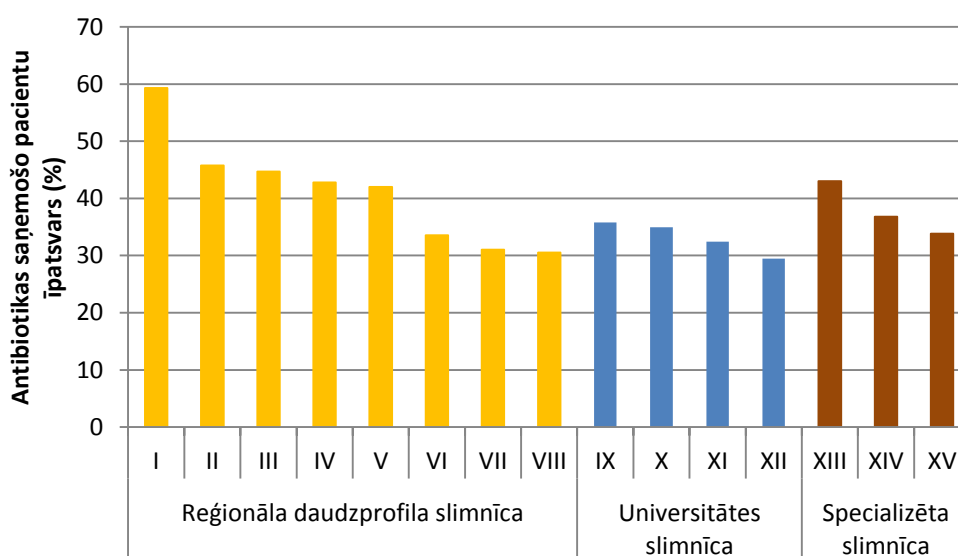
4.tabula. Pacienta līmeņa riska faktori AB terapijas saņemšanai (14 slimnīcās, kurās lietots plašais protokols.)

	Pacientu skaits (% no kopējā pacientu skaita)	AB saņemšo pacientu skaits (%)	OR (95% TI)	Samērots OR (95% TI)
Ķirurģija kopš uzņemšanas	706 (24,6%)	354 (50,1%)	1,9 (1,6-2,3)	1,8 (1,4-2,1)
Intubācija	36 (1,3%)	26 (72,2%)	4,5 (2,2-9,4)	-
Perifēri asinsvadu katetri	1440 (50,2%)	769 (53,4%)	3,9 (3,4-4,6)	4,2 (3,5-5,0)
Centrāli asinsvadu katetri	107 (3,7%)	81 (75,5%)	5,7 (3,6-8,9)	6,9 (4,2-11,5)

Urīnkatetrs	251 (8,7%)	160 (63,7%)	3,4 (2,6-4,4)	1,5 (1,1-2,1)
Hospitalizēts terapeitiska profila nodaļā	1302 (45,4%)	449 (34,5%)	0,8 (0,7-1)^	-
Hospitalizēts intensīvās terapijas nodaļā	68 (2,4%)	50 (73,5%)	4,5 (2,5-8,2)	-
Hospitalizēt ķirurģiska profila nodaļā	967 (33,7%)	413 (42,7%)	1,2 (1-1,4) ^	-
Hospitalizēt pediatriskā profila nodaļā	284 (9,9%)	133 (46,8%)	1,4 (1,1 - 1,8)	1,6 (1,2-2,1)
Hospitalizēts cita profila nodaļā	250 (8,7)	56 (22,4%)	0,5 (0,3-0,6)	-

^ p>0,001

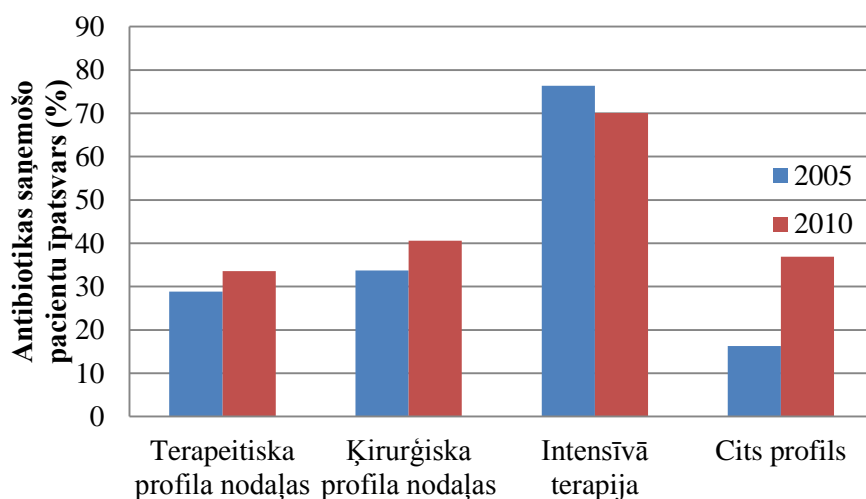
Aplūkojot pacientu īpatsvaru ar AB dažādās slimnīcās, iezīmējas, ka tas ir lielāks nelielās slimnīcās ar mazāk nekā 200 gultām (42,2%) un novērotā atšķirība ir statistiski ticama. Patēriņš lielāks ir tieši reģionālās daudzprofilu slimnīcās (42,9%), kuras parasti ir ar nelielu gultu skaitu. Novērotā atšķirība ar klīniskajām universitātes slimnīcām un specializētām slimnīcām ir statistiski ticama ($p < 0,05$). Šī atšķirība pastāv neskatoties uz to, ka operēto pacientu skaits reģionālās daudzprofilu slimnīcās ir statistiski ticami mazāks. Attiecīgi 14,8% un 25,5%. Tomēr arī starp reģionālām daudzprofilu slimnīcām pastāv statistiski ticamas atšķirības. Operēto pacientu īpatsvars variē no 8,5-18,4% un AB saņemošo pacientu īpatsvars šajā grupā variē no 40% līdz pat 75%.



5.attēls. AB saņemošo pacientu īpatsvars (%) pētījuma slimnīcās (2011. gads).

AB saņemšo pacientu skaits dažāda profila nodaļās

Analizējot visu pētījuma slimnīcu rezultātus 2011. gadā 41,7% no pacientiem hospitalizēti terapeitiska profila nodaļās, bet 38,0% ķirurģiska profila nodaļās. Tikai 3,1% bija intensīvās terapijas nodaļās pacienti. Salīdzinoši liels bija pediatrika profila pacientu īpatsvars (9,9%), jo pētījumā iekļautas gan reģionālo daudzprofila slimnīcu pediatrikie pacienti, gan bērnu slimnīca. No visiem pacientiem ar AB terapiju, 44,6% bija terapeitiska profila nodaļās, bet 36,3% ķirurģiska profila nodaļās. Tomēr aplūkojot AB saņemšo pacientu īpatsvaru uz kopējo pacientu skaitu attiecīga profila nodaļās, iezīmējas, ka vislielākā intensitāte ir intensīvās terapijas nodaļās – 70,1% (95%TI: 63,0;84,0). Ķirurģiska profila nodaļās 40,6% (95%TI: 39,6;45,8) saņem AB, bet terapeitiska profila nodaļās 33,5% (95% TI:31,9;37,1). Šīs novērotās atšķirības ir statistiski ticamas.



6.attēls. AB saņemšo pacientu īpatsvars dažāda profila nodaļās (2005. un 2011.gads).

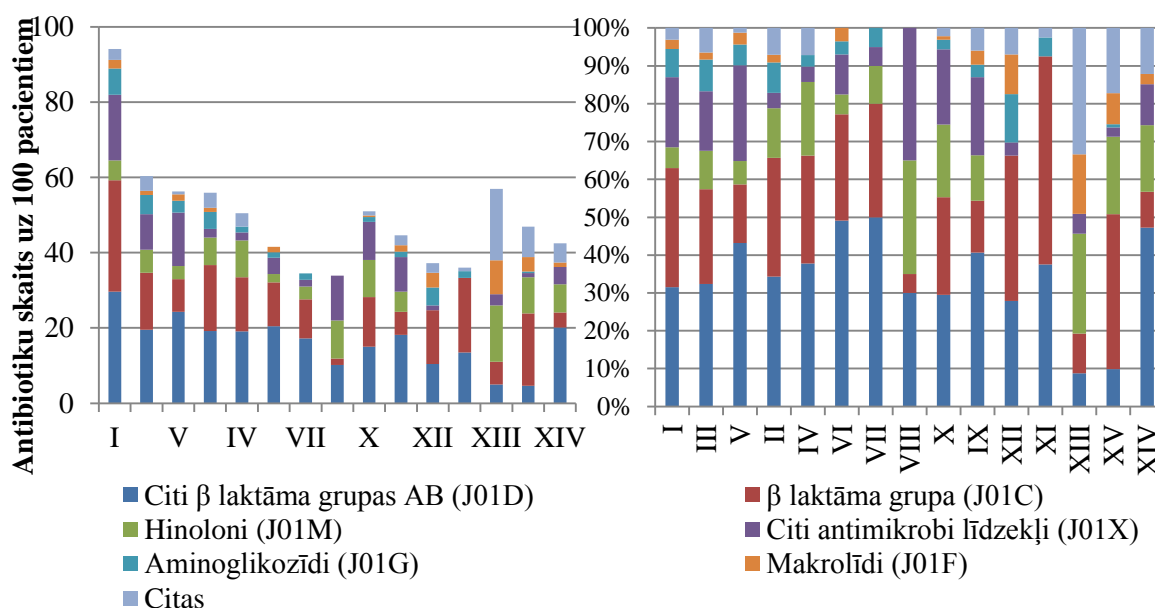
Dažādu slimnīcu terapeitiska profila nodaļās pacientu skaits ar AB variē no 25,7%-43,0%, ķirurģiska profila nodaļās no 33,8-55,9%. Jāatzīmē, ka dažās slimnīcās iekļauto pacientu skaits no ķirurģiska profila nodaļām ir neliels. Vienfaktora analizē 14 slimnīcās iezīmējas, ka risks intensīvās terapijas pacientiem saņemt AB ir lielāks, OR=4,6 (95%TI: 2,7-8,0), bet šajā nodaļā hospitalizētiem pacientiem bieži ir citi riska faktori.

Salīdzinoši 2005. gadā arī intensīvās terapijas nodaļā bija lielākais pacientu īpatsvars ar AB terapiju (76,4%), bet ķirurģiska profila nodaļās tikai 33,7%, terapeitiska profila nodaļās 28,8%. Tā kā 2011. gadā AB saņemšo pacientu īpatsvars ir lielāks un tas ir palielinājies dažāda profila nodaļās. Izsakot risks saņemt AB ķirurģiska un terapeitiska profila nodaļās kā izredžu attiecību OR, iezīmējas nedaudz lielāks risks 2011. gadā (attiecīgi OR=1,3 (95%TI: 1,1-1,6) un 1,3 (95%TI:1,1-1,40). Bet vislielākais pieaugums novērojams cita profila nodaļās.

Tas galbvenokārt noticis uz pediatriška pacienta skaita pieauguma rēķina. 2005.gadā pediatriška profila nodaļās bija hospitalizēti tikai 3,5% pacientu, bet 2011. gadā -8,1%.

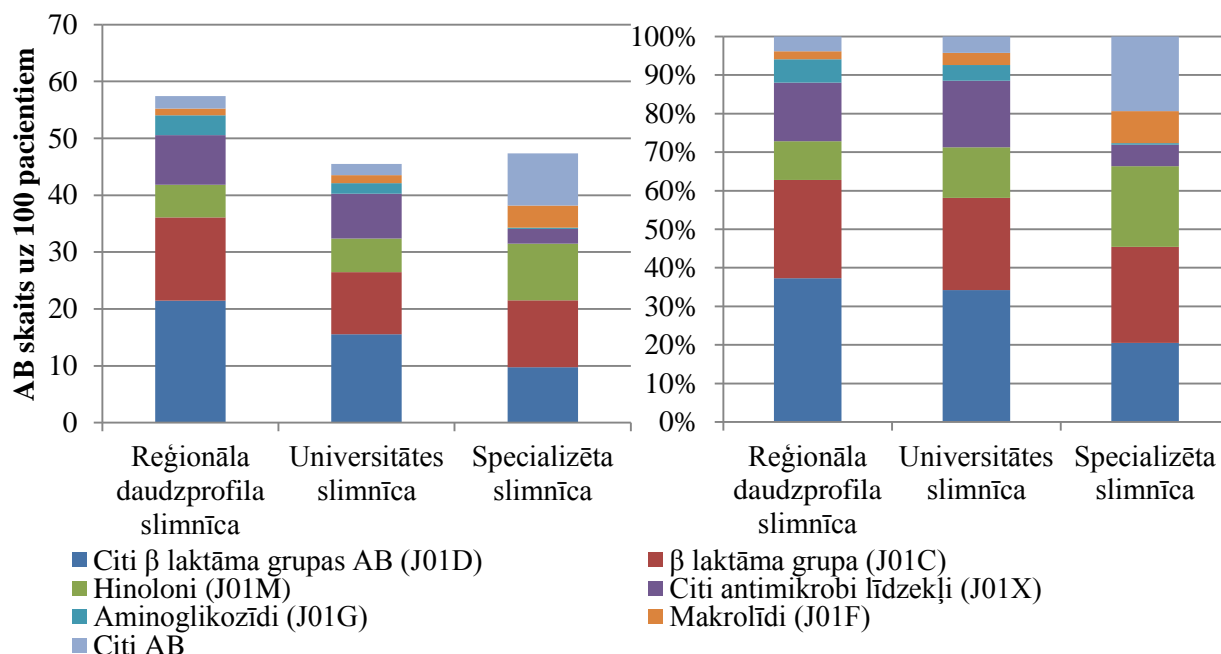
5.1.1. Lietoto AB spektrs un novērotās tendences

2011. gadā biežāk lietotā AB grupa (ATC 3.klasifikācijas līmenis) bija citi β laktāmu grupas AB (cefalosporīni un karbapenēmi) – 32,0% no lietotajiem AB. Kopā ar β laktāmu grupas AB (penicilīniem) veidoja 56,8% no visiem lietotajiem AB. Sadalījumu ievērojami ietekmēja lielāko Latvijas slimnīcu patēriņš, jo šo slimnīcu pacienti sastāda ievērojamu daļu. Tāpēc būtiski aplūkot lietoto AB spektru katrā slimnīcā (7.attēls). Kā redzams, dažās slimnīcās biežāk lietotā AB grupa ir β laktāmu grupas AB (penicilīni), bet citur citi β laktāmu grupas AB. Arī hinolonu apjoms slimnīcās atšķiras. Jāatzīmē, ka lietoto β-laktāmu grupas AB sadalījums slimnīcās ievērojami atšķiras. Dažās slimnīcās dominēja plaša spektra penicilīni, bet citās - penicilīna kombinācijas (visbiežāk amoksicilīns kombinācijā ar klavulānskābi - amoksicilīns/klavulānskābe). Ampicilīns bija viena no trim biežāk lietotajiem AB astoņās slimnīcās (3,28 % kopējā patēriņa), bet amoksicilīns/klavulānskābe – divās slimnīcās (8,67%). Bet visās slimnīcās plašāk lietotie citi β-laktāma grupas AB bija trešās paaudzes cefalosporīni. 2011. gadā 90% no visiem lietotajiem AB veidoja deviņpadsmit (19) AB, vidēji deviņi AB slimnīcā. AB skaits variēja no 3 līdz 14. Trīs biežāk lietotie AB Latvijas slimnīcās bija ceftriaksons, ciprofloksacīns un metronidazols. Ceftriaksons bija biežāk lietotais AB sešās slimnīcās, bet desmit slimnīcās bija viens no trim biežāk lietotajiem antibakteriālajiem līdzekļiem (2011. gads).

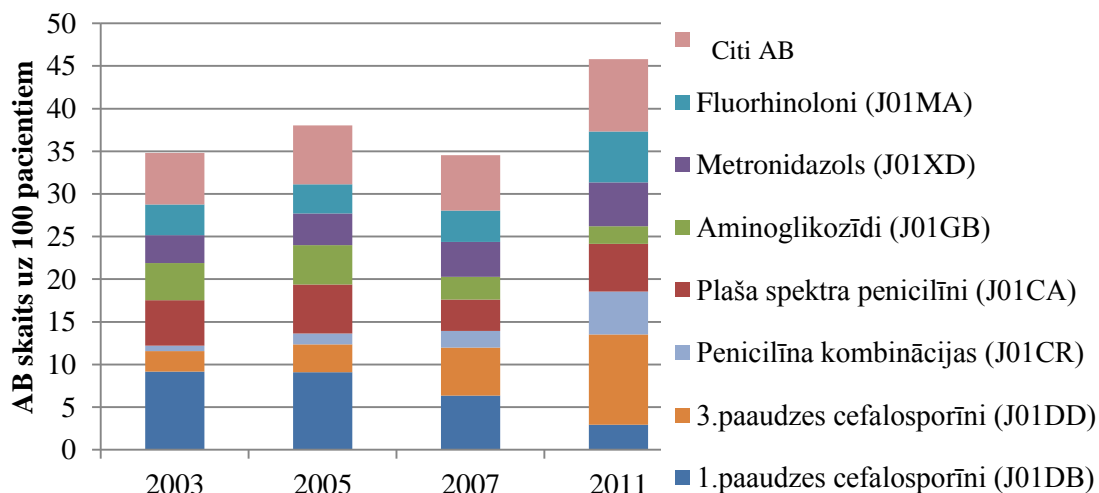


7.attēls. Lietotās AB grupas pētījuma slimnīcās (2011.gads)

Lietoto antibiotiku sadalījuma atšķirības dažāda profila slimnīcās ir statistiski ticamas. Iezīmējas, ka atšķirīgas AB izvēlas reģionālās daudzprofila slimnīcās un universitātes slimnīcās, tomēr tas neizskaidro atšķirības slimnīcu līmenī, jo kā redzams attēlā statistiski ticami neatšķiras AB grupas, kuras lietotas reģionālās daudzprofila slimnīcās un universitātes slimnīcās.



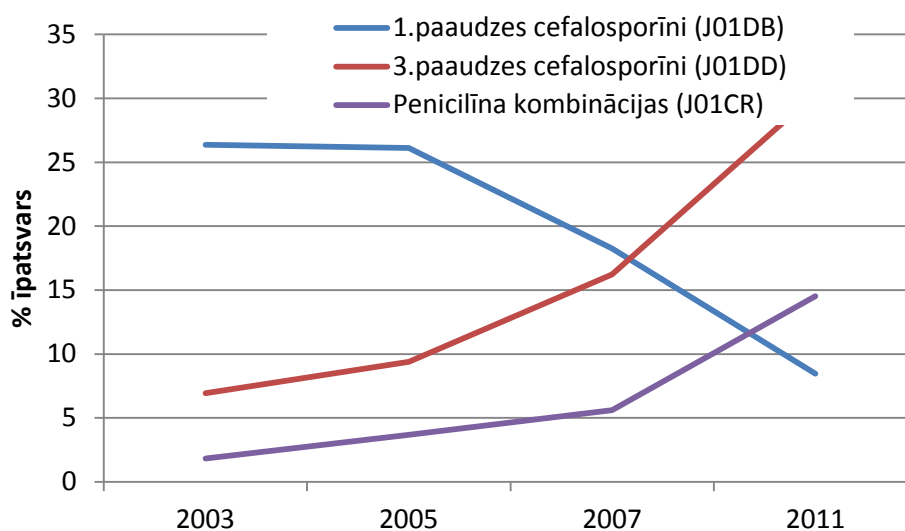
8.attēls. Lietotās AB grupas pētījuma (ATC 3. līmenis) dažāda profila slimnīcās (2011. gads).



9.attēls. Biežāk lietoto AB grupu sadalījums 2003., 2005., 2007. un 2011.gadā.

Aplūkojot biežāk lietotās AB grupas dažādos pētījuma gados (ATC 4.klasifikācijas līmenī), iezīmējas vairākas būtiskas izmaiņas AB spektrā. 2003. gadā biežāk lietotā AB grupa bija pirmās paaudzes cefalosporīni (26,4% no AB), bet 2011. gadā tos gandrīz pilnībā nomainījuši trešās paaudzes cefalosporīni (23,1% no AB). Ievērojami palielinājusies arī

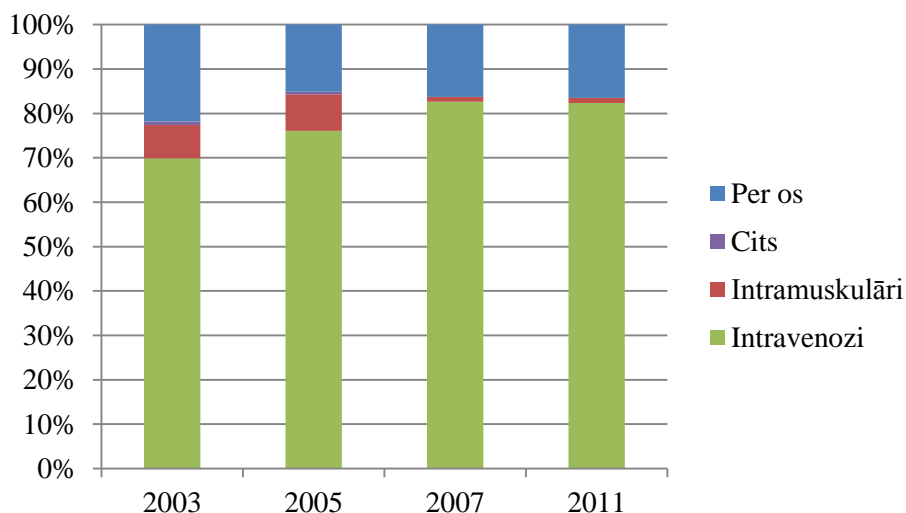
amoksicilīna kombināciju (visbiežāk amoksicilīns/klavulānskābe) lietošana Latvijas slimnīcās (2003. gadā – 1,8%, bet 2011. gadā – 11,0%). Plaša spektra penicilīna lietošanas kopējais apjoms uz 100 pacientiem nav mainījies, bet tā procentuālais īpatsvars samazinājies no 15,2% 2003. gadā, līdz 12,2% 2011. gadā. Samazinājusies arī aminoglikozīdu lietošana. Jāatzīmē arī fluorhinolonu (galvenokārt ciprofloksacīna) un metronidazola statistiski ticams lietošanas pieaugums Latvijas slimnīcās (gan izteikts uz 100 pacientiem, gan tā procentuālais īpatsvars). (9.attēls, 10.attēls)



10.attēls. Cefalosporīnu un penicilīna kombināciju sadalījuma izmaiņas pētījuma gados (2003.-2011. gads).

5.1.2. Antibakteriālo līdzekļu ievades veids

Kā viens no indikatoriem, lai raksturotu AB lietošanas kvalitāti slimnīcā, ir intravenozi saņemto AB īpatsvars. Aplūkojot visus pētījuma gadus, var secināt, ka vairāk kā 70% no pacientiem tika nozīmēta intravenoza terapija. Novērotā atšķirība starp 2003. un 2011. gadu ir statistiski ticama ($p < 0,05$). Ievērojami samazinājusies intramuskulārā AB ievade. 2003. gadā intramuskulāri tika ievadīti 7,5% no visām AB, bet 2011. gadā tikai 1%. (11.attēls)

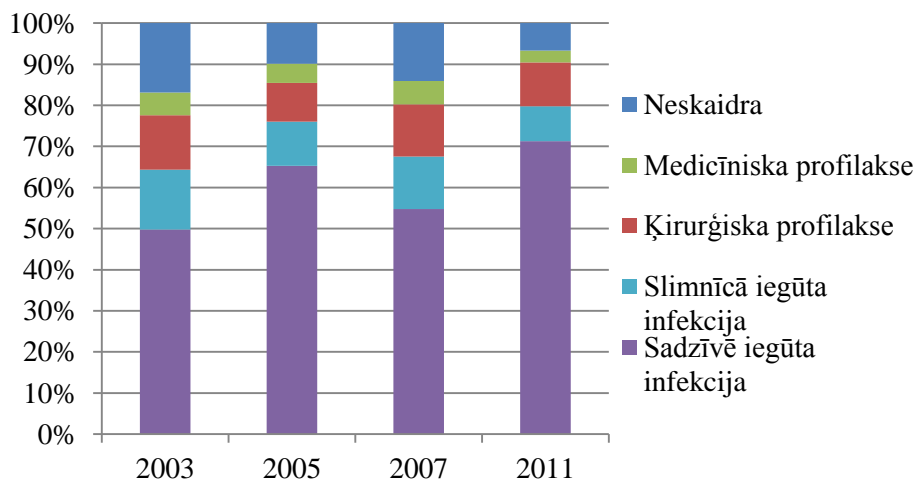


11.attēls. AB ievades veida sadalījums 2003., 2005., 2007. un 2011. gadā.

5.1.3. Antibakteriālo līdzekļu lietošanas iemesls

Lielākā daļa AB tika nozīmēti infekcijas slimības ārstēšanai (64,3 – 79,8%). Otrs biežākais AB lietošanas iemesls bija ķirurģiskā profilakse (13,2 - 10,7%). Ir novērojamas variācijas dažādos gados, bet būtiskas tendences nav. Ļoti neliela daļa no nozīmētajiem AB nozīmēta medicīniskai profilaksei.

Lielākā daļa AB nozīmēti, lai ārstētu sadzīvē iegūtu infekciju. Biežāk ārstētās infekcijas bija pneimonija, ādas un zemādas infekcijas, intraabdominālas infekcijas. VASI prevalence pētījumu slimnīcās varēja no 0-11,1 %, bet 2011. gadā tā bija 3,9 infekcijas uz 100 pacientiem. Tie bija gadījumi, kad ārsts nozīmē AB slimnīcā iegūtas infekcijas ārstēšanai. Biežākā VASI bija pneimonija (19,6%), ādas zemādas infekcija (18,9%) un septisks artrīts, osteomielīts (10,5%). Klīniska sepse bez laboratoriska apstiprinājuma sastādīja 7,7% no visām VASI. Atbilstoši ECDC PPS definīcijām novērotā prevalences ir 2,3% (95%TI:1,8-2,9). (12.attēls)



12.attēls. AB lietošanas nolūks 2003., 2005., 2007. un 2011. gadā

Aplūkojot Ab spektru, kuras lietotas sadzīvē iegūtas infekcijas ārstēšanai reģionālās daudzprofila slimnīcās un universitātes slimnīcās, statistiski ticamas atšķirības nav novērotas.

Kā AB nozīmēšanas kvalitātes indikatoru var izmantot AB lietošanu bez skaidra iemesla. Tas nozīmē, ka nav pieejama informācija par iemeslu (pēc ārstējošā ārsta domām), vai izmeklējumi, kuri pamato AB lietošanu. 2003. gada pētījumā 16,9% no AB bija nozīmētas bez skaidra iemesla, bet 2010. gadā – 14,1%. Jāņem vērā, ka 2003. - 2007. gadā izteikti pagarināta ķirurģiskā profilakse tika klasificēta kā neskaidra indikācija, bet atbilstoši ECDC PPS protokolam, tā bija pagarināta profilakse (>1 diena). Tas izskaidro salīdzinoši nelielo neskaidras indikācijas īpatsvaru (6,7%) 2011. gadā. 2003. gadā 185 gadījumos AB bija nozīmēti bez skaidra iemesla. Visbiežāk tas bija cefazolīns (31,4%) un ampicilīns (14,1%). Cefazolīns ir biežāk lietotais AB gan bez skaidra iemesla, gan ķirurģisku infekciju profilaksei 2003. līdz 2007. gadā. 2007. gadā ievērojami palielinās arī ceftriaksona loma (10,7%), bet 2010. gadā no visām AB, kuri nozīmēti bez skaidra iemesla, 15,8% tas ir ceftriaksons. Tas liecina par piesardzības samazināšanos, lietojot plaša spektra AB ar lielu AMR selekcijas risku. Salīdzinoši 2003. gadā tikai diviem pacientiem ceftriaksons bija nozīmēts bez skaidra iemesla. (5.tabula)

5.tabula. Biežāk lietotie AB bez skaidra iemesla un ķirurģiskai profilaksei.

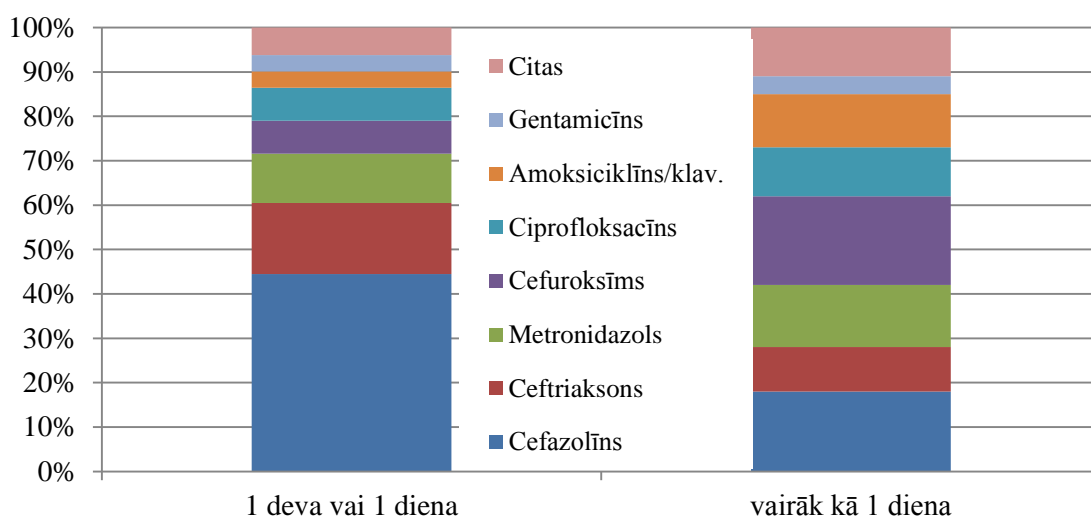
	Neskaidrs iemesls	Ķirurģiska profilakse
2003	Cefazolīns	Cefazolīns
	Ampicilīns	Cefuroksīms
2005	Amoksicilīns	Gentamicīns
	Cefazolīns	Cefazolīns
	Ampicilīns	Gentamicīns
2007	Ciprofloksacīns	Cefuroksīms
	Cefazolīns	Cefazolīns
	Metronidazols	Metronidazols
	Ceftriaksons	Gentamicīns
2010	Amoksicilīns/klavulānskābe	Cefazolīns
	Ceftriaksons	Cefuroksīms
	Ciprofloksacīns	Gentamicīns

5.1.4. Ķirurģiskai profilaksei biežāk lietotie antibakteriālie līdzekļi

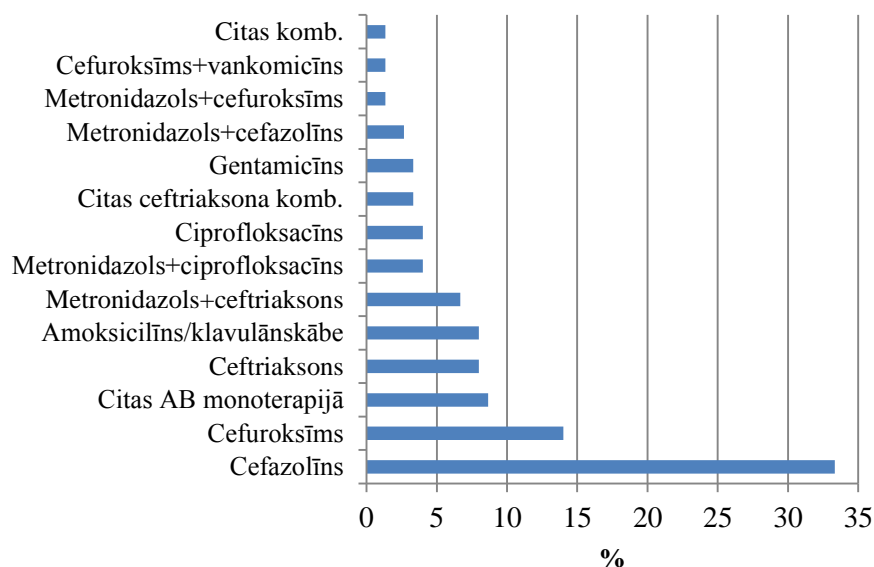
Vairāk nekā desmit procenti no AB nozīmēti ķirurģiskai profilaksei. 2003.gadā tie bija 13,2%, 2005.gadā - 9,4%, 2007.gadā - 12,7%, bet 2011.gadā - 10,5% no visiem nozīmējumiem. 2011.gadā ķirurģiskai profilaksei nozīmēto AB īpatsvars universitātes slimnīcās (12,7%) ir statistiski ticami lielāks nekā reģionālās daudzprofila slimnīcās (5,4%). Arī izvēlēto AB spektrs statistiski ticami atšķiras.

No 2003.-2007. gadam visbiežāk tika lietots cefazolīns (vairāk kā 50%), bet 2011. gadā cefazolīna loma ievērojami samazinājusies un veido 29,8%. Tam seko ceftriaksons (12,7%) un cefuroksīms (14,4%) (13.attēls).

Aplūkojot 2011. gada rezultātus, iespējams izdalīt ķirurģiskās profilakses ilgumu. 55,3% (95%TI:47,7-62,6) pacientu saņēma AB ķirurģiskai profilaksei >1 dienu. 2011. gadā 150 pacienti saņēma AB ķirurģiskai profilaksei. Kopumā nozīmēts 181 AB – 119 pacientiem viens AB, bet 31 pacientam divu AB kombinācija. Monoterapijā 2011. gadā biežāk lietotie AB ir cefazolīns 29,8%, cefuroksīms 14,4% un ceftriaksons - 12,7%. Turpinot 2011. gada rezultātus, ir redzams, ka cefazolīns ir galvenais AB, kurš lietots vienu reizi vai vienu dienu. Turpretim cefuroksīms, biežāk kā citi AB, lietots vairāk kā vienu dienu (13.attēls). Kopumā no visām reizēm, kad cefuroksīms nozīmēts ķirurģiskai profilaksei, tas 66,9% gadījumu ir nozīmēts vairāk kā vienu dienu, bet cefazolīns tikai 33,3%. Bieži vairāk kā vienu dienu lietots arī amoksicilīns/klavulānskābe – 80% gadījumu, bet ciprofloksacīns lietots vairāk kā vienu dienu 64,7%. Tā kā kopējais ķirurģisku infekciju profilaksei nozīmētais AB skaits ir neliels, novērots plašs ticamības intervāls.



13.attēls. Ķirurģiskai profilaksei biežāk lietotie AB (181 AB, 2011. gads).



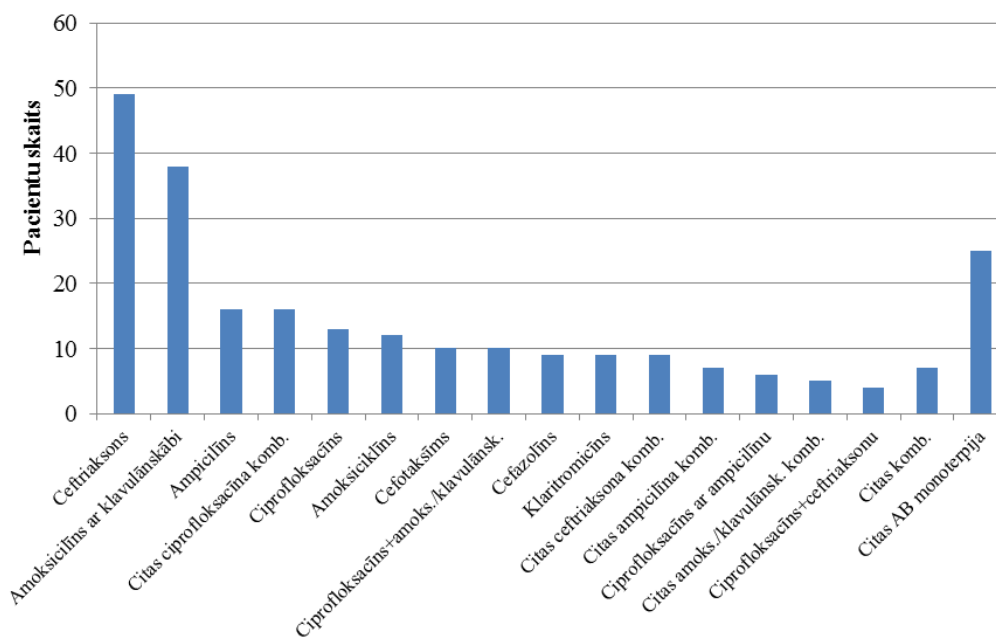
14.attēls. Ķirurģiskai profilaksei biežāk nozīmētie AB un to kombinācijas (n=150, 2011. gads).

5.1.5. Apakšējo elpceļu infekcijas ārstēšanai biežāk lietotie AB

Visos pētījuma gados AB plaši lietoti pneimoniju ārstēšanai (20,4% -27,3% no visiem ārstēšanas iemesliem). Aprakstot rezultātus pētījuma gados, izmantots pacientu īpatsvars, kuri saņēmuši noteiktus AB monoterapijā vai kombinācijā ar citām AB. 2003. gadā biežāk lietotie AB bija ampicilīns (23,2%), cefazolīns (20,0%) un gentamicīns (16,0%). 2005. gadā ampicilīns vēl joprojām tiek plaši lietots (18,1%), bet tam seko ceftriaksons (8,9%). Jau 6 slimnīcu pētījumā 2010. gadā parādās ceftriaksons kā biežākais AB pneimonijas ārstēšanai (36% pacientu), amoksicilīns/klavulānskābe (30,7%), ciprofloksacīns (18,0%). Šī tendence saglabājas 2011. gadā — ceftriaksons (25,4%), amoksicilīns/klavulānskābe (23,5%) un ampicilīns (11,9%).

Diezgan skaidri ir zināmi ieteikumi sadzīvē iegūtu pneimoniju ārstēšanā. Cefalosporīnu īpatsvaru, sadzīvē iegūtu pneimoniju ārstēšanai, mēdz izmantot, lai raksturotu AB lietošanas kvalitāti. Tāpēc detalizētāk aplūkoti AB, kas nozīmēti sadzīvē iegūtu pneimoniju ārstēšanai 2011. gadā. Kopumā 2011. gadā tika ārstētas 245 sadzīvē iegūtas pneimonijas. No tām 73,9% ārstētas ar vienu AB. Visbiežāk lietotais AB monoterapijā bija ceftriaksons, kurš bija nozīmēts 49% pacientu, bet kopumā ceftriaksons bija nozīmēts ārstēšanai 33,1% no visiem pacientiem, kuriem ārstēta sadzīvē iegūta pneimonija. Nākamā biežāk izvēlēta terapija bija amoksicilīna/klavulānskābes monoterapija, kura nozīmēta 15,5% monoterapijā, bet kombinācijā ar citiem AB vēl 6% pacientu. Ampicilīnu vai amoksicilīnu saņēma 11,4%. Interesanti, ka ciprofloksacīnu monoterapijai saņēma 5,3% pacientu, bet kopumā

ciprofloksacīnu kā vismaz vienu AB saņēma 13,5% no visiem pacientiem ar sadzīvē iegūtu pneimoniju. Lielākā daļa no šiem AB ievadīti intravenozi (71,4%).



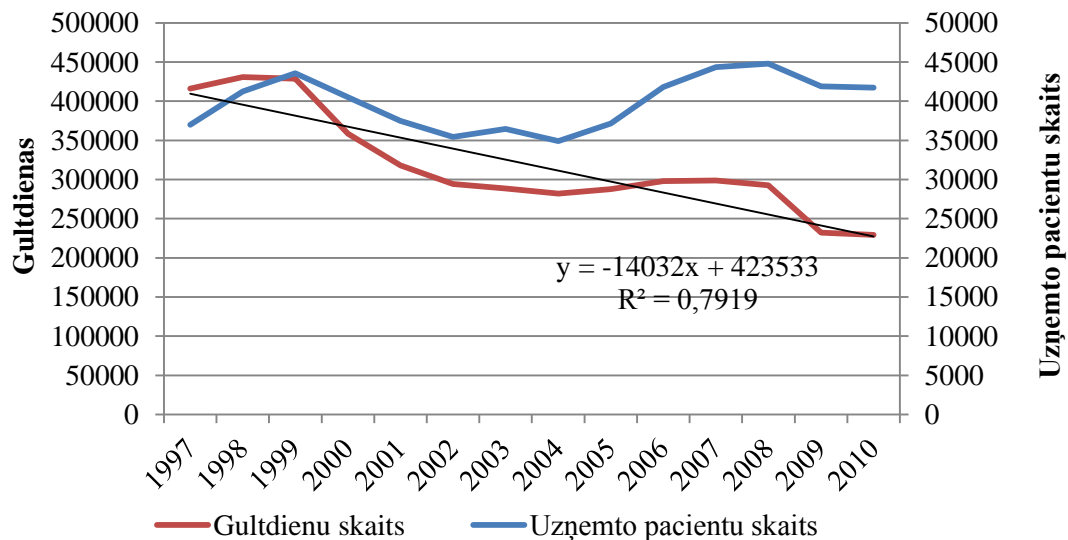
15.attēls. Biežāk nozīmētie AB un to kombinācijas sadzīvē iegūtas pneimonijas ārstēšanai (2011.gads).

5.2. AB patēriņa un rezistences uzraudzība PSKUS

5.2.1. Ikgadējā AB patēriņa raksturojums PSKUS

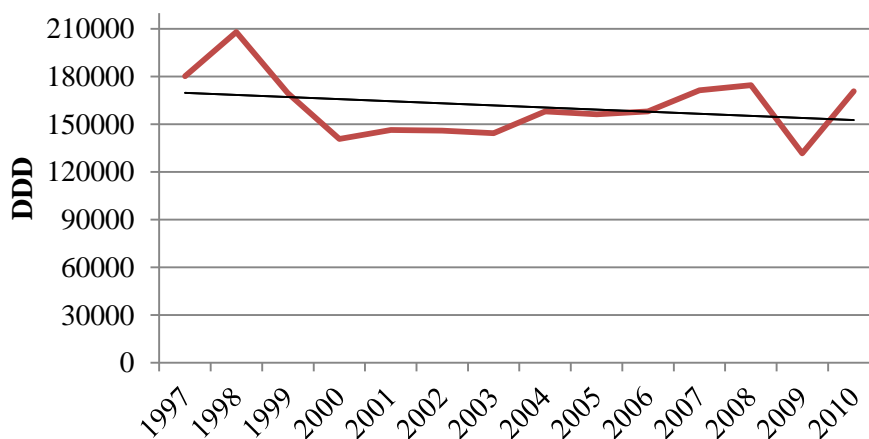
Pacientu aprūpes intensitāti ārstniecības iestādēs var raksturot, izmantojot pacientu pavadīto laiku slimnīcā (gultdienas) vai arī uzņemto pacientu skaitu. Arī veikto operāciju skaits un vidējais hospitalizācijas ilgums ir izmantojams kā indikators, bet tie nav praktiski pielietojami AB patēriņa raksturošanai. PSKUS kopējam iztērēto gultdienu skaitam ir bijusi statistiski ticama ($r=-0,89$, $p<0,05$) tendence samazināties. Uzņemto pacientu skaits laika periodā no 1997.gada - 2010.gadam nav statistiski ticami mainījies, lai gan no 2005. līdz 2008.gadam ir novērots kāpums. (16.attēls)

Datu kvalitātes nolūkā, no analīzes izslēgtas nodaļas, kuras pievienotas Slimnīcai pēdējos gados (piemēram, Zobārstniecības un sejas ķirurģijas centrs).



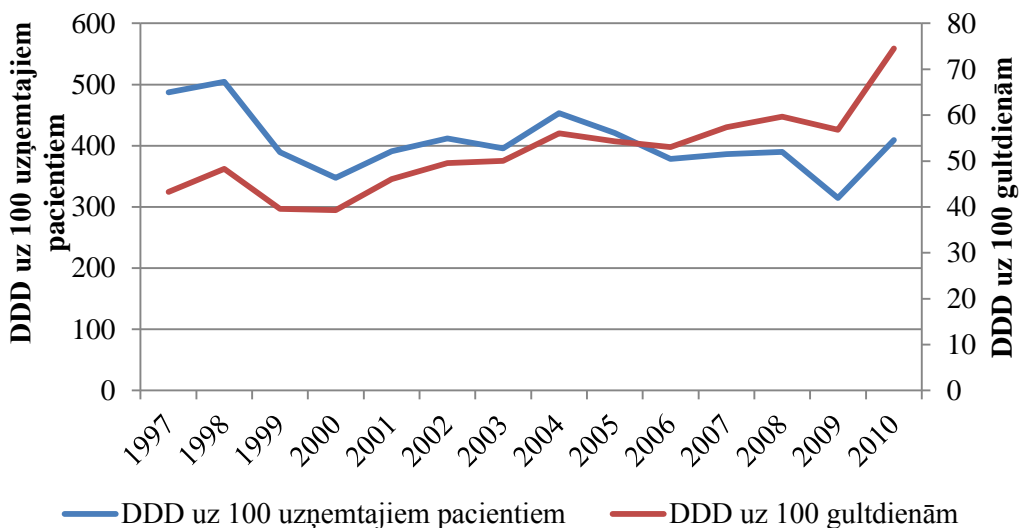
16.attēls. Iztērēto gultdienu un uzņemto pacientu izmaiņas PSKUS (1997.-2010. gads)

Analizējot kopējo izlietoto AB daudzumu, kopš 1997. gada kopējais patērētais DDD nav uzrādījis augšupejošu tendenci. Tomēr jāatzīmē, ka, aplūkojot rezultātus no 2000. līdz 2010. gadam, pieaudzis DDD apjoms (no 140880 līdz 170790 DDD), tomēr, tā kā 2009. gadā novērots ievērojami mazāks iztērēto DDD statistiskais, pieaugums nav statistiski ticams. (17.attēls) Tādējādi varētu secināt, ka nav novērojamas būtiskas izmaiņas kopējā izlietoto AB apjomā. Bet, tā kā gultdienu skaits ir palielinājies, rezultāts jāstandartizē, izmantojot aprūpes intensitātes rādītājus. Lai raksturotu AB spiedienu uz rezistences attīstību, var izmantot gan uzņemto pacientu skaitu, gan gultdienas. Tas tika izteikts uz 100 gultdienām (DDD/100 GD) un 100 uzņemtajiem pacientiem (DDD/100 ADM).



17.attēls. PSKUS sistēmiski lietoto AB patēriņš izteikts DDD (1997.-2010.gadam).

Izsakot AB patēriņu DDD uz 100 GD, AB daudzums uz vienu pacientu dienā ir palielinājies. Kopumā tas ir pieaudzis par 24,3 DDD/100 GD jeb 72,1%. 1997. gadā tie bija 43,3 DDD uz 100 gultdienām, bet 2010. gadā jau 74,5 DDD uz 100 GD. Pieaugums ir statistiski ticams ($r=0,87$, $p<0,05$) un lineārā sakarība uzskatāma par ciešu. AB patēriņš uz uzņemto pacientu skaitu nav uzrādījis pieauguma tendences, bet pat novērota neliela samazināšanās, kura nav statistiski ticama ($r=-0,516$, $p=0,059$). Tas nozīmē, ka nevis ir palielinājies eksponēto pacientu skaits vai AB kopējais apjoms, bet ārstēšanas intensitāte, katra individuāla pacienta ekspozīcija. (17.attēls)



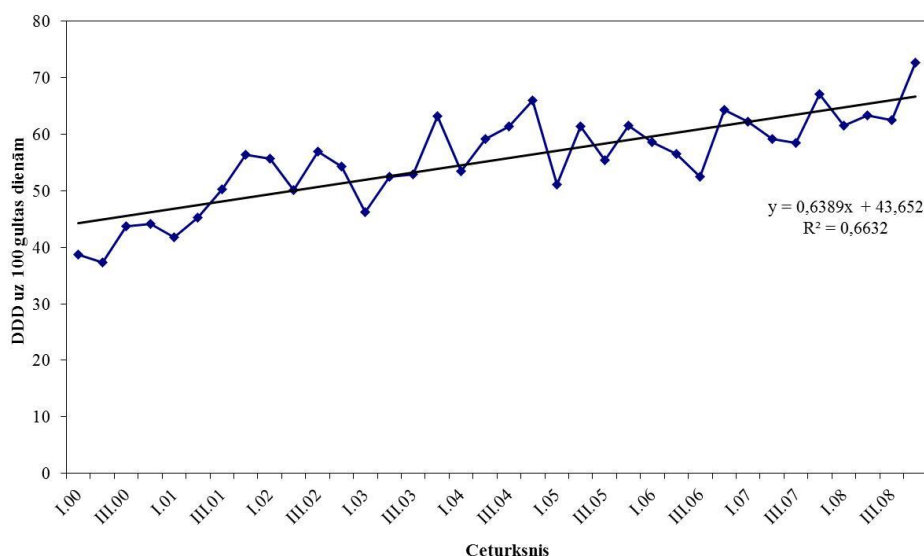
18.attēls. PSKUS sistēmiski lietoto AB patēriņš izteikts DDD/100 GD un DDD/100 ADM.

Veicot analīzi, DDD/100 GD par prognostisko patēriņa pieaugumu ikgadējiem gadiem, novērots pieaugums, bet ikmēneša rezultātiem pieaugums nav tik straujš. Tomēr šāda

tendence iespējama tikai palielinoties AB patēriņam vai aprūpes intensitātei slimnīcā.
(2.pielikums)

5.2.2. Ikmēneša un sezonālais AB patēriņš

Par laika posmu no 2000. līdz 2008. gadam, veikta datu analīze, izmantojot ceturkšņa datus. Tika apkopota informācija par AB patēriņu katrā perioda ceturksnī laika posmā no 2000.līdz 2008. gadam. Par laika posmu no 2000.-2008. gadam ceturkšņa datu analīze veikta arī noteiktiem nodaļu profiliem atsevišķi. Kopējais no aptiekas izsniegto AB apjoms pirmajā 2000. gada ceturksnī bija 38,7 DDD/100 GD, bet 2008. gada ceturtajā ceturksnī 72,6 DDD/100 GD. Visa perioda laikā novērotas būtiskas variācijas, tomēr novērotā tendence ir ticama (rādītājs DDD/100 GD, $B=0,6389$, $r=0,814$, $p<0,05$) (18.attēls).

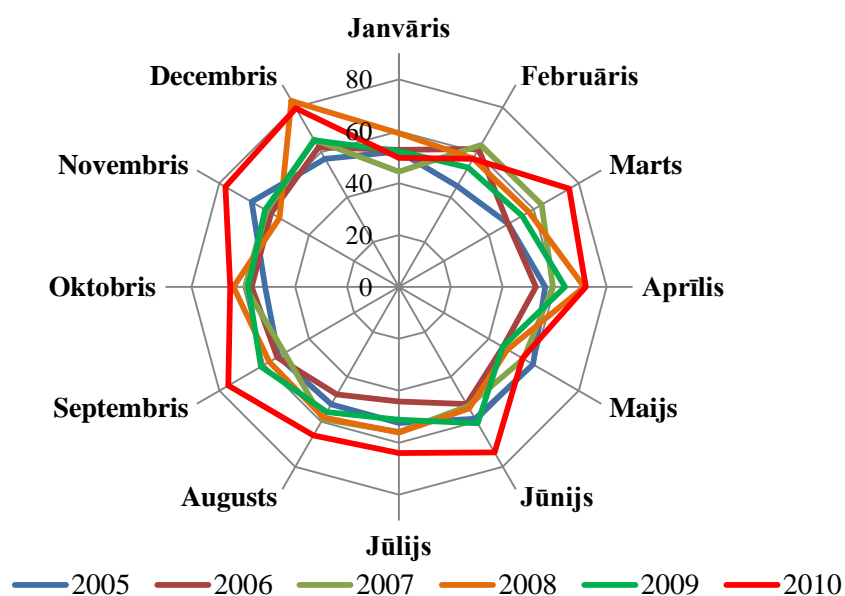


19.attēls. Kopējais sistēmiski lietoto AB patēriņš PSKUS (2000-2008.gads, DDD/100 GD).

Visos pētījuma periodos novērotas variācijas, tomēr periodu sadalījums ceturkšņos slēpj sezonālas svārstības. Lielākais patēriņš novērojams gada ceturtajā ceturksnī, kas sakrīt ar ziemas sezonas sākšanos. Tas sakrīt ar sezonālo akūtu respiratoru vīrusu infekciju skaita pieaugumu. Salīdzinot tieši ceturajā ceturkšņa AB patēriņu DDD uz 100 gulšanas dienām, novērots patēriņa pieaugums (rādītājs DDD/100 GD, $B=2,18$, $r=0,814$, $p<0,05$), kas atbilst kopējam pieaugumam. Tāpēc var teikt, ka pieaugums novērots dažādos ceturkšņos un nav skaidrojams ar vīrusu izsauktu infekciju komplikāciju ārstēšanas intensificēšanos pēdējos gados.

Lai labāk izprastu sezonalitāti, par laika periodu no 2005. gada iespējams veikt ikmēneša datu analīzi. Kopējais nodaļām izsniegto DDD apjoms ievērojami variē ne tikai dažādos gados, bet arī mēnešos. Svārstības novērojamas gan absolūtajam, gan relatīvajam

ikmēneša AB patēriņam. Piemēram, 2006. gadā patēriņš variē no 44,2 DDD/100 GD jūlijā līdz 62,1 DDD/100 GD decembrī. Katru gadu vasaras mēnešos redzams vislielākais kopējā patēriņa samazinājums, bet tas tikai daļēji var būt skaidrojams ar samazinātu pacientu skaitu (un līdz ar to iztērēto GD skaitu), jo samazinājums vērojams arī izsakot rezultātu kā kopējo DDD un DDD/100 GD. Lielās AB patēriņa variācijas var skaidrot arī ar nodaļu praksi uzkrāt medikamentus nodaļās un AB lietošanas atšķirībām dažādos mēnešos (sezonalitāte). Rudens-ziemas mēnešos plašāk tiek lietoti medikamenti infekciozas dabas slimību ārstēšanā, bet ne vienmēr tās ir bakteriālas dabas infekcijas. Vislielākais antibakteriālo līdzekļu patēriņš DDD uz 100 GD vērojams novembra un decembra mēnešos, bet vismazākais jūlija un augusta mēnešos. Interesanti, ka salīdzinoši neliels AB patēriņš vērojams janvāra mēnesī. Tas varētu būt saistīts ar skolēnu brīvlaikiem un vīrusu infekciju cirkulācijas kritumu, kas parasti ir novērojams janvāra pirmajās nedēļās. Lai izvērtētu novērotās variācijas atbilstību SPSS laika sēriju analīzes Sezonalitātes modelim (*Simple seasonal*), izmantota „Expert modeller” funkcija. Par kritēriju modeļa atbilstībai izvēlēta nemainīgā r-kvadrāta vērtība (Stationary R-squared). R^2 vērtība ir 0,702 un Ljung-Box statistika (modificēta *Box-Pierce*) norāda, ka starp modeli un novēroto nepastāv statistiski ticama atšķirība. Tas apstiprina grafiski novērojamo sezonalitāti (20.attēls).

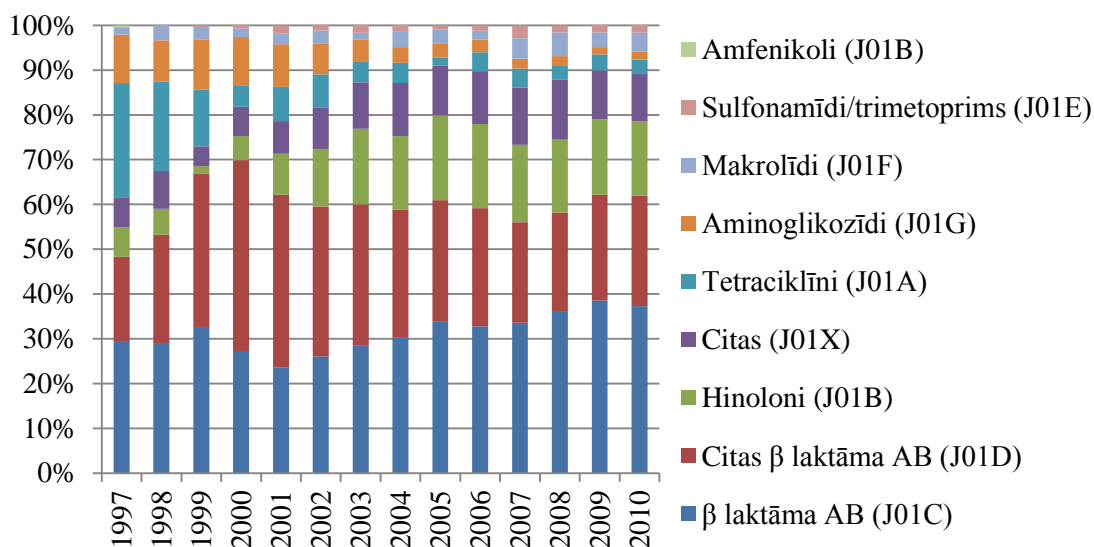


20.attēls. Ikmēneša patēriņš DDD/ 100GD (2005.-2010. gads).

5.2.3. PSKUS lietoto AB spektrs

Analizējot lietotās AB grupas ATC klasifikācijas trešajā līmenī, iezīmējas, ka J01C (β laktāma grupas AB, penicilīni), J01D (citi β laktāma grupas AB, cefalosporīni un karbapenēmi) un J01M (hinolona pretmikrobu līdzekļi) ir plašāk lietotās AB grupas.

Penicilīni (J01C) 1997. gadā veidoja tikai 20,0% no kopējā patēriņa (DDD/100 GD), bet 2010. gadā jau 37,3%. Kopā ar citām β laktāma grupas AB, sastādīja vairāk nekā 60 % no kopējā patēriņa (21.attēls).



21.attēls. PSKUS lietoto AB spektrs (DDD) (1997.-2010.gadam).

Lai analizētu patēriņa tendenci specifiskām AB grupām, tika ņemti vērā 3 rādītāji – kopējais patēriņš DDD, patēriņš uz DDD/100 gultdienām (DDD/100 GD), patēriņš DDD/ 100 uzņemtajiem (DDD/100 ADM) pacientiem. Kā redzams, aplūkojot kopējo patēriņu, ne vienmēr tendences, kas novērotas uz 100 GD sakrīt ar absolūtajām izmaiņām (DDD). Lai labāk raksturotu iespējamu AMR selekcijas spiedienu, aplūkojot noteiktu AB patēriņu ATC 3. un 4.līmenī, par nozīmīgām uzskatāmas izmaiņas, kuras novērojamas, izmantojot visus 3 rādītājus. DDD raksturo reālo AB apjomu, bet abi pārējie rādītāji - lietošanas intensitāti. Uzskatāmības nolūkos atspoguļojot šīs tendences, izmantots tikai DDD/100 GD.

5.2.3.1. β laktāma grupas AB patēriņš (J01C)

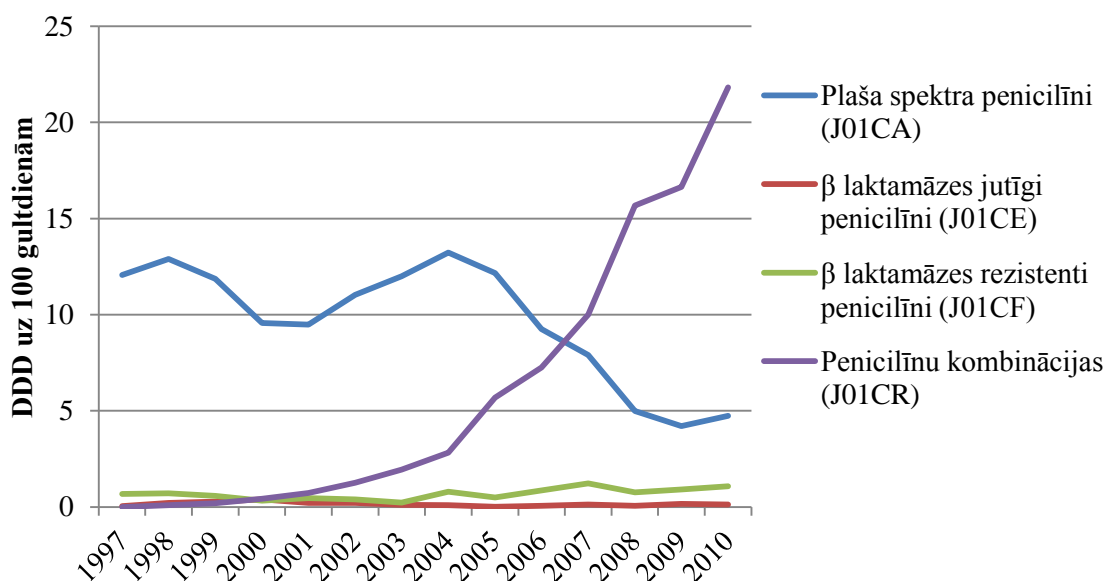
Kopējais β laktām grupas AB daudzums, izteikts DDD, nav mainījies ($p > 0,05$). Patēriņš uz DDD/100 GD ir statistiski ticami palielinājies, bet šī tendence nav bijusi statistiski ticama, izmantojot rādītāju DDD/100 ADM. Tāpēc var teikt, ka grupas kopējais patēriņš nav nozīmīgi mainījies.

Aplūkojot AB patēriņu ATC 4.līmenī, ir novērojamas vairākas tendences, kuras neietekmē rādītāja izvēle. Tas nozīmē, ka pieaugums vai samazinājums ir ticams visiem trim rādītājiem, un izmainījies gan kopējais iztērēto AB apjoms, gan lietošanas intensitāte. Nozīmīgi ir samazinājies plaša spektra penicilīnu (J01CA) patēriņš (rādītājs DDD/100 GD

$p < 0,05$, $B = -0,58$, $r = -0,77$), bet ir palielinājies šīs grupas AB kombināciju (J01CR) patēriņš (rādītājs DDD/100 GD $p < 0,05$, $B = 1,58$, $r = 0,909$). (22)

Biežāk lietotie plaša spektra penicilīni ir ampicilīns (J01CA01) un amoksicilīns (J01CA04). Jāatzīmē, ka statistiski ticami samazinājies tieši ampicilīna patēriņš ($p < 0,05$, $r = -0,77$). Pret β laktamāzi rezistenti penicilīni (J01CF) un pret β laktamāzi jutīgi penicilīni (J01CE) ir daudz retāk lietota AB grupa un statistiski ticamas patēriņa tendences nav novērotas.

Arvien plašāk tiek lietotas dažādas penicilīnu kombinācijas. Biežākās AB kombinācijas ir ampicilīns ar enzīma inhibitoriem (J01CR01), amoksicilīns ar enzīma inhibitoriem (J01CR02) un piperacilīns ar enzīma inhibitoriem (J01CR05). Lai gan statistiski ticami pieaudzis visu trīs AB patēriņš, var secināt, ka pieaugums noticis galvenokārt uz amoksicilīna un enzīmu inhibitoru – amoksicilīna/ klavulānskābes (J01CR02) lietošanas rēķina ($p < 0,001$, $B = 1,315$, $R = 0,921$). 2010. gadā amoksicilīns un klavulānskābe veidoja 77,5% no šīs grupas AB patēriņa. (22.attēls)



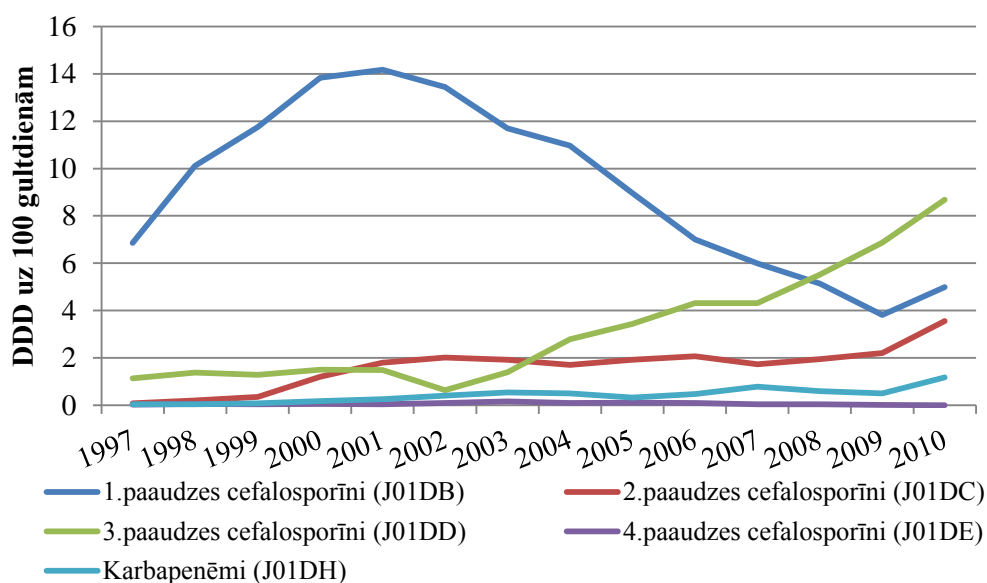
22.attēls. β laktām grupas (J01C) AB patēriņš (1997. -2010.gads).

5.2.3.2. Citu β laktām grupas AB jeb cefalosporīnu un karbapenēmu (J01D) patēriņš

Atbilstoši ATC klasifikācijai, kā citi β laktāmu grupas AB klasificēti dažādu paaudžu cefalosporīni un karbapenēmi. Līdzīgi kā penicilīnu patēriņam, aplūkojot citu β laktāmu grupas AB patēriņu, izteiktu DDD/100 GD, skaidras pieauguma vai samazinājuma tendences nav novērojamas. Šīs grupas AB kopējais patēriņš, izteikts DDD un DDD/100 ADM, ir pat statistiski ticami samazinājies.

Sīkāk aplūkojot lietotās AB grupas ATC 4. līmenī, skaidri iezīmējas pāreja no pirmās paaudzes cefalosporīnu uz trešās paaudzes cefalosporīnu lietošanu. Neskatoties uz to, ka laika

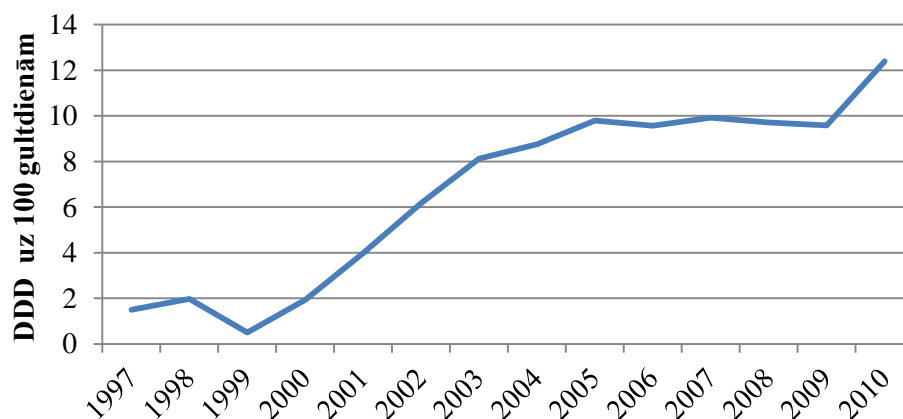
posmā no 1997.-2001. gadam pirmās paaudzes cefalosporīnu patēriņš pieauga, bet pēc tam ievērojami samazinājās, kopējais samazinājums ir statistiski ticams ($r=0,67$, $p<0,05$) un kopš 2001.gada samazinājums ir lineārs ($r=0,98$). Trešās paaudzes cefalosporīnu patēriņš ir statistiski ticami pieaudzis (rādītājs DDD/100 GD, $p<0,05$, $B=0,528$, $r=0,90$). Lai gan karbapenēmu īpatsvars vēljoprojām ir neliels, to patēriņš ir pieaudzis no 0,05 DDD/100 GD 1997. gadā, līdz pat 1,17 DDD/100 GD 2010. gadā (rādītājs DDD/100 GD $p<0,05$, $B=-0,065$, $r=0,87$). 2010. gadā izlietotas 2687 DDD un tas vairāk kā 14 reizes pārsniedz 1997. gada rezultātu. Augsta riska antibakteriālo līdzekļu patēriņš sīkāk aplūkots darba 5.2.6 sadaļā (23.attēls).



23.attēls. Citu β laktāmu (J01D) grupas AB patēriņš (1997.-2010.gads).

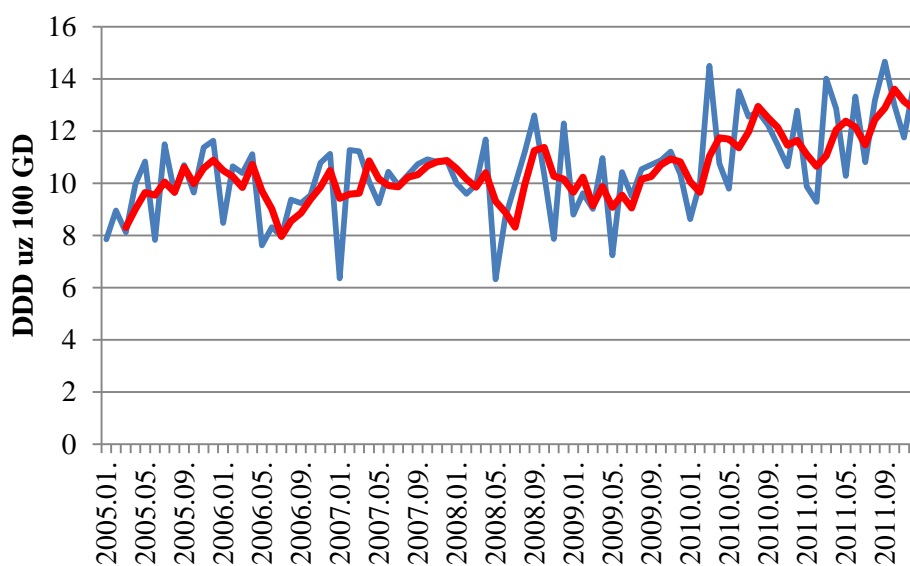
5.2.3.3. Hinolonu grupas (J01M) AB patēriņš

Arvien plašāk tiek lietoti hinolonu grupas AB (gan kopējais patēriņš DDD, gan izteikts kā rādītājs). Tas galvenokārt noticis uz fluorhinolonu patēriņa pieauguma rēķina. 1997. gadā tās bija tikai 6232,8DDD, bet 2010. gadā - 28391,2 DDD. Statistiskais pieaugums (rādītājs DDD/100 GD $p<0,05$, $B=0,826$, $r=0,916$) bijis būtisks (23.attēls).



24.attēls. Fluorhinolonu (J01MA) patēriņš DDD uz 100 gultdienām (1997.-2010. gads).

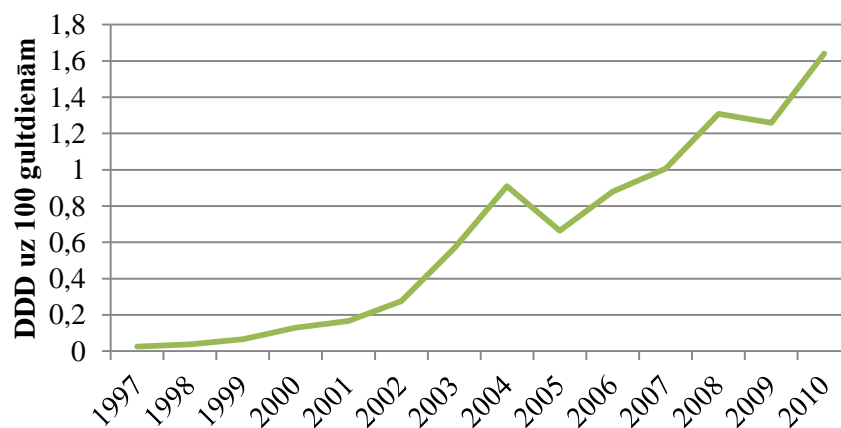
Interesanti ir aplūkot arī fluorhinolonu lietošanas variācijas dažādos mēnešos. Kā jau tas sagaidāms, novērojamas nelielas fluorhinolona patēriņa sezonālas variācijas. Pārbaudot rezultātus ar SPSS „Expert moduler” funkciju, apstiprinās, ka rezultāti atbilst vienkāršajam sezonālītes modelim (*Simple sezonal*)($r=0,73$, Ljung-Box $p=0,80$). Tas ir viens no saprātīgas AB lietošanas prakses indikatoriem, un sezonālīti šeit nevajadzētu novērot (25.attēls) .



25.attēls. Ikmēneša fluorhinolonu patēriņš DDD/100 GD (2005.-2011. gads).

5.2.3.4. Citi lietotie antimikrobie līdzekļi (J01X)

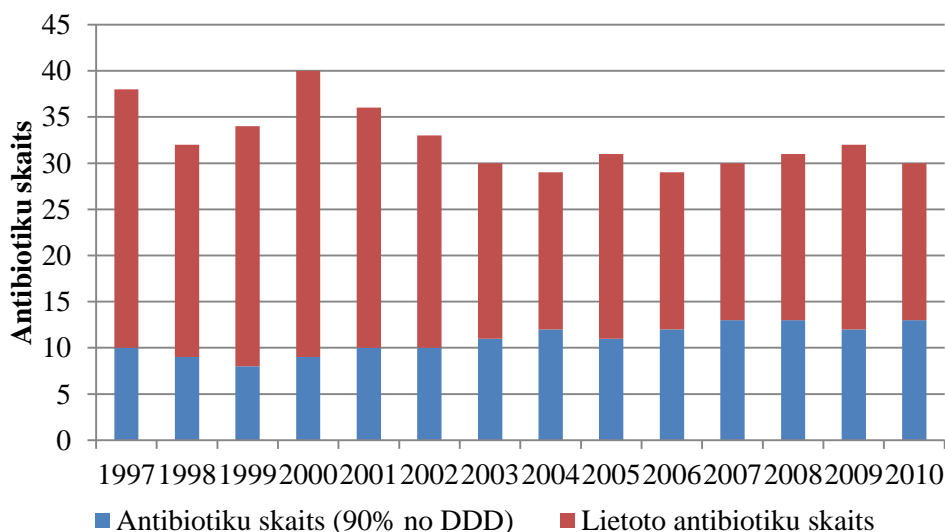
Slimnīcā pieaudzis arī to AB patēriņš, kas klasificēti kā “Citi antimikrobie līdzekļi” J01X (rādītājs DDD/100 GD $p<0,05$, $B=0,435$, $r=0,896$). Būtiskākie no šiem antimikrobajiem līdzekļiem ir vankomicīns, metronidazols un linezolīds. Pieaugumā liela loma ir metronidazola patēriņam, bet tā pieaugums nav statistiski ticams, jo pastāv lielas ikgadējas variācijas. Vankomicīns ir salīdzinoši maz lietota antibiotika, bet šo gadu laikā tiek lietota arvien biežāk (rādītājs DDD/100 GD $p<0,05$, $B=0,125$, $r=0,968$)(26.attēls).



26.attēls. Vankomicīna patēriņa izmaiņas DDD uz 100 GD (1997.-2010.)

5.2.4. 90%DU patēriņa analīze

AB proporcionālā analīze bieži tiek izmantota, lai raksturotu AB patēriņa kvalitāti slimnīcā un precīzāk raksturotu nevis biežāk lietotās AB grupas, bet konkrētus līdzekļus ATC 5. līmenī. No 1997. līdz 2010. gadam vidējais lietoto AB skaits bija 32,5 dažādas AB (SD = 3,39, mediāna = 31,5). Dažādos gados tas variē no 29 līdz 40 AB. Statistiski novērots, ka AB skaits ir nedaudz samazinājies ($r=-0,66$, $p<0,05$). Īpaši straujš samazinājums bijis laikā posmā no 2000.-2004.gadam. 90% no visa patēriņa, izteikta DDD, sastāda vidēji 10,9 AB (8-13) un novērojama 90%DU iekļauto AB skaita pieauguma tendence ($r=0,89$, $B=0,34$, $p<0,05$)(27.attēls).



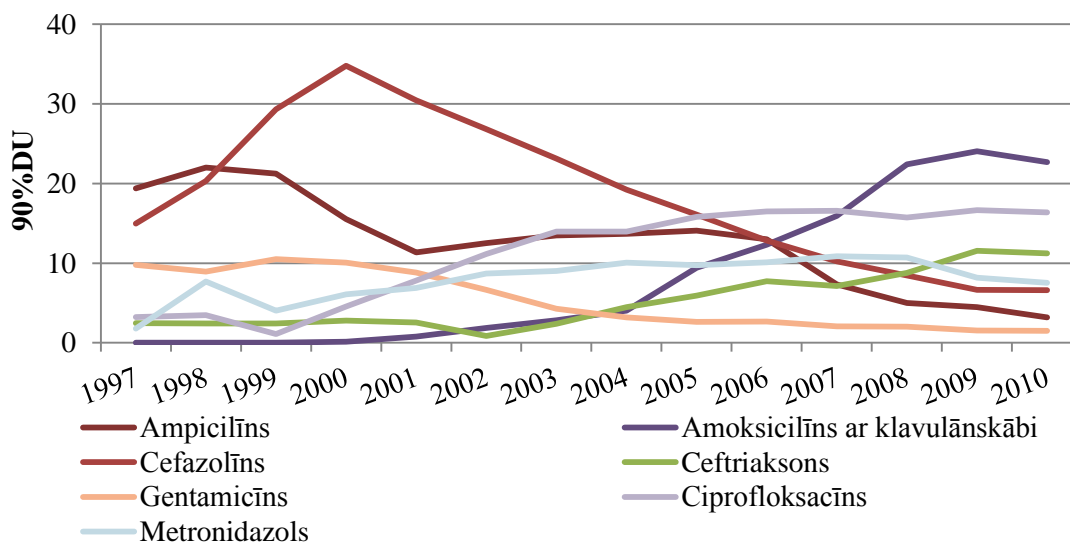
27.attēls. Lietoto AB skaits un 90% DDD sastādošo AB skaits PSKUS.

Lai gan ampicilīns visus pētījuma gadus ir viena no DU90% AB, tā loma kopējā AB struktūrā ir ievērojami samazinājusies. 1997. gadā ampicilīns veidoja 19,4% no kopējā patēriņa, bet 2010. gadā tikai 3,2%. (DU90%, $r=0,914$, $B=-1,306$, $p<0,05$)

Laika posmā no 1999.līdz 2004.gadam cefazolīns (J01DB04) bija visbiežāk lietotā AB veidojot 19-34% no kopējā patēriņa. Bet kopš 2000.gada vērojams tā īpatsvara samazinājums, un 2010. gadā cefazolīns veido 6,6% no kopējā patēriņa (DU90%, $r=0,736$, $B=-1,633$, $p<0,05$). Ievērojami palielinājies arī ceftriaksona (J01DD04) īpatsvars. 1997. gadā tas bija tikai 2,5%, bet 2010. gadā 11,2% (DU90%, $r=0,896$, $B=0,760$, $p<0,05$). Kopš 2008.gada visbiežāk lietotais AB ir amoksicilīns/klavulānskābe. Tā īpatsvars ir pieaudzis no 0,13% 2000.gadā, līdz pat 22,7% 2010. gadā. (DU90%, $r=0,932$, $B=2,096$, $p<0,05$)

Kopš 1997.gada palielinās ciprofloksacīna īpatsvars un 2006.gadā tas pat ir visbiežāk lietotais AB. 1997. gadā ciprofloksacīns veidoja tikai 3,2%, bet 2010. gadā jau 16,4% (DU90%, $r=0,919$, $B=1,295$, $p<0,05$). Palielinājies ir arī metronidazola (J01XD01) īpatsvars no 1,81% 1997.gadā līdz 7,55% 2010.gadā (DU90%, $r=0,684$, $B=0,420$, $p<0,05$).

Visus gadus DU90% vidū ir doksiciklīns (J01AA02), bet, ja 1997. gadā tā bija visbiežāk lietotā antibiotika (25,0%), tad 2010.gadā – desmitā (veido tikai 3,2% no patēriņa) (DU90%, $r=0,784$, $B=-1,295$, $p<0,05$). Samazinājies ir arī gentamicīna īpatsvars no 9,8% 1997. gadā līdz 1,5% 2010.gadā (DU90%, $r=0,938$, $B=-0,801$, $p<0,05$).



28.attēls. Būtiskākās tendences 90%DU analizē (1997-2010.gads).

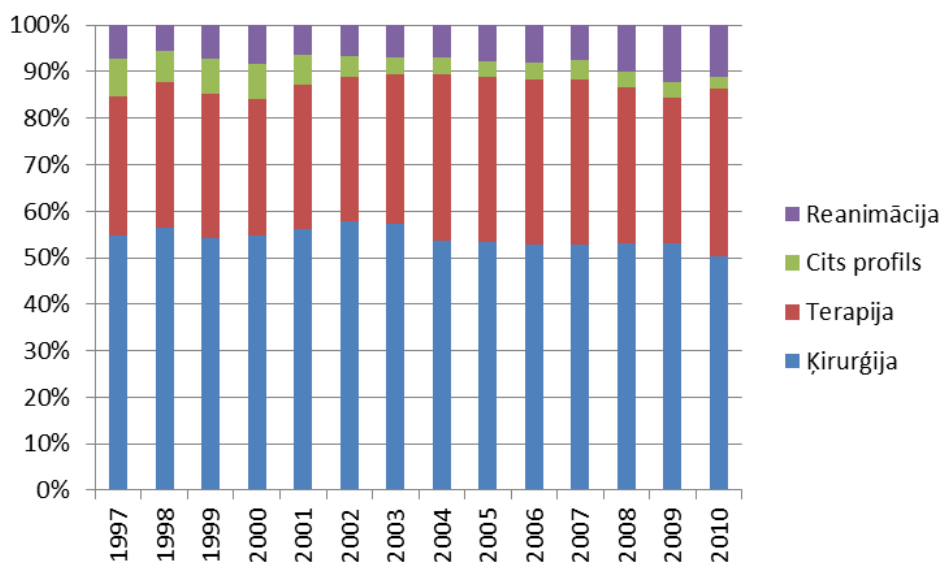
5.2.5. AB patēriņa analīze PSKUS nodaļās

Laika posmā no 1997. – 2010. gadam, AB patēriņš ir apkopots par 38 dažādām klīniskajām nodaļām jeb struktūrvienībām. Nodaļu struktūra šo gadu laikā ir mainījusies – nodaļas ir slēgtas, apvienotas, atvērtas, bet dažas nodaļas mainījušas profilu. Tāpēc, veicot analīzi struktūrvienību līmenī, ne vienmēr ir pieejama salīdzināma informācija par visiem

gadiem vai mēnešiem. Iztrūkst informācija par lietoto AB apjomu vai izmantotajām gultdienām. Nav arī iespējams pārbaudīt datu kvalitāti, piemēram, konstatēt, ka kāda nodaļa saņēmusi AB dāvinājumu. Veicot analīzi, šie fakti jāņem vērā, jo gan izlietotajiem AB, gan gultdienām jāatspoguļo viena pacientu populācija.

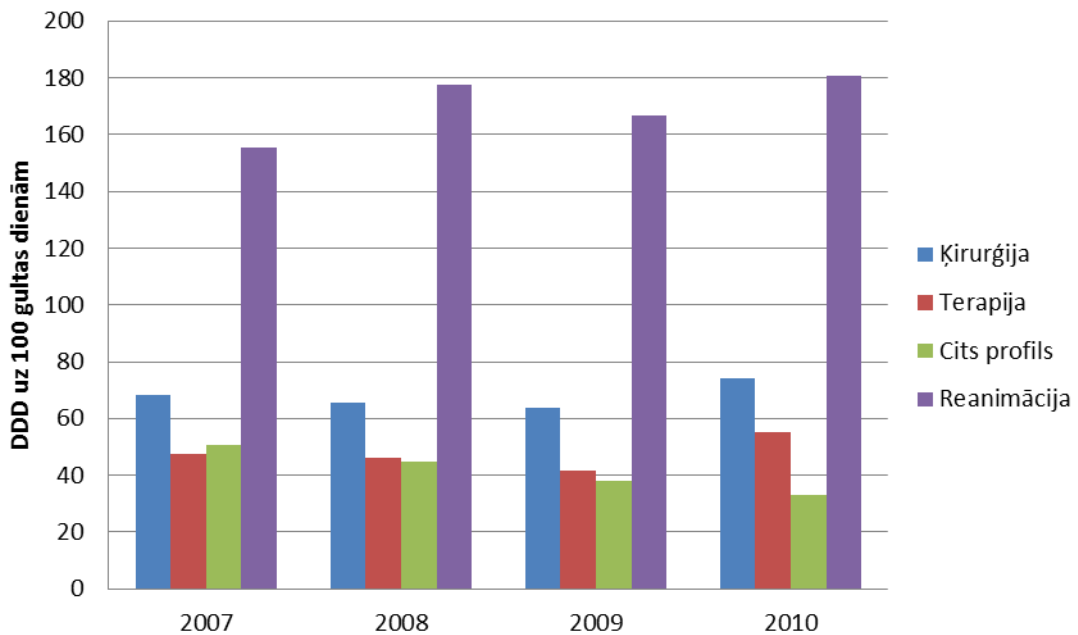
AMR selekcijas spiedienu ietekmē gan kopējais lietoto AB apjoms, gan patēriņa intensitāte. Tāpēc par augsta riska nodaļām var uzskatīt gan nodaļas, kurās ir liels kopējais iztērēto DDD skaits, gan liels DDD / 100 GD.

Aplūkojot kopējo iztērēto DDD procentuālo sadalījumu dažāda profila nodaļās, skaidri iezīmējas, ka aptuveni puse no visiem AB patērēta ķirurģiska profila nodaļās, bet visas reanimācijas nodaļas veido tikai 10% no kopējā patēriņa (29.attēls). Ne terapeitiska profila nodaļās, ne ķirurģiska profila nodaļās (tāpat kā slimnīcā kopumā) kopējais iztērēto DDD apjoms nav pieaudzis, bet reanimācijas nodaļās šo gadu laikā vērojams absolūtā patēriņa pieaugums. 1997. gadā reanimācijas nodaļās tika iztērēti 12941,1 DDD, bet 2010. gadā jau 19223,8 DDD (31.attēls).



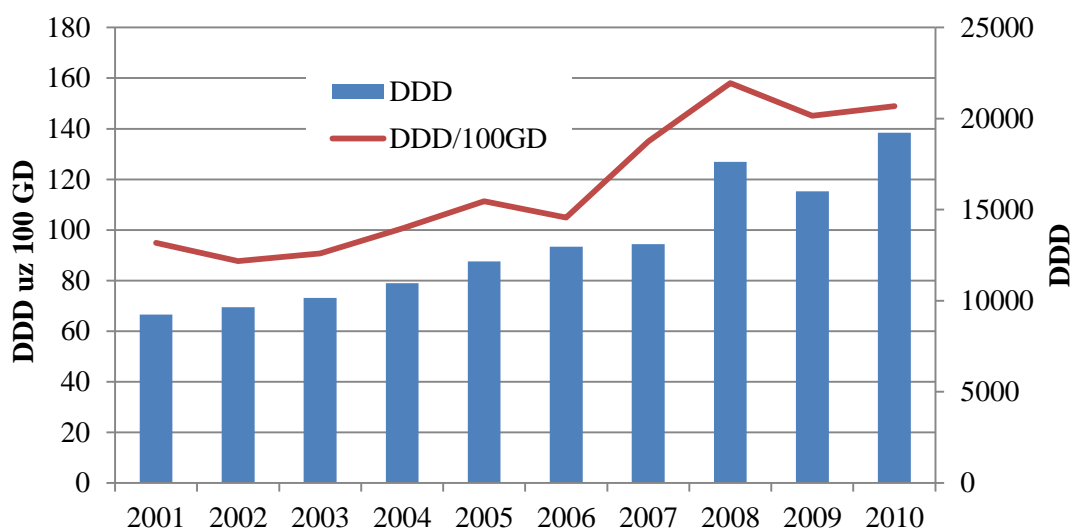
29.attēls. AB patēriņš PSKUS dažāda profila nodaļās (1997.-2010.gads).

Aplūkojot AB lietošanas intensitāti, skaidri redzams, ka lielākais patēriņš uz 100 GD ir reanimācijas nodaļās (2010.gads -180,8DDD/100GD). AB lietošanas intensitāte ķirurģiska profila nodaļās ir no 68,1 DDD/100 GD (2007.gads) līdz 74,4 DDD/100GD (2010.gads) (30.attēls).



30.attēls. AB patēriņš dažāda profila nodaļās izteikts DDD/ 100 gultdienām (2007.-2010.gads).

Laika posmā no 2001. līdz 2010.gadam, vidējais AB patēriņš reanimācijas nodaļās ir 13109,5 DDD (SD=3456,3) un tas uzrādījis statistiski ticamu pieaugumu (DDD, B=1085,1, $r=0,95$, $p<0,05$). Kopējais izlietoto DDD apjoms pieaudzis gan vispārējās reanimācijas nodaļā, gan kardioķirurģisku pacientu reanimācijas nodaļā. To nav ietekmējušas tikai darba intensitātes izmaiņas. Rādītājs, izteikts arī uz 100 GD, norāda uz būtisku pieauguma tendenci (DDD/100 GD, B=8,018, $r=0,917$, $p<0,05$). Jāatzīmē, ka reanimācijas nodaļās vērojams gan uzņemto pacientu skaita, gan izlietoto gultdienu skaita pieaugums (31.attēls).



31.attēls. AB patēriņš reanimācijas profila nodaļās izteikts DDD un DDD/100 GD (2001.-2010.gads).

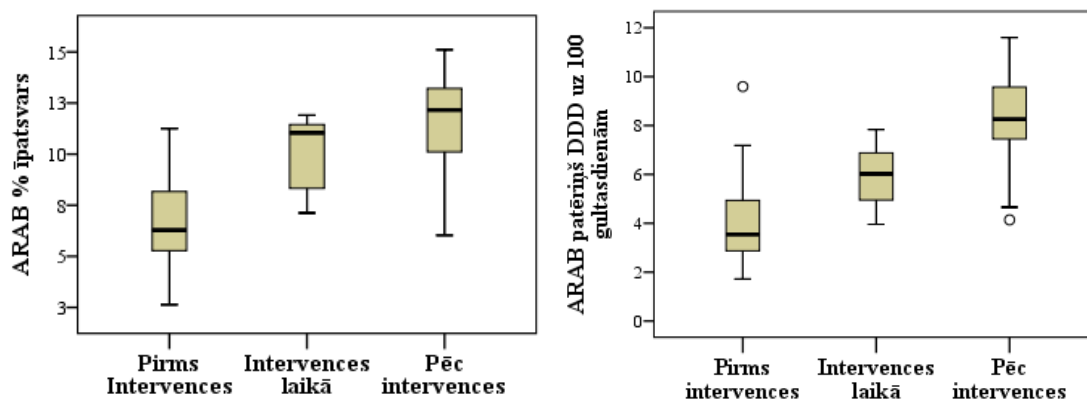
Analizējot vidējo AB patēriņu šo 14 gadu laikā, iezīmējas nodaļas ar augstu kopējo patēriņu (izteiktu DDD). Tās ir nodaļas ar lielu AB apriti. Tā kā daļa no nodaļām ir ar lielu uzņemto pacientu un gultdienu skaitu, tad tas ne vienmēr ir saistīts arī ar lielu AB patēriņu izteiktu kā rādītāju uz gultdienām vai uzņemto pacientu skaitu. Visvairāk DDD visos gados izlietotas Pulmonoloģijas un Alergoģijas centrā (2010. gadā 14,4% no visa patēriņa). Lai gan uz gultdienu skaitu izteikts rādītājs nav liels, tomēr lietderīgi izprast AB lietošanas aspektus, jo pozitīvas vai negatīvas izmaiņas var būtiski ietekmēt AMR selekcijas spiedienu.

Detalizētāk AB patēriņš terapeitiska profila nodaļās, ķirurģiska profila nodaļās, vispārējās reanimācijas nodalī (nodaļa ar lielāko DDD/100 GD) un Pulmonoloģijas un plaušu slimību centra nodaļā atspoguļots darba 3. pielikumā. Novērota tendence arvien palielināties plaša spektra AB patēriņam.

5.2.6. Saprātīgas AB lietošanas politikas ietekme uz augsta riska AB patēriņu PSKUS

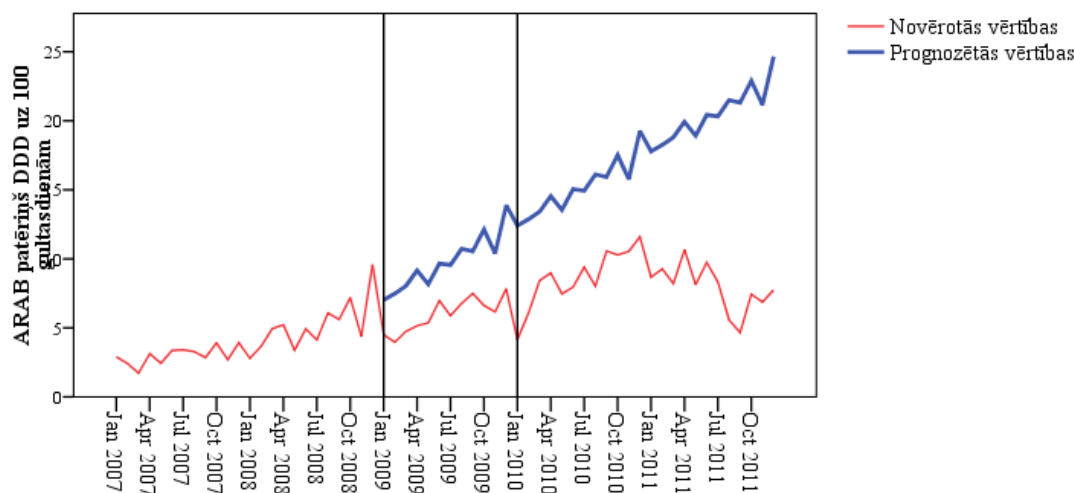
Lai izvērtētu uzsākto aktivitāšu efektivitāti, retrospektīvi analizēts augsta riska AB (ARAB) patēriņš PSKUS. Atbilstoši pētījuma metodoloģijai pētījuma periods sadalīts trīs daļās. 2007.-2008.gads, 2009.gads un 2010. - 2011.gads. Veikta perioda un ikmēneša AB analīze, lai raksturotu augsta riska AB patēriņu.

ARAB procentuālais īpatsvars vidēji bija 8,0 %, un ievērojami variē pētījuma mēnešos (no 2,63-15,1%). Aplūkojot ARAB patēriņu izteiktu uz 100 gultdienām, izrādās, ka AB patēriņš trešajā periodā (2010.-2011.gads) ir ievērojami augstāks nekā periodā pirms uzsāktas intensīvākas aktivitātes AB patēriņa modificēšanai. Vidējais ARAB patēriņš 2007.-2008.gadā bija 4,08, bet 2010.-2011.gadā – 8,3 DDD uz 100 gultdienām. Tāpēc var secināt, ka palielinājies gan absolūtais šo AB patēriņš, gan lietošanas intensitāte. Balstoties uz šiem rezultātiem, vadlīniju ieviešana un ierobežojumi AB izrakstīšanai liekas neefektīvs pasākums. Tomēr pasākumi tika ieviesti laikā, kad bija novērota ARAB pieauguma tendence, tāpēc tendences izmaiņas (straujuma samazināšanās) arī var tikt uzskatītas par panākumu (31.attēls).



32.attēls. ARAB patēriņš uz 100 gultasdienām un % īpatsvars pētījuma periodos.

Tendenču analīzei izmantoti ikmēneša dati. Aplūkojot ARAB īpatsvara variācijas pa mēnešiem, var novērot samazināšanos 2011.gadā. Izmantojot laika sēriju analīzes izvēlēto *Winters Additive* modeli, iezīmējas, ka prognozētais ARAB īpatsvars varētu būt lielāks nekā novērotais (atbilstība modelim – stacionārais $r^2 = 0,842$, $p=0,052$). Līdzīgi rezultāti iegūti izsakot ARAB patēriņu uz 100 gultasdienām. Bet, tā kā ir zema p-vērtība un plašs prognozētas vērtības ticamības intervāls, secinājumi jāizdara piesardzīgi.

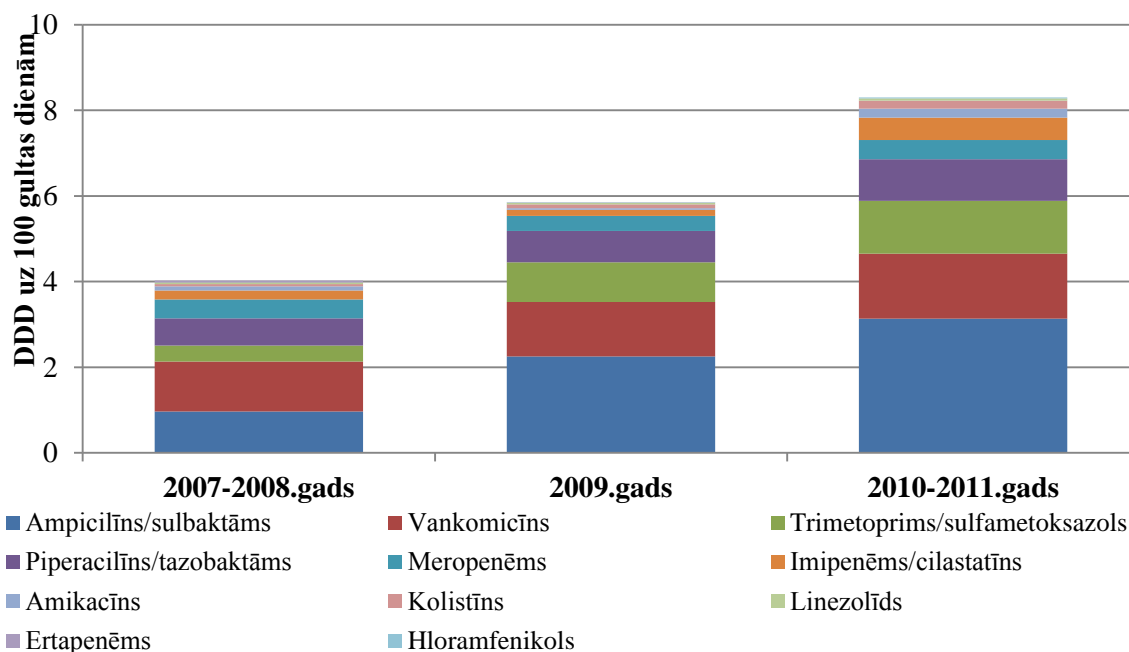


33.attēls. ARAB patēriņa DDD/100 gultasdienām, novērotās un prognozētās variācijas.

Papildus veikts tendences izvērtējums katram novērojuma periodam (ARAB patēriņam DDD/ 100 GD). Pirmajā periodā noticis statistiski ticams ARAB patēriņa pieaugums ($r=0,787$, $p<0,05$). Veicot analīzi par periodu no 2010.-2011. gadam, pieauguma tendence neturpinās ($r=0,046$, $p=0,83$). Tāpēc var teikt, ka ARAB patēriņš PSKUS ir uzlabojies, bet tā kā 2009. gadā bija vērojams visu AB

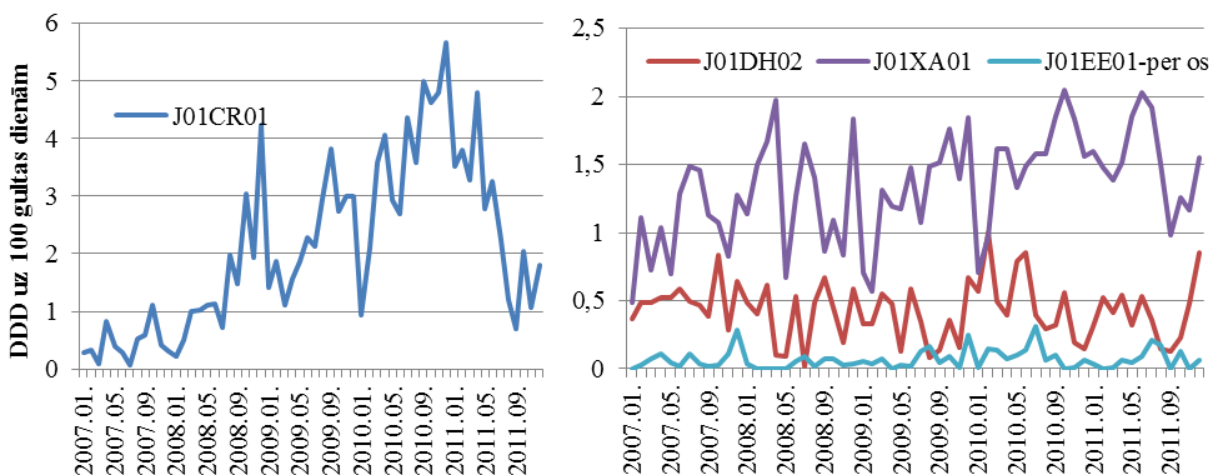
patēriņa samazinājums, tad izdarīt secinājumus par faktoriem, kuri ietekmēja šo tendenci, nedrīkst.

Aplūkojot biežāk lietoto ARAB spektru, iezīmējas dažas būtiskas izmaiņas. Var izvērtēt, uz kuru augsta riska AB patēriņa pieauguma rēķina novērotas būtiskākās izmaiņas, un kuru AB patēriņš samazinājies.



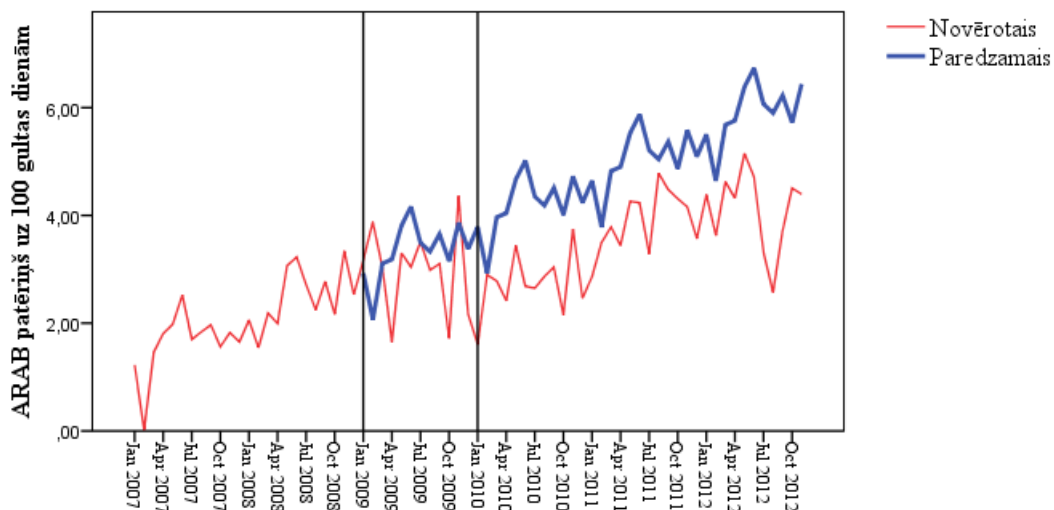
34.attēls. Lietoto ARAB sadalījums (DDD/100 GD) dažādos periodos.

Kā redzams attēlā, vislielāko pieaugumu novēroja ampicilīna/sulbaktāma patēriņā (J01CR01). Tas veidoja 23,9% no 1. perioda patēriņa, bet 3. periodā jau 37,8%. Palielinājies arī sulfametoksazola/trimetoprīma patēriņš (J01EE01) (9,2 - 14,8%), bet tas galvenokārt noticis uz perorāli lietotās formas rēķina. Absolūtais vankomicīna patēriņš nav mainījies, bet procentuālais īpatsvars samazinājies (29,1-18,3%). Interesanti, ka samazinājies meropenēma patēriņš, kas sastādīja 11,1% 2007.-2008.gadā, bet tikai 5,4% -2010.-2011.gadā. Citām ARAB nav novērotas būtiskas izmaiņas vai arī to patēriņš ir bijis nenozīmīgs.



35.attēls. ARAB patēriņa laika sēriju grafiks (2007.-2011. gadam).

Ikmēneša analīzē var novērot, ka 2010. gadā bijis ļoti straujš ampilīna sulbaktāma patēriņa pieaugums, kam sekojis samazinājums 2011.gadā. Savukārt vankomicīna un meropenēma summārais perioda patēriņš atšķiras, bet, aplūkojot laika sēriju analīzi, tendence nav novērojama. Ampicilīns/sulbaktāms ir visplašāk lietotā ARAB, tāpēc patēriņa svārstības būtiski ietekmē rezultātu. Līdz ar to jāsecina, ka nav pamata domām, ka AB lietošanas paradumi slimnīcā ir būtiski mainījušies. Laika sēriju analīzē novērotās izmaiņas var izsaukt citi faktori, piemēram, struktūrvienību budžeta ierobežojumi 2010. un 2011.gadā. Līdz ar to var secināt, ka tieši ampilīna/sulbaktāma patēriņā vērojamas būtiskākās izmaiņas.

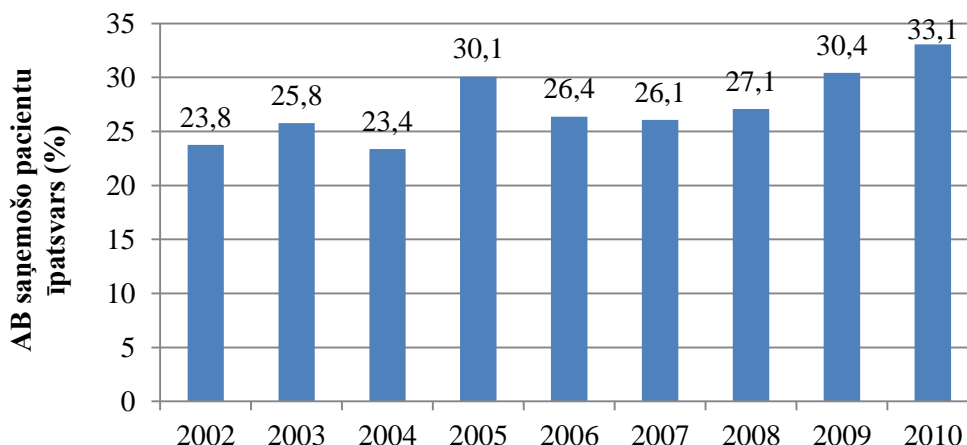


36.attēls. ARAB patēriņa DDD/100 gultdienām, novērotās un prognozētās variācijas izslēdzot no analīzes ampilīnu sulbaktāmu un sulfametoksazolu/trimetoprimu.

Aplūkojot nodaļu sadalījumu pēc profila, iezīmējas, ka gandrīz puse no visiem augsta riska AB tiek nozīmēti reanimācijas nodaļā. Tomēr īpatsvars samazinājies no 47,3% un 47,8 % pirmajos divos periodos, līdz 42,7 % pēdējā periodā.

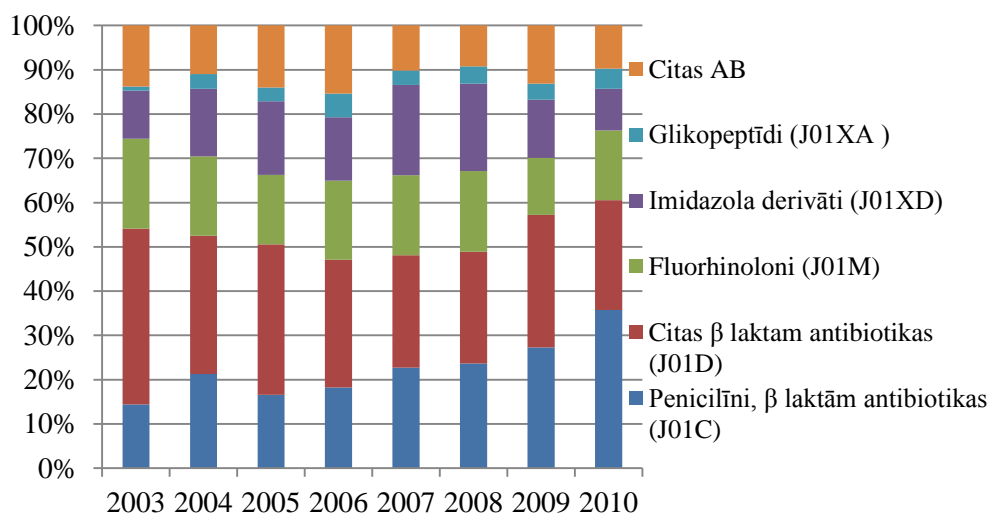
5.2.7. Antibakteriālo līdzekļu patēriņa un VASI prevalences pētījumi PSKUS

PSKUS prevalences pētījumi veikti kopš 2002.gada. Sadaļā tiks aplūkoti galvenie patēriņa indikatori – AB saņemošo pacientu īpatsvars, AB lietošanas indikācijas, AB ievades veids un AB nozīmēšana ķirurģiskai profilaksei. Laika posmā no 2001.-2010. gadam AB saņemošo pacientu īpatsvars variē no 23,4-33,1%. Jāatzīmē, ka kopš 2007.gada novērojams neliels AB saņemošo pacientu īpatsvara pieaugums.

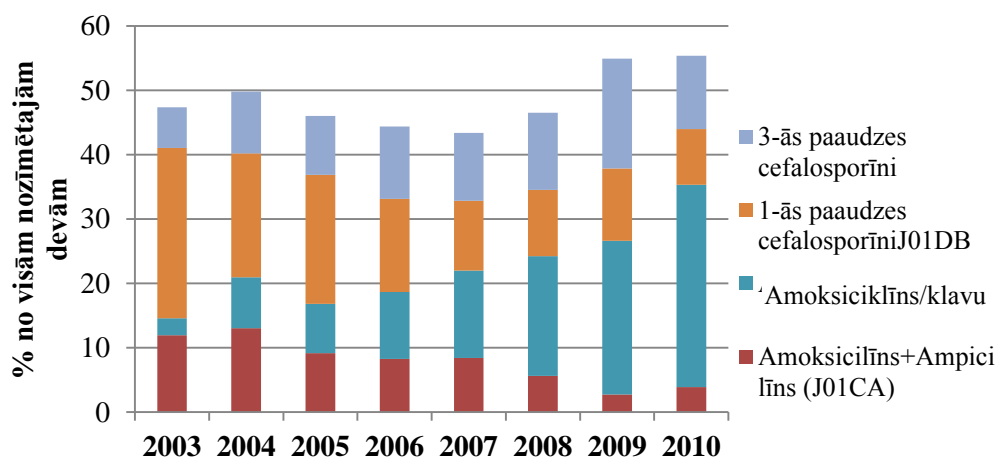


37.attēls. AB saņemošo pacientu īpatsvars (2002.-2010.gads).

Aplūkojot lietoto antibakteriālo līdzekļu spektru, iezīmējas līdzīgas tendences, kā analizējot AB patēriņu, izmantojot nodaļās izsniegto AB apjomu. Arvien palielinās β laktāmu AB- penicilīnu (J01C) lietošana, un tas notiek galvenokārt pateicoties penicilīna kombināciju lietošanai. Citu β laktāmu grupas AB grupā novērojama pirmās paaudzes cefalosporīnu nomaīņa ar trešās paaudzes cefalosporīniem. Visos pētījuma gados trīs AB grupas veido vairāk nekā 40% no visiem nozīmētajiem AB (38.attēls, 39.attēls).

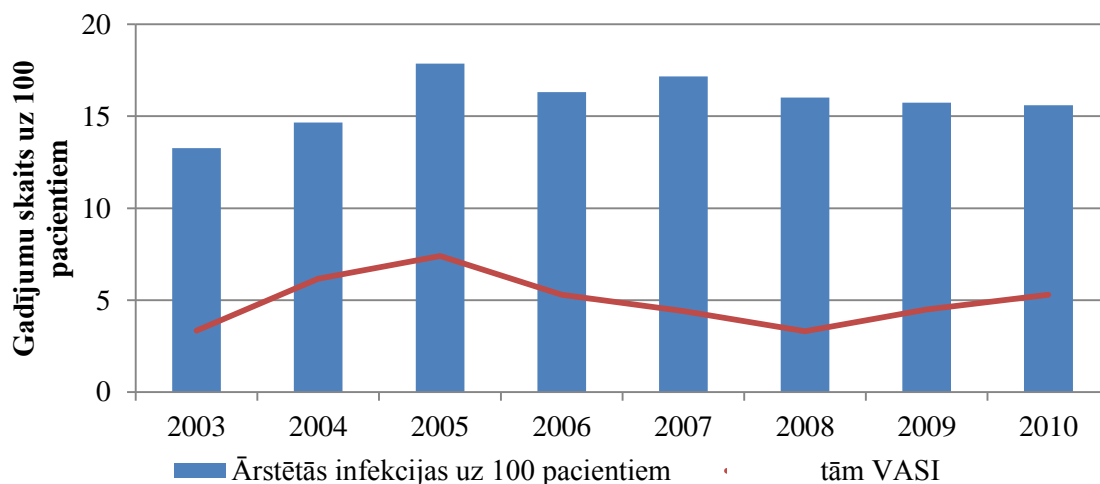


38.attēls. Lietoto AB grupu procentuālais sadalījums (2003.-2010.gads).



39.attēls. Biežāk nozīmēto AB procentuālās izmaiņas (2003.-2010.gads).

Prevalences pētījumu priekšrocība, salīdzinot ar aptiekas patēriņa informācijas analīzi, ir iespēja noskaidrot AB lietošanas indikāciju un lietotās AB kombinācijas. Piemēram, aplūkojot 2010. gada rezultātus, redzams, ka biežāk lietotā AB kombinācija ir amoksicilīns/klavulānskābe kombinācijā ar ciprofloksacīnu. Nākamās biežākās kombinācijas ir metronidazola kombinācijas ar cefalosporīniem (cefazolīnu un ceftriaksonu). Lielākā daļa AB ievadītas intravenozi. 2003. gadā 71,9% no nozīmētajiem AB bija ievadīti intravenozi, bet 2010.gadā - 89,5%. Pieauguma tendence ir statistiski ticama. Jāatzīmē, ka 2003.gadā 5,6% tika ievadīti intramuskulāri, bet 2010.gadā šāds ievades veids netika konstatēts.



40.attēls. Infekciju un VASI prevalences rādītāji PSKUS (2003.-2010. gads).

Biežākais iemesls AB terapijai ir infekciju ārstēšana un AB lietošana ķirurģiskai profilaksei. Ārstēto infekciju (13,3-17,9%) un VASI (3,3 –7,4) prevalences pētījumi gados nav mainījušies (40.attēls). Prevalences pētījumā PSKUS 2010.gadā iekļauti 756 pacienti. No tiem 34,6% (95% TI: 31,4-38,1) saņēma AB, bet 20,9% (95% TI: 18,2-23,9) iekļauto pacientu

AB izmantoja zināmas infekcijas ārstēšanai. Biežākās ārstētās infekcijas bija apakšējo elpceļu infekcijas (32,3%, 95%TI:25,5-39,9) un urīnceļu infekcijas (13,3%, 95%TI:8,9-19,5). Tās ir bijušas biežāk ārstētās infekcijas visos pētījuma gados.

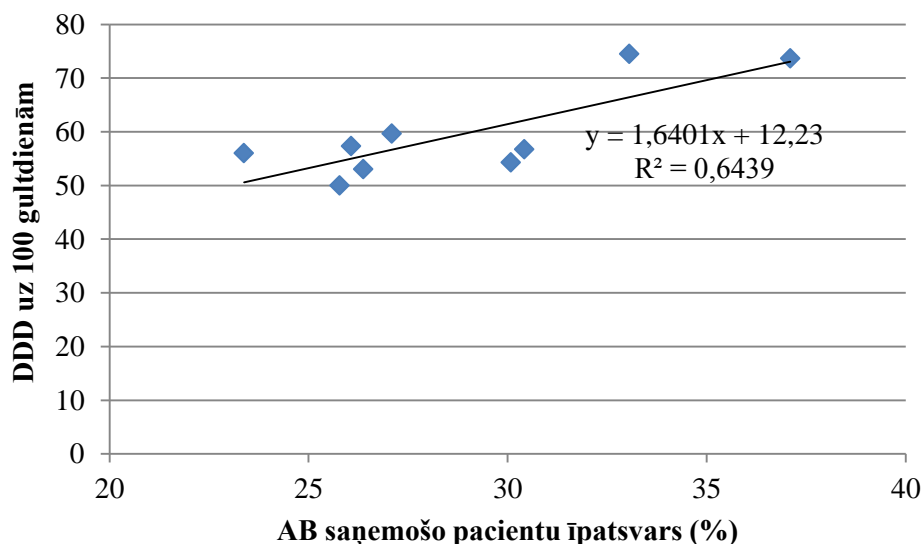
2010. gada prevalences pētījumā 33 pacienti saņēma vienu AB pneimonijas ārstēšanai, bet 18 pacienti saņēma divus AB. Monoterapijā visbiežāk nozīmēts amoksicilīns/klavulānskābe. Kopā ar citiem AB, amoksicilīnu/klavulānskābi saņēma 30 pacienti jeb 58,8% no visiem pacientiem ar pneimoniju. Trīs pacienti saņēma ciprofloksacīna monoterapiju, bet 18 gadījumos ciprofloksacīns ir bijis viens no diviem nozīmētajiem AB. 2010. gadā 24 AB nozīmēti urīnceļu infekciju ārstēšanai. Trīs pacienti saņēmuši divus AB, bet 18 pacienti – vienu AB urīnceļu infekciju ārstēšanai. Septiņi pacienti monoterapijā saņēma amoksicilīnu un klavulānskābi, bet trīs pacienti – amoksiciklīnu/klavulānskābi kombinācijā ar ciprofloksacīnu, bet 6 pacienti ciprofloksacīna monoterapiju.

2009. gadā detalizētāk aplūkota AB lietošana ķirurģiskai profilaksei. No visiem AB 32% nozīmēti ķirurģiskai profilaksei. Pēc ķirurģiskās profilakses ilguma, nozīmējumi sadalīti trīs grupās -1 deva, 1 diena un vairāk nekā viena diena. Apkopojot rezultātus, konstatēts, ka 16 % no AB nozīmēti kā viena deva vai viena terapijas diena, bet 84% gadījumu AB ķirurģiskai profilaksei turpinātas vairāk nekā viena deva. Kopumā ķirurģiskai profilaksei nozīmēti 98 AB. No tām 22% veido cefazolīns un metronidazols, 20,4% amoksicilīns/klavulānskābe, bet 19,4% ceftriaksons. Jāatzīmē, ka 2011. gada pētījumā tikai 52,9% saņēma AB vairāk kā vienu dienu.

5.2.8. AB lietošanas prevalences pētījuma (PPS) un no aptiekas izrakstīto AB sadalījuma salīdzinājums PSKUS

Lai izvērtētu prevalences pētījumu rezultātu atbilstību no aptiekas izrakstīto medikamentu analīzei, salīdzināts detalizēts AB patēriņš 2010.gadā un kopējais AB patēriņš visos pētījumu gados (2003.-2011.gads).

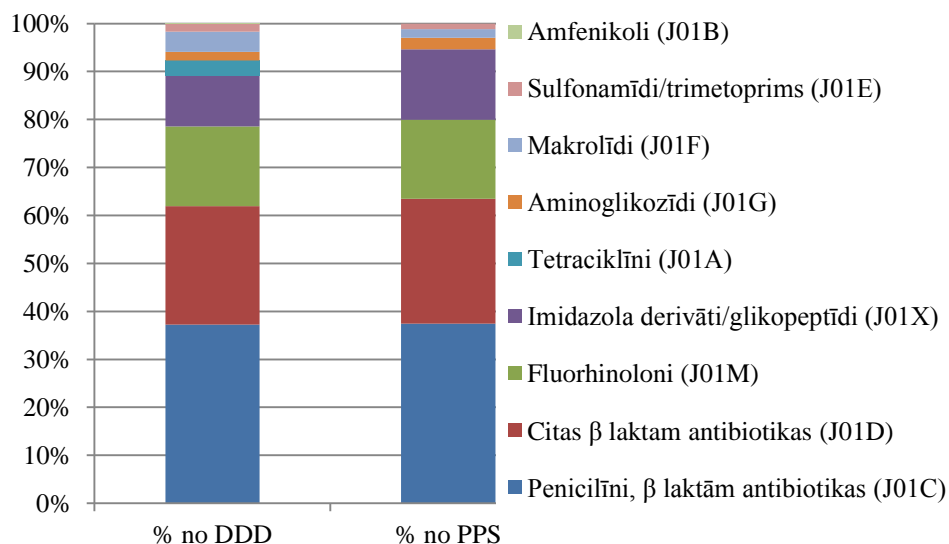
Pastāv korelācija starp AB saņemošo pacientu īpatsvaru % un nodaļām izsniegto DDD/100GD ($r=0,80$, $p<0,05$). Korelācija ar kopējo izsniegto AB apjomu DDD un DDD/100ADM nepastāv.(41.attēls)



41.attēls Korelācija starp AB saņemšo pacientu īpatsvaru % PPS un AB patēriņu izteiktu kā DDD/100 GD (2003.-2011.gads)

Aplūkojot 2010.gada rezultātus dažāda profila nodaļās, novērota korelācija ($r=0,65$, $p<0,05$).

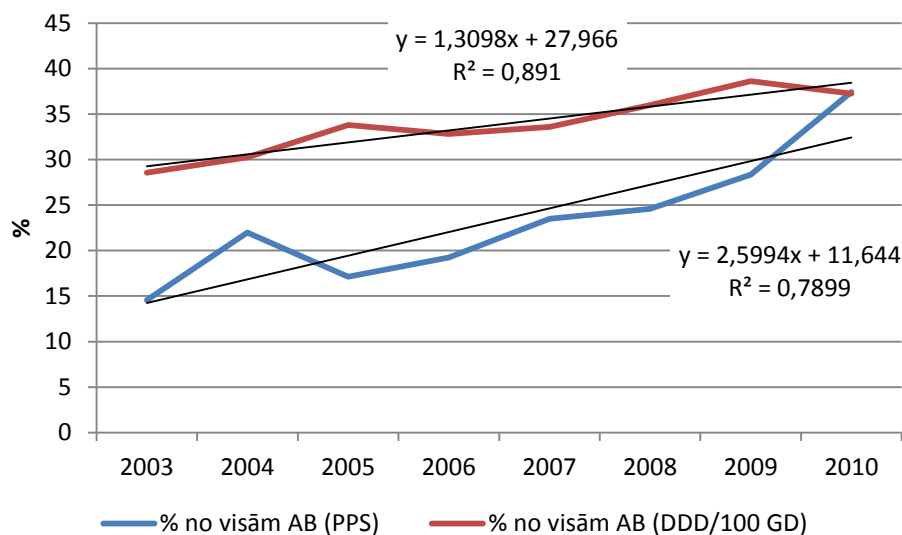
Kā redzams attēlā ATC trešajā līmenī būtiskas atšķirības 2010.gadā nav. Piemēram, penicilīnu (J01C) īpatsvars kopējā struktūrā ir 37,3% balstoties uz aptiekas datiem, bet 37,4%, bet cefalosporīnu un karbapenēmu īpatsvars ir attiecīgi 24,7% un 26,1%. Vienīgā atšķirība ir glikopeptīdu un imidazola derivātu īpatsvarā.



42.attēls ATC3 līmeņa AB sadalījums izmantojot aptiekas datus un PPS rezultātus (2010.gads)

Aplūkojot AB sadalījumu un tendences dažādos gados, var būt nesakritības. Penicilīna grupas AB patēriņa pieaugums novērots ar abām metodēm, tomēr izmantojot AB patēriņa informāciju no aptiekas, lineāra tendence ir spēcīgāka, bet korelācijas koeficients ir 0,76

($p=0,02$). (43.attēls). To var ietekmēt gan PPS metodoloģija, gan arī nozīmēto AB devu atbilstība PVO ieteiktajām devām DDD. PSKUS ieteiktās amoksicilīna un ampicilīna devas ir lielākas nekā noteiktās DDD. Bet ieteiktās amoksicilīna/klavulānskābes devas atbilst DDD. Kā aprakstīts iepriekš, penicilīna grupas AB patēriņš pieaudzis galvenokārt pateicoties penicilīna kombināciju pieaugumam, tāpēc salīdzinātas pieauguma tendences arī amoksicilīna/klavulānskābei. Novērota cieša korelācija ($r=0,94$, $p<0,05$).



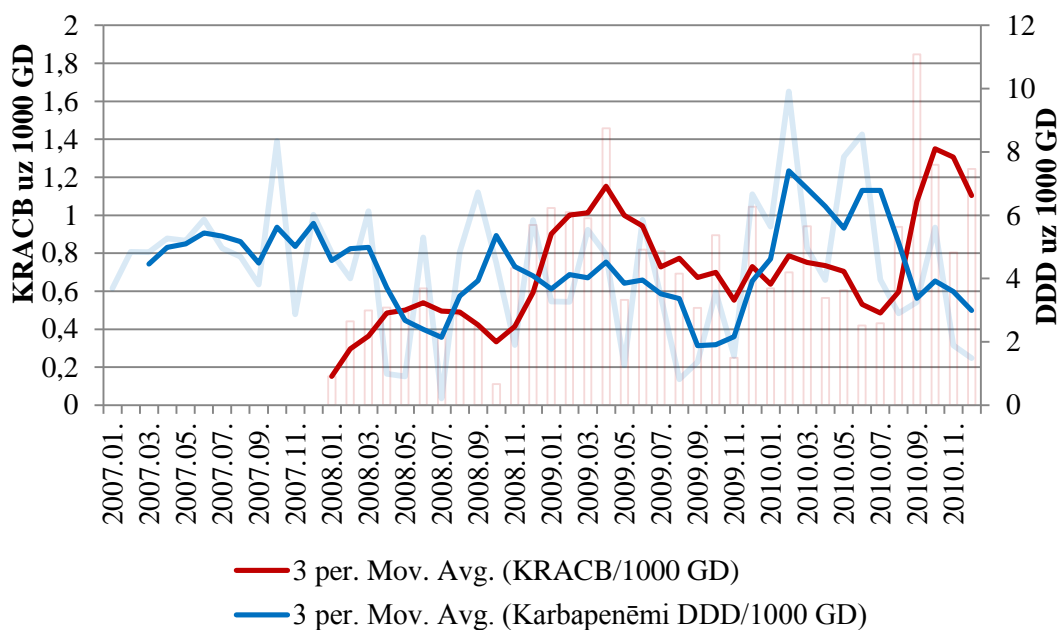
43.attēls β laktām grupas, penicilīnu (J01C) īpatsvars izmantojot DDD metodi un PPS (2003. -2010.gads).

5.3. AB patēriņš un AMR rādītāji PSKUS

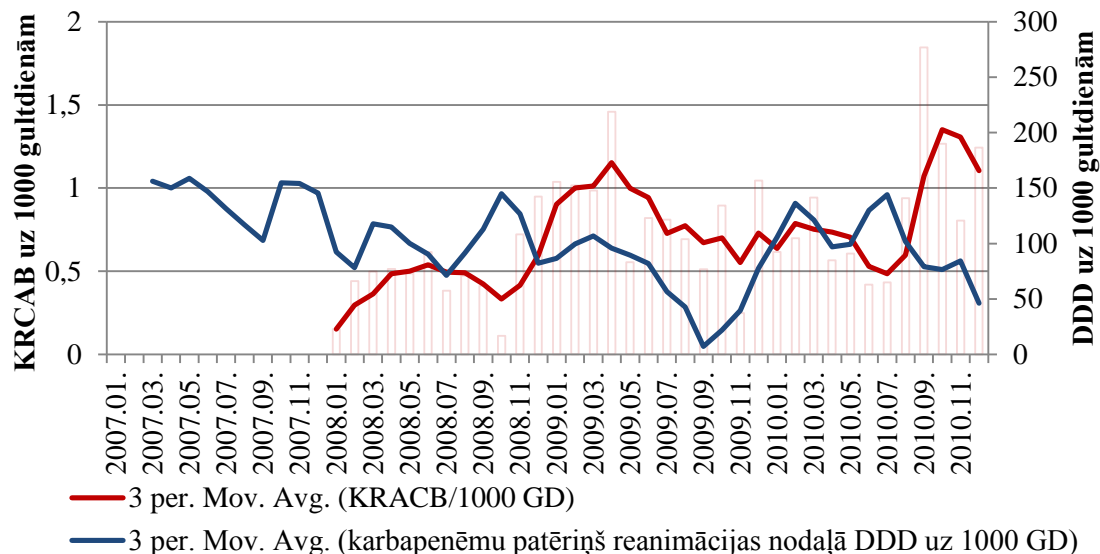
5.3.1. Pret karbapenēmu rezistentu *A.baumannii* un MRSA izplatības saistība ar AB lietošanu

5.3.1.1. Pret karbapenēmiem rezistenti *A.baumannii* (KRACB) un AB patēriņš.

2008. gada sākumā PSKUS parādījās pret karbapenēmiem rezistentais *A.baumannii* (KRACB), tika sākta šo gadījumu uzskaitē. Pārsvārā gadījumu KRACB tika konstatēts reanimācijas nodaļas pacientiem. Lai samazinātu izplatību, uzsākti infekciju kontroles pasākumi. Infektologa vizīšu laikā personāls tika aicināts uzlabot AB lietošanas praksi un samazināt karbapenēmu patēriņu. Neilgu laiku pēc pirmo gadījumu identificēšanas, karbapenēmu patēriņš samazinājās, un gadījumu skaita pieaugums uz 1000 gultdienām neturpinājās. Tomēr vasaras otrajā pusē atkal palielinājās karbapenēmu patēriņš un tam sekoja arī KRACB/1000 pieaugums. Interesanti, ka no 2009. gada maija līdz jūnijam samazinājās gan gadījumu skaits, gan karbapenēmu patēriņš. Tomēr tam sekoja atkal straujš karbapenēmu patēriņa pieaugums un sekojošs KRACB palielinājums. Lai gan tieša korelācija starp karbapenēmu lietošanu un *A.baumannii* incidenci ne slimnīcā kopumā, ne reanimācijas nodaļā nepastāv, tomēr ir novērojamas likumsakarības, kas raksturo gan rezistences selekcijas spiedienu, gan personāla attieksmi pret ieteikumiem rezistences samazināšanai. Skaidri iezīmējas, ka izplatībai kļūstot endēmiskai 2010. gada vasaras mēnešos, karbapenēmu patēriņš atkal pieaug (44.attēls, 42.attēls).



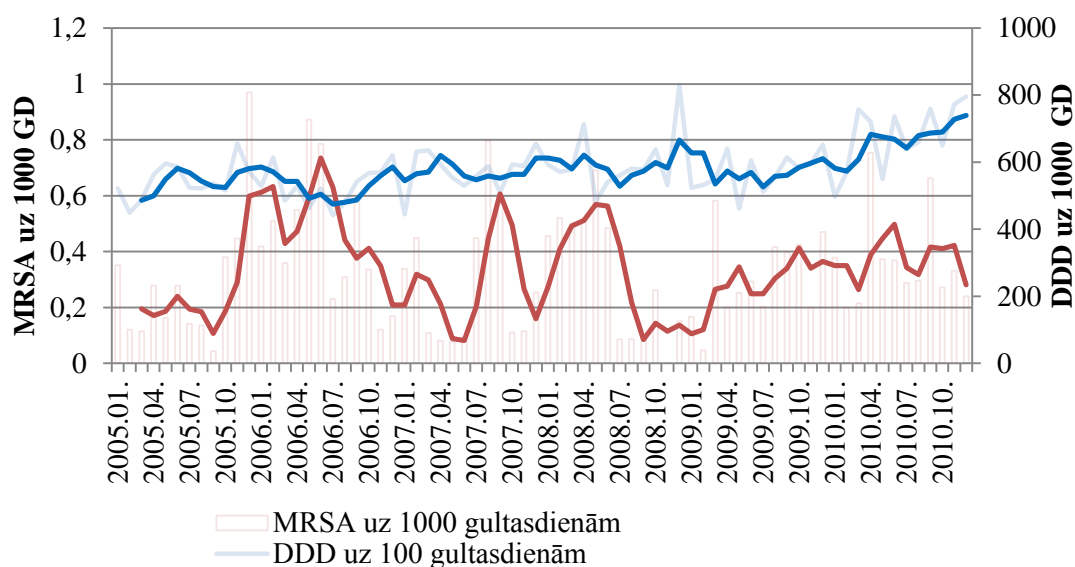
44.attēls. Karbapenēmu patēriņš (DDD/1000 GD) un KRACB apstiprināto gadījumu skaits uz 1000 gultdienām.



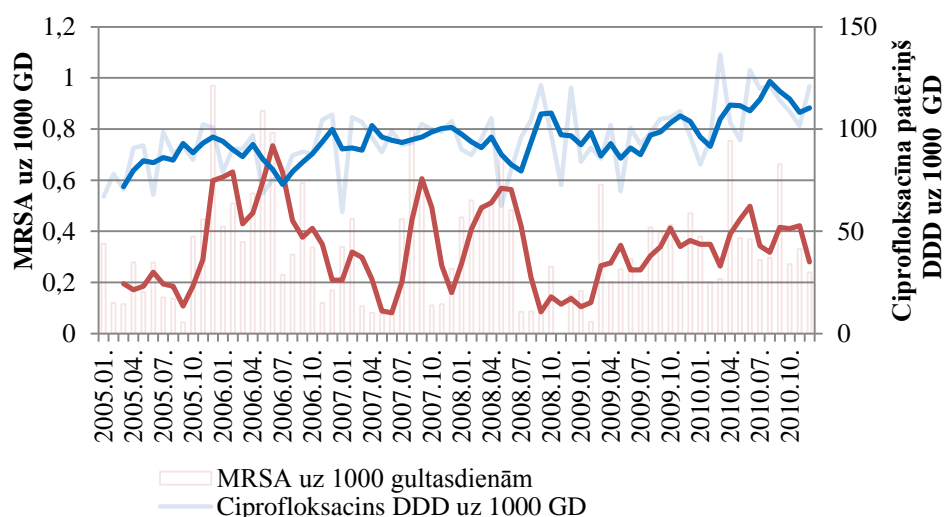
45.attēls. Karbapenēmu patēriņš (DDD/1000 GD) un KRCAB uz1000 GD (2008.-2010.).

5.3.1.2. MRSA izplatība un AB lietošana

Aplūkojot MRSA izplatību 2005.-2010. gadā, likumsakarības ar AB patēriņa rādītājiem nav novērotas. To var skaidrot ar MRSA epidemioloģiskās situācijas izmaiņām. Infekciju kontroles pasākumi bija efektīvi, un AB lietošanas ierobežojumi nebija būtiskākais pasākums izplatības ierobežošanai. Fluorhinolona (ciprofloksacīns) patēriņš bieži tiek saistīts ar MRSA izplatības pieaugumu, bet saistība PSKUS nav novērota (46.attēls,47.attēls).

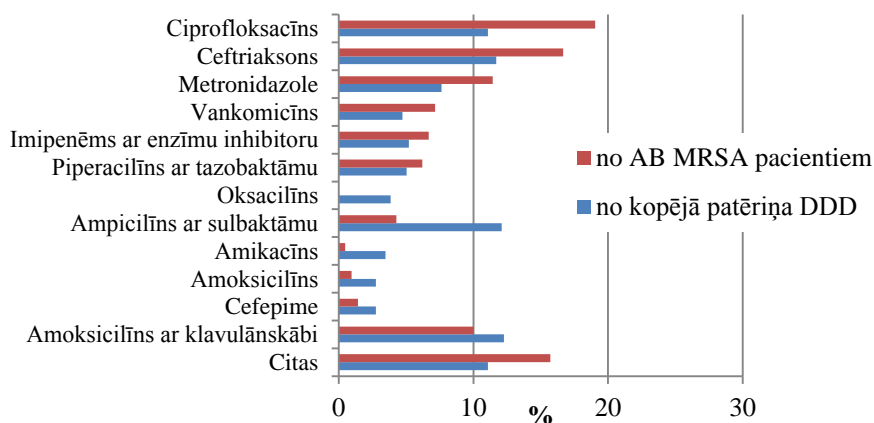


46.attēls. MRSA gadījumu skaits/1000 GD un kopējais AB patēriņš DDD/100 GD.



47.attēls. MRSA gadījumu skaits uz 1000 GD un ciprofloksacīna patēriņš DDD/1000 GD.

Lai gan, analizējot kopējos datus, saistību starp noteiktu multirezistentu mikroorganismu incidenci nenovēro, tomēr ir augsta riska nodaļas, kur var novērot zināmas likumsakarības. MRSA endēmiskās izplatības sākuma periodā PSKUS tika veikts pētījums, lai labāk izprastu saistību starp AB patēriņu un MRSA izplatību vispārējās reanimācijas nodaļā. Informācija par MRSA gadījumiem tika iegūta no slimnīcas MRSA uzraudzības datubāzes. Aktīva MRSA uzraudzība PSKUS uzsākta, parādoties pirmajiem MRSA gadījumiem- 2003. gada martā. Dati apkopoti par periodu līdz 2006. gada decembrim. No 347 gadījumiem 34,3% gadījumu tika reģistrēti reanimācijas nodaļā. Vidējais ikmēneša AB patēriņš reanimācijas nodaļā bija 134,8 DDD uz 100 gultdienām vai 230,1 PAD (izrakstītās dienas devas). AB patēriņš PSKUS reanimācijā ievērojami neatšķīrās no citu valstu patēriņa. No visiem pacientiem ar MRSA reanimācijas nodaļā 88.8% (95% TI:82.1;93.2) pacienti iepriekš bija saņēmuši AB. Visbiežāk saņēma ciprofloksacīnu 36.0%, ceftriaksonu 31.5% un ceftazidīmu 8,1%. Aplūkojot visiem pacientiem nozīmēto AB sadalījumu reanimācijas nodaļā, ciprofloksacīns sastādīja 11,1%, ceftriaksons -11,7%, bet ceftazidīms veidoja mazāk nekā 0,83%. Tāpēc, neskatoties uz to, ka ekoloģiska līmeņa korelācija nepastāv, MRSA pacienti procentuāli biežāk bija saņēmuši šos augsta riska antibakteriālos līdzekļus (48.attēls).



48.attēls. Izlieto AB procentuālais sadalījums (2003.-2006.) reanimācijas nodaļā, DDD un MRSA pacientu vidū.

5.3.2. Saistība starp AB patēriņu un *E.coli* un *S.aureus* rezistences rādītājiem PSKUS

Pētījumos par AB patēriņa tendencēm PSKUS bija novērotas šādas būtiskas tendences (2001.- 2010):

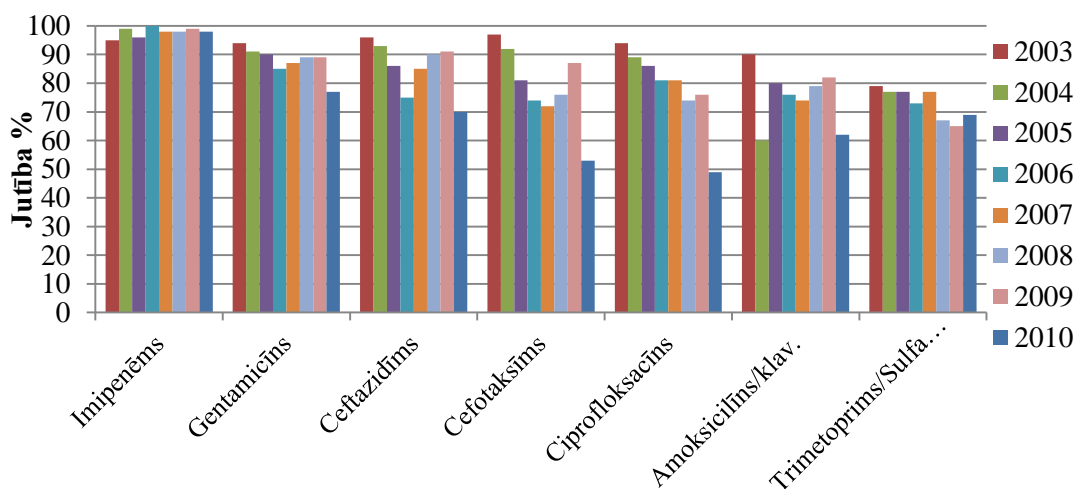
1. palielinājies amoksicilīna/klavulānskābes patēriņš;
2. palielinājies 2. un 3. paaudzes cefalosporīnu patēriņš;
3. palielinājies karbapenēmu patēriņš;
4. palielinājies ciprofloksacīna patēriņš;
5. samazinājies 1.paaudzes cefalosporīnu patēriņš;
6. samazinājies ampicilīna patēriņš.

5.3.2.1. *E.coli* rezistence PSKUS

Kopumā laika posmā no 2003.-2010. gadam WONET datubāzē ievadīti dati par 3391 *E.coli* pozitīviem paraugiem. No tiem 2765 ir klīniskie paraugi, par kuriem pieejams parauga paņemšanas datums, pacienta lokalizācija parauga paņemšanas laikā, tāpat arī pastāv iespēja identificēt atkārtotus paraugus vienam pacientam. No detalizētas analīzes izslēgti 17.dzemdību nodaļas paraugi un 25. ginekoloģijas nodaļas paraugi, jo 2009., 2010. gadā nav iespējams identificēt, kuri paraugi izdalīti dienas stacionāra, ambulatorajiem pacientiem, un kuri hospitalizētiem pacientiem. Ambulatori ārstētiem pacientiem izdalītu *E.coli* jutība vairāk atspoguļo situāciju ārpus slimnīcas. Novērotā rezistence gan pret fluorhinoloniem, gan trešās paaudzes cefalosporīniem nepārsniedz 90%, bet rezistence pret plaša spektra penicilīniem pēdējos piecos gados ir samazinājusies no 65,6% līdz 25,7%. Izslēgti arī hemodialīzes nodaļas pacientu paraugi.

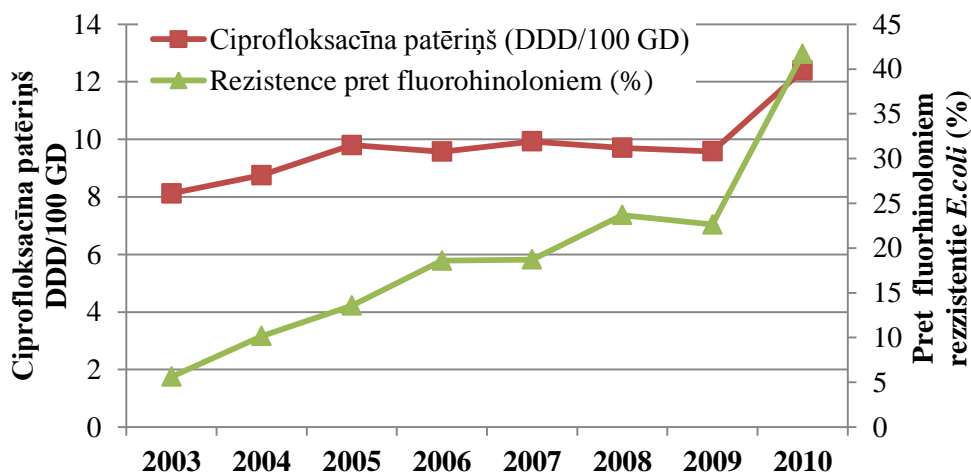
2136 paraugiem zināms parauga veids, no kura izdalīts *E.coli*. Visbiežāk *E.coli* izdalīts no urīna paraugiem 48,6%; 95%TI:46,4;50,7). Dažādos gados urīna paraugu īpatsvars variē no 43,2-56,6%. Otrs biežākais paraugu veids ir dažāda veida uztriepes no brūcēm un čūlām (tai skaitā no operācijas brūcēm), vidēji 27,5% (95% TI:25,6;29,4). Trešā biežākā paraugu grupa ir elpceļu paraugi. Šādu paraugu īpatsvars ir vidēji 7,2% (95% TI:6,2;8,4).

Vairāk kā 80% paraugiem jutība pārbaudīta pret šādiem AB - amoksicilīns /klavulānskābe, ceftazidīms, cefotaksīms, ciprofloksacīns, gentamicīns, imipenēms un trimetoprimis/sulfametoksazols. Tieši jutība pret šiem AB un fluorhinolonu trešās paaudzes cefalosporīniem izvērtēta.



49.attēls. *E.coli* jutība PSKUS no 2003-2010. gadam.

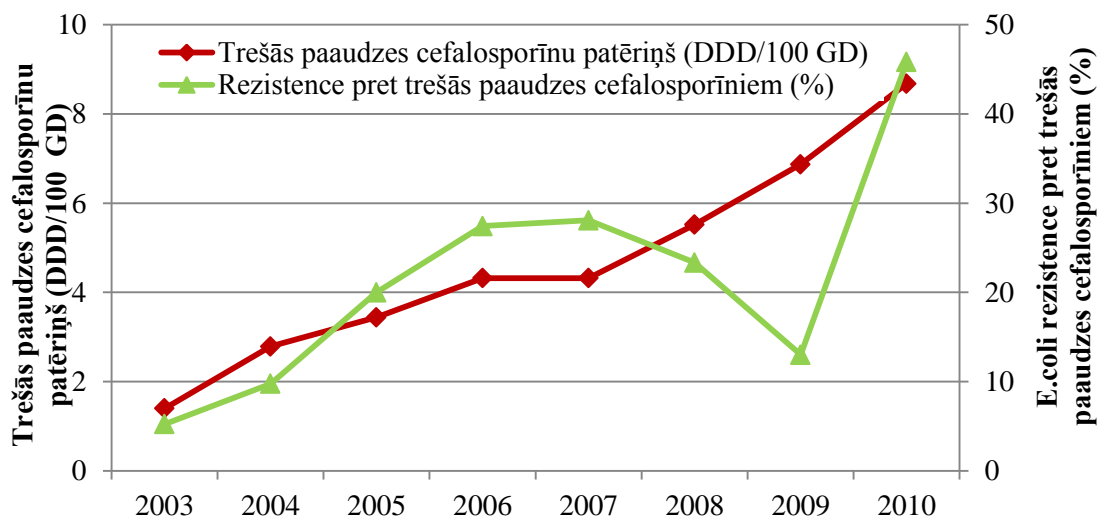
Pielietojot lielāko daļu AB, vērojama tendence jutībai samazināties. Ciprofloksacīna, gentamicīna, cefotaksīma un trimetoprima/sulfametaksazola jutība ir samazinājusies statistiski ticami ($p < 0,05$). (attiecīgi 79,6%, 58,8%, 62,1%). (49.attēls)



50.attēls. *E.coli* jutība pret fluorhinolonu ($r = 0,885$, $p < 0,05$) un ciprofloksacīna patēriņš PSKUS (2003.-2010. gadam).

Fluorhinoloni ir bieži lietots AB *E.coli* izsauktu infekciju ārstēšanai. Kopš 2003. gada vērojams straujš rezistences pieaugums, bet īpaši nozīmīgs tas ir 2010. gadā. Kopējā rezistence pret fluorhinoloniem 2010. gadā ir 41,6% (2010. gadā tikai 80% testēti). Tomēr to daļēji var skaidrot ar salīdzinoši mazāku pozitīvo paraugu skaitu un līdz ar to plašo ticamības intervālu (95%TI:41,3;58,7). Ciprofloksacīna patēriņš pētījuma gados ir palielinājies un arī saistība starp ciprofloksacīna patēriņa pieaugumu un *E.coli* jutību ir statistiski ticama ($r=-0,78, p<0,05$).

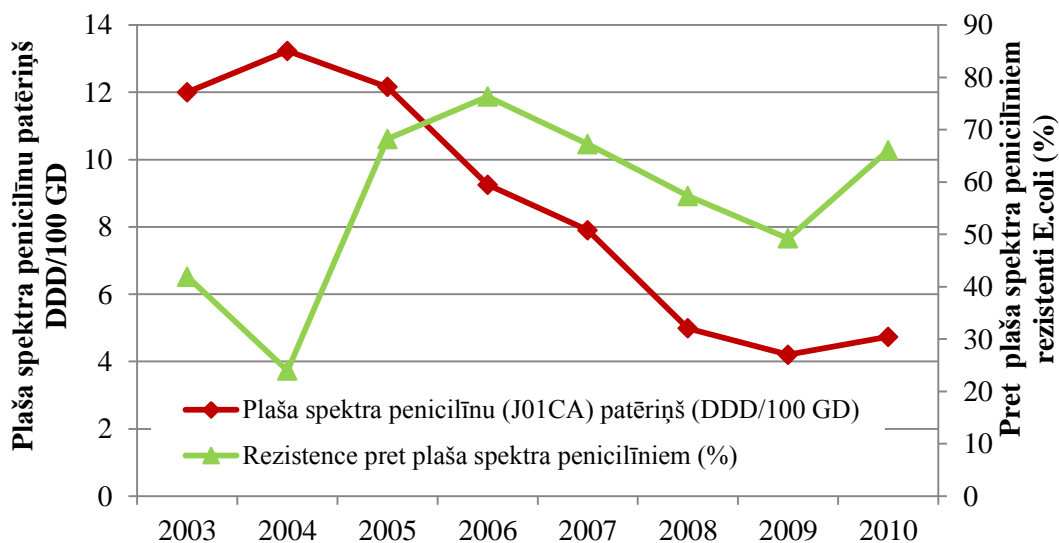
Otrs AB, pret kuru ievērojami un statistiski ticami samazinājusies *E. coli* jutība, ir cefotaksīms, kas var atspoguļot jutību pret trešās paaudzes cefalosporīniem. Lai gan jutības samazinājuma tendence nav tik izteikta kā ciprofloksacīnam ($r=0,743, p<0,05$), starp 2003. gada un 2010. gada rezultātiem ir būtiska atšķirība (100% un 60%), bet, izslēdzot no analīzes 2010. gada rezultātus, statistiski ticama saistība nepastāv. Lai labāk raksturotu *E.coli* jutību pret trešās paaudzes cefalosporīniem, analīzē kombinēta jutība pret dažādiem trešās paaudzes cefalosporīniem un saistība ar AB patēriņu. Neskatoties uz salīdzinoši mazo rezistentu baktēriju procentu 2009. gadā, saistība ir statistiski ticama ($r=0,736, p<0,05$). (51)



51.attēls. Saistība starp trešās paaudzes cefalosporīnu patēriņu un *E. coli* rezistenci.

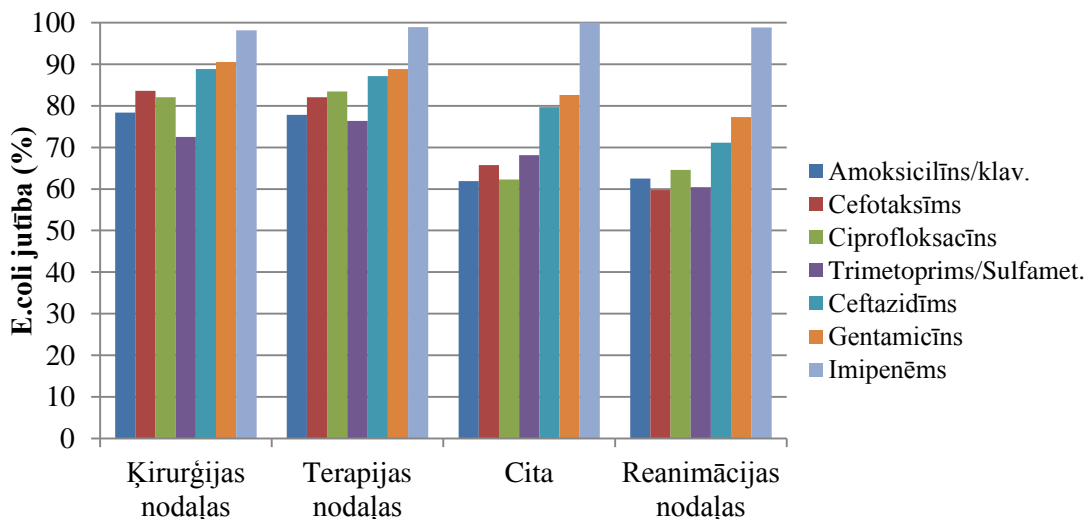
Ampicilīns ir ilgstoši pazīstams β laktāmu grupas AB ar labu efektivitāti pret gram-negatīvām baktērijām. Jāatzīmē, ka 2008. - 2010. gadā praktiski visiem *E.coli* tika pārbaudīta arī jutība pret ampicilīnu. No 857 analizētiem paraugiem 52,6% (95%TI:49,2;56,0) bija rezistenti pret ampicilīnu. (2008. gadā -47% un 2009. gadā-51%, 2010. gadā.-66%). Tas nozīmē, ka tas var nebūt izvēles AB *E.coli* infekcijas ārstēšanai. Līdz 2008. gadam jutība pārsvarā pārbaudīta uz amoksicilīnu. Tāpēc, aplūkojot rezistenci pret plaša spektra

penicilīniem, rezultāti kombinēti. Kopš 2003. gada amoksicilīna un ampicilīna patēriņš ir statistiski ticami samazinājies un arī rezistence samazinājusies kopš 2005. gada (52.attēls).



52.attēls. Saistība starp plaša spektra penicilīnu patēriņu un *E.coli* rezistenci pret plaša spektra penicilīnu (J01CA) grupas AB.

AB lietošana un līdz ar to rezistences izplatība var ievērojami atšķirties dažāda profila nodaļās. Vislielākais paraugu skaits iegūts no ķirurģiskiem pacientiem (vairāk kā 50%). 8% no paraugiem nākuši no reanimācijas nodaļas. Reanimācijas nodaļās izdalīto *E.coli* jutība ir vismazākā. Zema jutība ir arī "cita" profila nodaļās, bet tas ir galvenokārt uz Diferenciālās diagnostikas nodaļas rēķina. Šajā nodaļā tiek izolēti pacienti ar apstiprinātu multirezistentu infekciju. Interesanti, ka ķirurģiska un terapeitiska profila nodaļās *E.coli* jutība ir līdzīga. Būtiski, ka novērojama augsta rezistence pret trešās paaudzes cefalosporīniem – cefotaksīmu un ceftazidīmu. Ķirurģijas un terapijas nodaļās tā ir līdzīga, bet tikai nedaudz virs 80% cefotaksīma un zem 90% ceftazidīma gadījumā. Reanimācijas nodaļās tikai 59,8% cefotaksīma paraugu bija jutīgi (53.attēls).

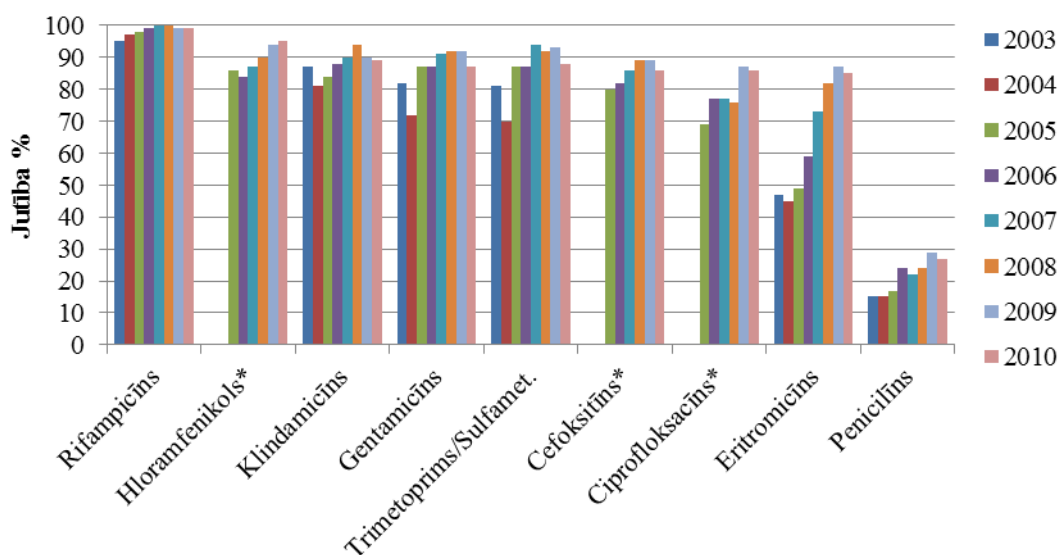


53.attēls. Biežāk testēto AB jutība dažāda profila nodaļās (2003.-2010. gads).

5.3.2.2. *S.aureus* rezistence PSKUS

Kopumā laika posmā no 2003.-2010. gadam WHONET datubāzē ievadīti dati par 3795 *S.aureus* pozitīviem paraugiem. Izslēdzot atkārtotus paraugus no vienas epizodes (30 dienu intervāls), analizē iekļauti 3016 klīniskie paraugi.

Par 2985 paraugiem zināms parauga veids. Visbiežāk *S.aureus* izdalīts no dažāda veida brūcēm un čulām – 37,3%(95%TI:35,5;39,0), tad seko dažādi elpceļu paraugi. Jutība (vairāk kā 80% paraugu) visos pētījuma gados pārbaudīta šādiem AB- klindamicīns, eritromicīns, gentamicīns, penicilīns, rifampicīns, trimetoprimis/sulfametoksazols. Iekļauts arī cefoksitīns, hloramfenikols, ciprofloksacīns, jo neliels testēto paraugu skaits ir tikai 2003-2005. gadā (54.attēls).



54.attēls. *S.aureus* jutība PSKUS (2003.-2010. gads).

Visos gados jutība pret rifampicīnu, hloramfenikolu, klindamicīnu, cefoksitīnu pārsniedz 80%. Arī jutība pret gentamicīnu un trimetoprimu/sulfametoksazolu ir augsta. Jutība pret vairākiem AB pat pieaugusi. Jutība statistiski ticami pieaugusi pret hloramfenikolu ($r=0,935$, $p=0,006$), ciprofloksacīnu ($r=0,90$, $p=0,015$), eritromicīnu ($r=0,959$, $p<0,001$), penicilīnu ($r=0,935$, $p=0,001$). Penicilīna, hloramfenikola un eritromicīna patēriņš PSKUS ir ļoti mazs un pētījuma gados nav mainījies. Līdz ar to, nav iespējams meklēt saistības starp novēroto rezistenci un AB patēriņu PSKUS.

5.3.3. Elpceļu un urīna paraugu analīze

Aplūkojot izolātus no elpceļiem 2010. gadā, iekļauti 370 elpceļu paraugi, kuri varētu būt saistīti ar apakšējo elpceļu infekciju. Visbiežākais izraisītājs ir *S.aureus*, kas izdalīts 38,4% no visiem paraugiem. Otrs biežākais izraisītājs ir *K.pneumonia* - 21,6% un *A.baumannii* – 11,9%. Aplūkojot jutību pret amoksicilīnu/klavulānskābi, jāsecina, ka lielākā daļa *K.pneumoniae* paraugu ir testēti un jutība ir tikai 21%.

Kopumā 2010. gada analīzē iekļauti 294 urīna paraugi. No tiem 96 pacientiem izdalīts *E.coli*, 57 pacientiem *K.pneumoniae* un 33 pacientiem *S.aureus*. Novērotā jutība *E.coli* pret amoksicilīnu/klavulānskābi ir tikai 60%, bet pret ciprofloksacīnu – 41%. *K.pneumoniae* attiecīgi 11 un 12 % gadījumu, bet 90% *S.aureus* izolātu ir jutīgi pret ciprofloksacīnu. Šie rezultāti vēlreiz apstiprina ne tikai nepieciešamību regulāri pārvērtēt lokālos antibakteriālās terapijas ieteikumus, bet arī veikt uzsējumus, lai nozīmētu piemērotāko antibakteriālo terapiju.

6. DISKUSIJA

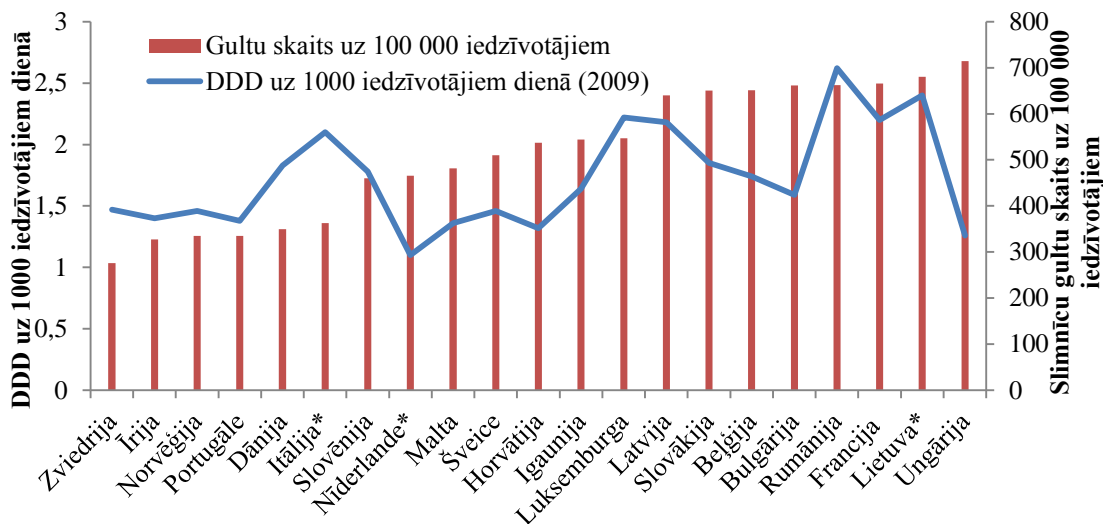
Kopš 2003. gada Latvijā uzsāktas aktivitātes, lai labāk izprastu AB lietošanas paradumus un AMR izplatību. Tā kā nepastāvēja centralizēta AB patēriņa un AMR uzraudzība, aktivitātes veiktas lokālu laboratoriju vai slimnīcu līmenī. Jau kopš 2002. gada Latvijā veikti VASI un AB patēriņa prevalences pētījumi, Latvijā uzsākta arī AB patēriņa uzraudzība vairākās slimnīcās. Arvien vairāk laboratorijas iesaistījušās arī AMR uzraudzības tīklā EARS-Net. No 2013.gada aprīļa mēneša dalība EARS-Net visām Latvijas laboratorijām ir obligāta. Molekulārbioloģiski analizēti tādi izraisītāji kā MRSA gan Latvijā kopumā, gan specifiskās populācijās. Tā kā AMR ir tieši saistīta ar VASI, ir izstrādāti labas prakses ieteikumi infekciju kontroles pasākumu ieviešanai MRSA gadījumā. Lai labāk raksturotu ambulatoro patēriņu, veikts pētījums par AB lietošanu ģimenes ārstu praksēs. Aktivitātes ir bijušas tieši saistītas ar jaunu multirezistentu baktēriju parādīšanos Latvijas un citu valstu slimnīcās. Daļa no šīm aktivitātēm atspoguļotas darba rezultātos ar mērķi labāk raksturot AB patēriņu Latvijas slimnīcās. (Dumpis, 2013; Dumpis, 2008; Mīklasevics, 2004; MK, 1999; ECDC & EARS-Net, 2011)

6.1. AB patēriņš Latvijā

Eiropas Slimību kontroles centrs un Pasaules Veselības organizācija par piemērotāko veidu, lai raksturotu valsts AB patēriņu, iesaka to izteikt kā dienas definētās devas (DDD) uz 1000 iedzīvotājiem dienā. Vairākās valstīs, t.sk. Latvijā, ir iespējams noskaidrot medikamentu saņēmēju grupu. Tas ļauj iedalīt AB patēriņu ambulatorā un stacionārā patēriņā. Jāatzīst, ka ne vienmēr šis sadalījums ir precīzs, jo rezultāti bieži tiek balstīti uz vairumtirgotāju sniegto informāciju. Piemēram, dažu valstu slimnīcās uzsāktais AB kurss tiek turpināts arī mājās. Medikaments tiek dots līdz terapijas pabeigšanai, tādēļ praksē tas ir ambulators patēriņš. Neskatoties uz to, stacionārais patēriņš, kas izteikts DDD uz 1000 iedzīvotājiem dienā (DID), ir vienīgā pieejamā un starptautiski pielietojamā mērvienība valsts patēriņa raksturošanai. Kopš tiek apkopota šāda informācija, Latvijā novērots augsts AB patēriņš slimnīcās un salīdzinoši mazs ambulatorais AB patēriņš. Kā pierāda LV PPS, Latvijā tiešām AB saņem liela daļa hospitalizēto pacientu (5.attēls). Tam var būt divi galvenie iemesli: pārmērīga AB lietošanas prakse Latvijas slimnīcās vai ievērojamas aprūpes intensitātes atšķirības starp Latvijas un citu valstu stacionārajām iestādēm. Iespējams, ka patēriņa grupā „slimnīcas” iekļauta arī neliela daļa ambulatorā AB patēriņa, tomēr tam var būt tikai neliela ietekme. AB patēriņš ievērojami atšķiras ne tikai tāpēc, ka ir dažāda AB lietošanas prakse, bet arī tādēļ, ka

ir atšķirīga veselības aprūpes pakalpojumu lietošanas prakse un pieejamība. Lai raksturotu stacionāro veselības aprūpi, tiek lietoti tādi rādītāji kā gultu skaits, uzņemto/izrakstīto pacientu skaits uz iedzīvotāju skaitu, hospitalizācijas ilgums un citi kvalitātes indikatori. (ESAC Management Team, 2010; ECDC & ESAC-Net, 2012)

Ik gadus Latvijas stacionārajās ārstniecības iestādēs tiek hospitalizēti gandrīz 400 000 pacientu, kuri izlieto vairāk nekā 3 miljonus gultdienu. Pēc EUROSTAT datiem kopš 1999. gada Latvijā ir ievērojami samazinājies stacionāro gultu skaits, izsakot to uz 100 000 iedzīvotājiem (attiecīgi 906,7 - 1999. gadā un 638,3 – 2010. gadā). Tas ir vairāk nekā vidēji ES (550,9 gultas), bet pastāv ļoti lielas variācijas – no 277,1 Zviedrijā, līdz pat 822,9 gultām uz 100 000 iedzīvotājiem Vācijā. Tādējādi kopējo gultu skaitu Latvijā varētu raksturot kā vidēju, un tas nevar pilnībā izskaidrot augsto AB patēriņu Latvijas slimnīcās, bet pastāv iespēja, ka AB patēriņu daļēji var skaidrot ar atšķirīgu veselības aprūpes sistēmu vai kvalitāti (55.attēls). (EUROSTAT, 2009; Kuster, 2008)



55.attēls. Gultu skaits ES slimnīcās un slimnīcās izlietoto AB skaits DDD uz 1000 iedzīvotājiem dienā (2009. gads), balstoties uz Eurostat un ESAC datiem. (EUROSTAT, 2009) (ESAC Management Team, 2010)

Vidējais hospitalizācijas ilgums Latvijā ir lielāks nekā vidēji citās ES dalībvalstīs (2010. gadā – 8,54, 2011. gadā – 8,44 gultdienas). Vidēji ES tās ir 7,29 dienas, bet arī te novērojamas lielas variācijas starp valstīm. Tādēļ nav iespējams apgalvot, ka pacienti, kuri citā valstī jau saņemtu ambulatoru aprūpi, Latvijā tiek ilgāk aprūpēti slimnīcā. Stacionārās aprūpes rādītājs ir arī uzņemto (vai izrakstīto) pacientu skaits uz 100 iedzīvotājiem. Latvijā pēdējos gados novērojamas lielas izmaiņas. 2008. gadā bija 22,8 uzņemti pacienti uz 100 iedzīvotājiem, bet 2009. gadā jau tikai 18,8 uz 100 iedzīvotājiem, un tas ir samazinājums par 17,5%. Šis periods ir finansiālās krīzes sākuma periods Latvijā. Tādēļ tas var būt saistīts ar slimnīcu slēgšanu un iedzīvotāju izbraukšanu no valsts. Neskatoties uz gultu skaita samazinājumu, izrakstīto

pacientu skaits (un arī hospitalizāciju skaits) ir lielāks nekā vidēji ES (attiecīgi 20,2 un 15,62 izrakstīti pacienti uz 100 iedzīvotājiem). Tas var raksturot gan Latvijas iedzīvotāju veselības stāvokli, gan hospitalizācijas praksi. Jebkurā gadījumā jāsecina, ka stacionārā veselības aprūpe ir palikusi intensīvāka un var būt cieši saistīta ar ambulatoro veselības aprūpes kvalitāti Latvijā. (EUROSTAT, 2009; SPKC, 2012)

Rādītāji, kurus izmanto veselības aprūpes sistēmas kvalitātes raksturošanai, ir veselības aprūpes pieejamības un kvalitātes rādītāji. Viens no ambulatorās kvalitātes rādītājiem ir hospitalizēto iedzīvotāju īpatsvars ar hronisku astmu, jo ir pierādīts, ka daļa no tām ir novēršamas ar ārstēšanu ambulatorā līmenī. Liels hospitalizācijas rādītājs norāda uz nepilnībām ambulatorajā veselības aprūpē. Latvijā šis rādītājs ir otrais sliktākais ES un gandrīz 2 reizes lielāks nekā vidēji ES. Rādītājs, kas raksturo pieejamību, ir neizmantota iespēja apmeklēt ārstu (*unmet need for a medical examination*). Rādītājs tiek standartizēti iegūts no populāciju pētījumiem ES dalībvalstīs. Latvijā 20% respondentu norādījuši, ka nav saņēmuši aprūpi situācijās, kad tas ir nepieciešams, un tas ir sliktākais rādītājs ES (<10%). Šādu atšķirību diez vai var skaidrot tikai ar atšķirīgu mentalitāti vai attieksmi pret valsti. Arī ambulatoro konsultāciju skaits Latvijā uz katru cilvēku (5,6 konsultācijas gadā) ir mazāks nekā, piemēram, Lietuvā (6,9) un Igaunijā (7,1). Latvijas iedzīvotāji norāda arī viszemāko apmierinātību ar ģimenes ārsta pieejamību. Tas, protams, ietekmē pacienta lēmumus par savu veselību un stacionāro aprūpi. Pacients ar infekciju (vai citu saslimšanu) jau smagākā formā, nonāk stacionārā iestādē, kur tiek ārstēta sadzīvē iegūta infekcija, vai arī pacients nemaz nevēršas pēc ambulatorās aprūpes, bet nekavējoties meklē stacionāro palīdzību. To apstiprina arī LV PPS rezultāti. Latvijā, 2011. gadā ievērojami biežāk nekā citās ES dalībvalstīs, AB lietošanas iemesls ir sadzīvē iegūtas infekcijas ārstēšana (Latvijā 71,3%, bet vidēji ES 47%). Iepriekšējos gados tik liela atšķirība netika novērota, bet 2011. gadā pētījumā piedalījās vairāk reģionālās slimnīcas kā iepriekš. Iespējams, ka tieši Latvijas reģionos aprūpes pieejamība ir sliktāka. (OECD, 2012; Sueten, nav publicēts; ESAC, 2009; Pölluste, 2013)

Tā kā dažādi faktori ietekmē AB patēriņu slimnīcās, tad atbilde uz jautājumu par salīdzinoši lielo patēriņu jāmeklē gan izvērtējot AB lietošanu slimnīcās, gan ambulatorajā praksē. Latvijā ir viens no mazākajiem novērotajiem ambulatorajiem patēriņiem ES (2010. gads - 11,1 DID). Lai labāk raksturotu ambulatoro AB patēriņu Latvijā, veikts pētījums ģimenes ārstu praksēs. Izmantots vienas nedēļas laikā nozīmēto AB kursu raksturojums. No visām konsultācijām pie ģimenes ārsta, 6,4% gadījumos nozīmēta AB terapija. Visbiežāk AB terapijas nozīmētas bērniem augšējo elpceļu infekciju ārstēšanai. Neskatoties uz to, ka ambulatorais patēriņš Latvijā nav liels, neieciešams pievērst papildus uzmanību šai riska grupai. Arī plaša spektra AB izrakstīšana ambulatorajā praksē būtu jāierobežo. Piemēram,

amoksicilīna/klavulānskābes plašā lietošana sadzīvē iegūtu pneimoniju ārstēšanai nevajadzīgi palielina AMR risku un samazina izvēles iespēju slimnīcās. Arī hinolonu grupas AB lietošana urīnceļu infekciju ārstēšanai var ietekmēt, piemēram, *E.coli* rezistenci. Tas ir biežākais urīnceļu infekcijas izsaucējs. Lai gan ne visos pētījumos izdodas novērot noteiktu AB patēriņa saistību ar *E.coli* jutību pret šo AB, ir pietiekami daudz pierādījumu, ka *E.coli* jutība pret fluorhinoloniem samazinās. Tāpēc, lai empīrisko terapiju padarītu racionālāku, nepieciešams ieviest vadlīnijas, kuras nosaka ierobežojumus noteiktu AB lietošanai, un, balstoties uz valsts rezistences rādītājiem, sniedz piemērotus ieteikumus empīriskai terapijai. Šobrīd radusies situācijas, ka, piemēram, PSKUS gan sadzīvē iegūtu pneimoniju, gan urīnceļu infekcijas visbiežāk tiek ārstētas ar tām pašām AB kā ambulatorajā praksē. Arī valsts līmenī amoksicilīns/klavulānskābe ir otra biežākā izvēle sadzīvē iegūtas pneimonijas ārstēšanai slimnīcās. Tomēr slimnīcas un ambulatorās prakses ārstu izvēlei nevajadzētu sakrist, jo slimnīcā biežāk hospitalizēti pacienti ar vidēji smagām un smagām pneimonijām. Līdz ar to slimnīcu speciālistiem iekšķīgi lietojams amoksicilīns/klavulānskābe vairs nešķiet kā piemērota AB smagam pacientam un ceftriaksons vai cita AB kļūst par pirmo izvēli. Tāpēc terapijas racionalizācijas pirmajam solim būtu jābūt šaurāka spektra AB lietošanai ambulatorajā praksē (piemēram, fenoksimetilpenicilīns, amoksicilīns pneimoniju ārstēšanai). (Bergman, 2009; Goosens, 2005; Dumpis, 2013)

6.2. AB patēriņa analīze Latvijas slimnīcās izmantojot ikgadējus prevalences pētījumus

Sākot ar 2003. gadu, Latvijā tika veikti antimikrobo līdzekļu patēriņa un ar veselības aprūpi saistītu infekciju prevalences pētījumi (LV PPS). Pēc pētījumā iesaistīto slimnīcu un pacientu skaita 2003., 2005., 2007. un 2011. gada pētījumus var uzskatīt par nacionālajiem prevalences pētījumiem. Pētījumos tika iekļauti visu vecuma grupu pacienti no dažādu profilu nodaļām vairākos valsts rajonos. Tie ļāva gūt ieskatu par stāvokli valstī. Visas slimnīcas pētījumā piedalījās brīvprātīgi. Sākotnēji pētījumam tika izvēlētas slimnīcas, kurās jau strādāja infektologi vai epidemiologi, vai arī eksistēja AB lietošanas un infekciju uzraudzības programmas. Pētījumā iekļautas gan lielākās Latvijas slimnīcas, kurās bieži ir terciārās aprūpes specifika, gan nelielas slimnīcas ar mazu invazīvo manipulāciju skaitu. Līdz 2010. gadam pētījums veikts pēc vienkāršotas, starptautiski validētas metodoloģijas. Lai izvērtētu AB patēriņu, šāda pieeja ir pazīstama gadiem ilgi. Vienas dienas prevalences pētījumi labi parāda galvenās lietotās AB grupas, to proporcijas un indikācijas. 2011. gadā, pēc ECDC PPS protokola veiktā pētījuma, metodoloģija nedaudz atšķīrās, jo pamatuzdevums bija raksturot

VASI prevalenci. Tomēr iekļauta arī sadaļa par AB lietošanu un indikācijām, kas ļauj salīdzināt 2011. gada rezultātus ar iepriekšējo gadu rezultātiem. (Ansari, 2009; Zarb, 2011b; Dimiņa, 2009; ECDC, 2011)

AB patēriņa prevalences pētījumi ir vienkāršs un ticams veids, kā savākt informāciju par AB lietošanas paradumiem. Pētījuma laikā informācija par AB terapiju tiek iegūta pārsvarā no medicīniskās dokumentācijas, tāpēc ir salīdzinoši neliela datu vākšanas un interpretācijas kļūda. No pētnieciskā viedokļa, sistemātiski visgrūtāk ievākt informāciju par AB lietošanas indikāciju, jo ne vienmēr iespējams iegūt informāciju no medicīniskas dokumentācijas un nākas paļauties uz ārsta mutiski sniegtu informāciju. Tas liedz validēt iegūtos rezultātus. Vēl grūtāk interpretējami rezultāti ir par VASI prevalenci. Valstīs ar vēsturiski spēcīgām infekciju un citu stāvokļu uzraudzības tradīcijām, parasti tiek izmantotas precīzas gadījumu definīcijas. Latvijas apstākļos ne vienmēr šīs definīcijas var tikt veiksmīgi lietotas, jo ļoti bieži terapija tiek nozīmēta, bastoties uz empīriskiem kritērijiem. Ja pētījumā tiktu lietotas stingras definīcijas (līdzīgi kā Vācijā, vai ASV), tad rezultātu interpretācija kļūtu tikai sarežģītāka, iespējams, tiktu novērota ļoti zema VASI prevalences. Līdzīga problēma ir arī citās valstīs, kur diagnostiskie izmeklējumi tiek veikti retāk. Tāpēc AB lietošanas indikācijas LV PPS tiek definēta salīdzinoši vienkārši – balstoties uz infekcijas lokalizāciju. Pētījuma mērķis nebija diagnosticēt pacientiem infekcijas, bet noskaidrot, kāpēc ārsts pieņem lēmumu izrakstīt AB. Analizējot prevalences pētījuma rezultātus, jāpatur prātā, ka nozīmētie AB ir gan tikko nozīmētu AB, gan jau kādu laiku lietotu AB sajaukums. Daļā gadījumu bija zināmi laboratorisko un citu izmeklējumu rezultāti un, iespējams, terapija tika mainīta. Pētījuma dizains neļauj ņemt vērā šādas situācijas. (Zarb, 2011b; Vlahović-Palcevski, 2007)

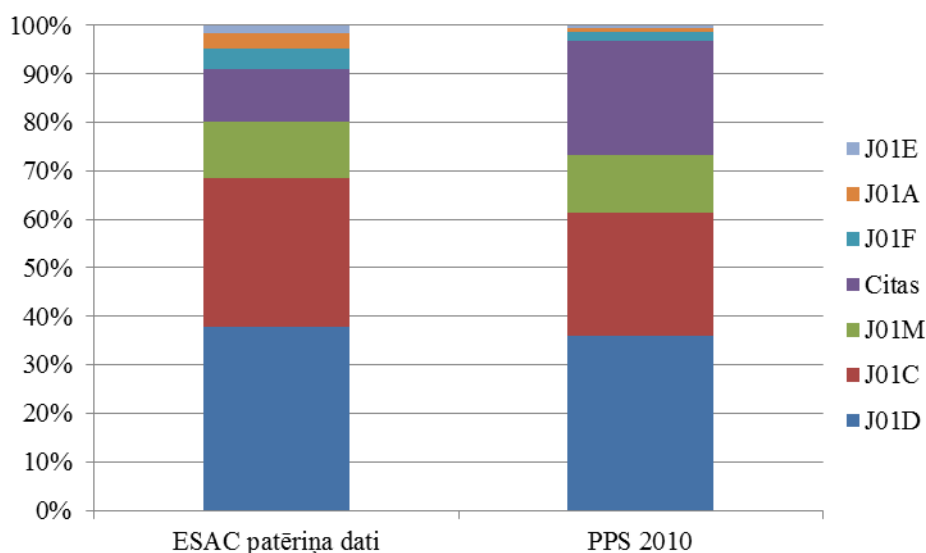
Lai izvērtētu AB PPS rezultātus, tiek lietoti dažādi indikatori un, veicot atkārtotus pētījumus, var sekot līdzi šo rādītāju izmaiņām laikā. Rādītāju uzlabošanās var veicināt vēlamā rezultāta sasniegšanu gan pacienta, gan ekoloģiskā līmenī. Galvenais pētījumu uzdevums bija noskaidrot AB lietošanas apjomu Latvijas slimnīcās. Novērotas lielas variācijas. AB saņemošo pacientu procentuālais īpatsvars ir viens no indikatoriem rezultātu izvērtēšanai. ESAC PPS pētījumos novērots, ka vidēji 30% pacientu saņēma AB, bet dažādās slimnīcās tas svārstījās no 19,0% līdz 59,0%. (Zarb, 2011b; ESAC, 2009) Atšķirību iemesls var būt prakses atšķirības vai iekļauto pacientu dažādība, kuru var ietekmēt slimnīcu specifika, aprūpes līmenis, pacientu stāvokļa smagums, intensīvās terapijas nodaļas lielums, ķirurģisko pacientu īpatsvars. Tomēr slimnīcās ar neparasti lielu AB saņemošo pacientu skaitu būtu sīkāk jāizvērtē iespējamie iemesli. Latvijā 2011. gadā ECDC PPS novērotais AB saņemošo pacientu īpatsvars Latvijā (38,3%) bija lielāks nekā vidēji Eiropas slimnīcās un iepriekšējos gados Latvijā. Tas ir lielāks ne tikai kā valstīs ar zemu AB saņemošo pacientu

īpatsvaru (Skandināvijas valstis, Nīderlande), bet arī kā Kiprā, Turcijā un Itālijā. Vēl lielāks procents pacientu saņem AB tikai publicētos pētījumos, kuri veikti slimnīcā Albānijā (46,9%) un Grieķijā (51,4%). Interesanti, ka LV PPS rezultāti Latvijā rāda, ka lielākais AB saņemošo pacientu skaits ir tieši nelielās reģionālās slimnīcās, nevis lielās daudzprofilu slimnīcās. Aplūkojot tendences slimnīcās, kur pētījums veikts vairākus gadus, lielākais AB saņemošo pacientu īpatsvara pieaugums arī bija novērots reģionālās slimnīcās. Pamatā šie AB tiek neproporcionāli daudz lietoti sadzīvē iegūtas infekcijas ārstēšanai, kas varētu norādīt uz primārās aprūpes nepietiekamību, un pacienti dodas uz slimnīcām, lai ārstētu slimības, ko varētu ārstēt mājas apstākļos vai ģimenes ārsta uzraudzībā. Vienlaicīgi jāatzīmē, ka visās terciārās aprūpes iestādēs ir uzsāktas aktivitātes ar mērķi racionalizēt antibakteriālo līdzekļu lietošanu. Iespējams, ka 2011. gadā pētījums veikts vairākās slimnīcās, tas objektīvāk raksturo situāciju valstī, jo vairāk iekļautas nelielas slimnīcas un ir liels pediatriku pacientu īpatsvars. Prevalences pētījumi bērnu slimnīcās rāda, ka AB saņemošo pacientu īpatsvars ir lielāks nekā citās slimnīcās. Tas arī apstiprina, ka lielais slimnīcās iztērēto AB apjoms izteikts kā DID, ir patiess (56.attēls). (Ansari, 2009; Zarb, 2011b; Valinteliene, 2012; Usluer, 2005; Kritsotakis, 2008; Gikas, 2002, Gerber, 2013)

Klasiski veiktajos VASI prevalences pētījumos pacientu profils un stāvokļa smagums (*case-mix*) ir atzīta problēma, jo ir daudz riska faktoru, kas palielina VASI gadījumu skaitu un ne vienmēr raksturo trūkumus infekciju kontrolē (pacientu stāvokļa smagums, vecums, blakusslimības). Tieši tāpēc, pētnieki, kuri vēlas salīdzināt dažādu slimnīcu rezultātus, vēlas atrast veidu, kā ņemt vērā visus šos rādītājus un aprēķināt paredzamos un novērotos prevalences rādītājus. Tas ir būtiski lielos nacionālos AB PPS un starptautiskos prevalences pētījumos (ECDC PPS). Tomēr, lai risinātu šo trūkumu, PPS metodoloģija nedrīkst kļūt pārāk sarežģīta, lai neciestu datu kvalitāte. Iespējams, ka vienīgais risinājums ir incidences tipa pētījumi. Praktiskie pētījuma veicēji ir slimnīcu personāls. Viņu uzdevums ir raksturot situāciju slimnīcā un izmaiņas laikā. Tikai sekundārs mērķis ir veikt salīdzinājumu ar citām ES dalībvalstīm. Ja pētījuma protokoli kļūst sarežģītāki, rezultātu interpretācija paliek sarežģītāka, bet pētījumā iekļauto slimnīcu skaits var ievērojami samazināties. Analīze liedz arī izmantot protokolu kā audita instrumentu prakses uzlabošanai, un arī skaidrot novērotos rezultātus slimnīcu struktūrvienībās. Standartizācijas nolūkos, ECDC PPS iekļauta virkne informācijas ar mērķi raksturot pacientu stāvokļa smagumu iestādēs. Pacientu stāvokļa smagums raksturots, izmantojot McCabe skalu (nefatāls, daļēji fatāls un fatāls), vākta informācija par ķirurģiskām manipulācijām, dažāda veida katetru lietošanu, intubāciju, pacienta vecumu, nodaļas profilu (un pacienta profilu), utt. Izmantojot šo informāciju, mērķis ir iegūt standartizētu rādītāju gan par VASI prevalenci, gan AB lietošanas prevalenci.

Sākotnējie rezultāti liecina, ka mērķi sasniegt pilnībā nav izdevies. Piemēram, ne visās slimnīcās urīnkatetra esamība raksturo pacienta smagumu. Tas vairāk raksturo pacienta aprūpes paradumus. Arī VASI gadījumā tika lietotas gadījumu definīcijas ar precīziem klīniskiem un laboratoriskiem kritērijiem. Tikai atbilstības gadījumā infekcija tika definēta kā VASI. ECDC veica arī validācijas pētījumu. Rezultāti par četrām valstīm parādīja, ka sensitivitāte (jutība) trijās no četrām valstīm ir zem 80%. Tas liek domāt, ka metodoloģija šobrīd nav piemērota salīdzinājumiem, bet var tikt lietota kā instruments slimnīcu un nacionālām vajadzībām. Nav arī iespējams standartizēt nacionālos ziņošanas paradumus, jo būtiski ir veikt validāciju nacionālā un starptautiskā līmenī. Validācijas pasākumi veicinātu slimnīcas personāla zināšanas par uzraudzību un ļautu reālistiski paskatīties uz rezultātiem. Bet, interpretējot rezultātus, jāatbild uz jautājumu, vai ar pētījumu mēģina noskaidrot diagnostisko praksi vai patieso VASI prevalenci. (Kritsotakis, 2008; Sueten, nav publicēts)

Lielākais ieguvums no prevalences pētījumu rezultātiem ir lietoto AB spektra atspoguļojums Latvijas slimnīcās. Atbilstoši ESAC-Net informācijai par AB patēriņu balstoties uz vairumtirgotāju datiem 2010. gadā, citi β laktāmu grupas AB- cefalosporīni (J01D) ir visplašāk lietotā AB grupa. Līdzīgi rezultāti bija arī 2010. gada prevalences pētījumā (attiecīgi 37,9% un 36,2%). Otra biežāk lietotā grupa ir β laktāmu grupas AB. Tas nozīmē, ka ar prevalences pētījuma metodoloģiju var precīzi raksturot AB izvēli slimnīcās.



56.attēls. Latvijas slimnīcās lietoto AB patēriņa procentuālais sadalījums balstoties uz ESAC-Net rezultātiem (DID) un prevalences pētījuma rezultātiem (nozīmējumu skaits).

Aplūkojot šos rezultātus, jāatceras, ka starp Latvijas slimnīcām vērojamas lielas atšķirības un kopējais patēriņa atspoguļojums gan ESAC-Net, gan kopējais LV PPS rezultātos, maskē patieso situāciju. Piemēram, 2011. gada LV PPS citu β laktāmu grupas AB (J01D) īpatsvars slimnīcās variēja no 9,8-50%, bet β laktāmu grupas AB (J01C) – no 5-

40,9%. Tas norāda uz ļoti atšķirīgu AB lietošanas praksi slimnīcās un vienotu vadlīniju trūkumu. Kopējais lietoto AB grupu sadalījums Latvijas slimnīcās neatbilda tam, kāds novērots ESAC pētījumā Eiropas slimnīcās 2009. gadā un ECDC PPS pilotprojektā, kur tieši penicilīni bija plašāk lietotā AB grupa (35.0%), un salīdzinoši mazāk tika lietoti citi β -laktāmu grupas AB – cefalosporīni (17.1%). Līdzīgi kā Latvijā, trešā biežāk lietotā AB grupa, atbilstoši ATC klasifikācijai, bija „citi” AB (12,6%). Šajā grupās ietilpst tādi plaši lietoti AB kā imidazola derivāti (metronidazols), glikopeptīdi (vankomicīns), un tādi retāk lietoti AB kā linezolidi, kolistīns. (Zarb, 2011b; ESAC, 2009)

Lietotās AB grupas ATC 3. līmenī norāda uz paradumiem, bet var maskēt svarīgas nianses, būtisks ir arī AB sadalījums apakšgrupā. Ietekme uz AMR attīstību, piemēram, dažādiem cefalosporīniem, ir atšķirīga. Cefalosporīni (J01D) bija visplašāk lietotā AB grupa Latvijas slimnīcās visos pētījuma gados, bet, laika gaitā pirmās paaudzes cefalosporīnus pilnībā nomainījuši trešās paaudzes cefalosporīni, kuru potenciāls selekcionēt rezistentas baktērijas ir ievērojami augstāks. Cefazolīns bija biežāk lietotais AB līdz 2007. gadam, jo to plaši izmantoja ķirurģiskai profilaksei. 2007. un 2011. gadā biežāk lietotais AB bija ceftriaksons, bieži lietots monoterapijā sadzīvē iegūtu pneimoniju ārstēšanai, kas varētu būt kā alternatīva smagas pneimonijas ārstēšanai, iespējams, kombinācijā ar makrolīdu grupas AB. Salīdzinoši lielāks trešās paaudzes cefalosporīnu īpatsvars kopējā AB spektrā zināmā mērā atspoguļojas arī pieejamajos EARSS-Net rezistences rezultātos. Piemēram, *K.pneumoniae* rezistence pret šiem AB ir viena no lielākajām ES (2010. gadā – 54,7% no 64 paraugiem). (ESAC, 2009; ECDC & EARS-Net, 2011) 2006. gadā testēts neliels paraugu skaits, bet novērotā rezistence bija tikai 35,7%. Arī *E.coli* rezistence pret trešās paaudzes cefalosporīniem ir salīdzinoši liela (12,2%). Tas nozīmē, ka pietiekami daudz pierādījumu, lai būtu jāierobežo cefalosporīnu patēriņš Latvijas slimnīcās.

Otra biežāk lietotā AB grupa bija penicilīni (J01C). Plaši tiek lietots ampicilīns, bet arvien palielinās penicilīna kombināciju lietošana (amoksicilīns un ampicilīns ar enzīmu inhibitoriem). Ļoti reti tika lietots amoksicilīns, kas ir plaša spektra lēts AB, ar lielisku uzsūkšanos zarnu traktā, un praktiski visās starptautiskās vadlīnijās minēts kā viens no izvēles preparātiem sadzīvē iegūtu pneimoniju ārstēšanai. Nozīmīgu vietu kopējā AB spektrā ieņēma fluorhinoloni, kas ir plaša spektra AB un Latvijā tiek lietoti arvien vairāk. Līdzīgi kā pieaugošā trešās paaudzes cefalosporīnu lietošana, arī fluorhinolonu nozīmēšana ievērojami palielina rezistences selekcijas spiedienu, paaugstinot multirezistentu infekcijas risku. 2011. gada rezultāti rāda, ka 13% pacientu ar sabiedrībā iegūtu pneimoniju bija nozīmēts ciprofloksacīns (viens vai kombinācijā), kas būtu pieļaujama prakse tikai ļoti smagu pneimoniju ārstēšanai kombinācijā ar beta laktāmu AB. Latvijā pētījumu laikā nebija pieejami

fluorhinolonu grupas AB (levofloksacīns, moksifloksacīns), kam ir laba aktivitāte pret *S.pneumoniae* un kurus varētu lietot monoterapijā atšķirībā no ciprofloksacīna. Pēc ERAS-Net datiem *E.coli* rezistence nav liela (14,4%), jo dažās ES dalībvalstīs rezistenti ir vairāk nekā 30 %. Bet ir pietiekami daudz pierādījumu par to, ka pieaugošs patēriņš virza šīs rezistences attīstību un vairāk kā 50% no *K.pneumoniae* izolātiem ir rezistenti pret šo AB un novērojams rezistences pieaugums. (Ansari, 2009; Dimiņa, 2009; ECDC & EARS-Net, 2011)

Kopumā liels šaura spektra AB lietošanas īpatsvars var liecināt par labāku AB lietošanas praksi nekā plaša spektra AB lietošana. Kopējās tendences rāda, ka slimnīcās ar augstu AB patēriņu arvien plašāk tiek lietoti plaša spektra AB. Iepriekš publicētie pētījumi pierāda, ka noteiktu plašā spektra AB lietošana ir saistīta gan ar pieaugošu MRSA, ESBL pozitīvu gram-negatīvu baktēriju un *Cl difficile* izplatību, kā arī veicina *S. pneumoniae* un citu mikroorganismu rezistenci. Tāpēc viens no indikatoriem var būt noteiktu, slimnīcai specifisku AB (HSA⁵) īpatsvara un tendenču analīze. LV PPS rāda pieaugošu šādu AB lietošanas tendenci, kas ir galvenokārt uz trešās paaudzes cefalosporīnu lietošanas pieauguma rēķina. LV PPS novērotais HSA lietošanas īpatsvars ir lielāks nekā citās Eiropas valstīs (analizējot AB patēriņu). Vidēji ES tas veido 10%, bet Latvijā tas ir pieaudzis no 21,4% 2003. gadā līdz 27,6% 2007. gadā. Jāatzīmē, ka karbapenēmu patēriņš Latvijas slimnīcās pieaug, bet vēl joprojām ir salīdzinoši mazs. Tas atspoguļojas arī ERASS–Net rezistences rādītājos. (Zarb, 2011b; Dimiņa, 2009; Vander Stichele, 2006; Gould & van der Meer, 2011; ECDC & EARS-Net, 2011)

Līdzīgs pētījumu dizains tiek izmantots, lai izvērtētu terapijas atbilstību. Šāda pieeja Norvēģijas slimnīcā izmantota jau no 1996.-1999. gadam 12 atkārtotos pētījumos. Šajā slimnīcā atbilstoša terapija tika lietota 95% gadījumu, un tas ir labs rādītājs. 2001. gadā līdzīgs pētījums veikts arī Turcijā un novērotā atbilstība bija tikai 64,2%. Galvenokārt neatbilstoši tika lietoti AB, kuru izrakstīšana nebija jāsaskaņo ar infektologu, un visbiežākā neatbilstība bija nevajadzīga AB nozīmēšana. Savukārt Horvātijā 2003. gadā veikts pētījums iekļaujot tikai terapeitiska profila nodaļas, 29% tika ārstēti nevajadzīgi. Izmantojot līdzīgu pieeju, 2003. gadā tika veikts pētījums piecās Skotijas slimnīcās, un par neatbilstošiem atzīti 20% nozīmējumu (11,5% - 29,3 dažādās slimnīcās). Interesanti, ka slimnīcās ar lielāku AB saņemošo pacientu īpatsvaru, biežāk AB nozīmēti nepareizi vai nepamatoti. Rezultāti parāda arī to, ka lielas variācijas pastāvēja jau vairāk kā pirms 10 gadiem. 2008.-2009. gadā vairākās Nīderlandes slimnīcās atkārtoti tiek veikti prevalences tipa pētījumi, lai noskaidrotu ne tikai lietotos antibakteriālos līdzekļus un indikācijas, bet arī izvērtētu terapijas atbilstību,

⁵ HSA – hospital specific antibiotics

izmantojot standartizētu metodi. Atbilstoši metodoloģijai, visi nozīmējumi tika klasificēti kā: pareizs lēmums, nepareizs lēmums, nepareiza AB izvēle, nepietiek informācijas. Atbilstība tika izvērtēta ņemot par pamatu slimnīcu lokālās vadlīnijas, kuras izstrādātas balstoties uz nacionālajām vadlīnijām. 2008.-2009. gada pētījumos 72,6% nozīmējumu tika klasificēti kā pilnīgi atbilstoši, bet 9,6% bija nesakrītība ar vadlīnijām. Veicot sīkāku analīzi, pētnieki konstatēja, ka visbiežāk neatbilstība novērota, ja AB ir fluorhinolons, bet visretāk, ja nozīmēti pret β laktamāzēm jutīgi penicilīni. Latvijā veiktajos pētījumos neatbilstoša terapija netika izvērtēta, bet bieži AB tika lietoti bez skaidra nolūka – vidēji 13,3%, kas netieši norāda uz neatbilstību. Aplūkojot bez skaidra nolūka lietoto spektru, iezīmējas, ka 2003. gadā tie bija salīdzinoši šaura spektra AB (cefazolīns, ampicilīns, amoksicilīns), bet 2010. gadā bez skaidra iemesla visbiežāk lietots amoksicilīns/klavulānskābe, ceftriaksons un ciprofloksacīns. Tas netieši norāda uz piesardzības zudumu izvēloties lietot plaša spektra AB. (Willemsen, 2010; Berild, 2002; Vlahovic-Palčevski, 2005; Seaton, 2007)

Ne tikai AB izvēle, bet arī ievades veids nosaka terapijas efektivitāti. Iekšķīgā AB lietošana tiek uzskatīta par piemērotu ne tikai ambulatorai infekciju ārstēšanai, bet arī hospitalizētiem pacientiem. Tāpēc jāveicina savlaicīga intravenozās terapijas nomaiņa uz perorālu. Diemžēl Latvijā salīdzinoši mazs pacientu skaits AB saņēma iekšķīgi, kas varētu nozīmēt, ka bieži šī pāreja nenotiek. Diemžēl novērojama pat negatīva tendence. 2003. gadā *per os* AB saņēma 21,8%, bet 2011. gadā tikai 16,5%. Salīdzinoši ESAC pētījumos 40% no AB nozīmētas *per os*, bet terapeitiska profila nodaļās pat puse pacientu saņēma AB perorāli. ECDC PPS 28,9% AB bija nozīmēti *per os*. Ir slimnīcas, kurās ir pat vēl labāki rezultāti, piemēram, Šveicē, Cīrihes universitātes slimnīcā, tikai 40% AB ievadītas parenterāli, bet piecās Skotijas slimnīcās 35,3% (28,6-42,5%) un vidēji pāreja no uz *per os* terapiju notiek 3,5 dienas pēc terapijas uzsākšanas. Šie rezultāti liecina par veiksmīgām APP aktivitātēm. Tam ir vairākas praktiskas priekšrocības, jo tā var ne tikai samazināt ārstēšanas izmaksas un māsu darba apjomu, bet arī samazināt infekciju un blakņu iestāšanās risku. Samazinās arī risks saistībā ar injekciju drošumu, t.sk. lietoto šļirci savākšanu. Interesanti, ka Latvijas slimnīcās ir gadījumi, kad AB ievadīti intramuskulāri, lai gan šādai ievadei nav nekāda pamatojuma. Šī prakse kopš 2003. gada ir ievērojami samazinājusies no 7,5% līdz 1,1%. (Zarb, 2011b; Cusini, 2010; Seaton, 2007; Sueten, nav publicēts).

Pētījumā konstatēts, ka 22-36,5% pacientu (dažādos pētījuma gados) saņēma AB kādas infekcijas slimības ārstēšanai. Latvijā parasti ar infekciju slimībām saprot tieši lipīgās sadzīvē iegūtās infekcijas, kuras ārstē specializētos stacionāros. Pārējās infekciju slimības tiek piedēvētas citām medicīnas nozarēm. Pētījuma rezultāti norāda, ka no šīs nosacītās infekciju slimību sadales dažādās medicīnas nozarēs, iespējams, būtu lietderīgi atteikties. Daļa no šīm

infekcijām bija iegūtas ārstniecības iestādē. Tiek uzskatīts, ka dažādās slimnīcās 4-10% pacientu pievienojas kāda VASI. Visbiežāk tās bija apakšējo elpceļu infekcijas un ķirurģiskas brūces infekcijas. Diemžēl, izmantojot ECDC piedāvāto metodoloģiju 2011. gadā, visas no tām nebija iespējams klasificēt kā VASI, jo ne vienmēr bija pieejami atbilstoši mikrobioloģiski, rentgenoloģiski vai citi diagnostiski izmeklējumi. Tāpēc arī Latvijā novērotā VASI prevalence ievērojami atšķiras no sagaidāmās, ja pacienta smagumu raksturojošie faktori ir katetru lietošana un *McCabe* skala. Klasificējot informāciju, par pamatu izmantojot AB terapijas indikāciju, slimnīcā iegūtu infekciju prevalence 2011. gadā bija 3,6% un tas būtiski neatšķīrās no novērotā iepriekšējos pētījuma gados, bet ir mazāk nekā novērots vidēji ECDC PPS (6,1%). Būtisks AB lietošanas kvalitātes indikators ir AB lietošana ķirurģiskai profilaksei. Īstajā laikā (2h pirms incīzijas) nozīmēta ķirurģiskās profilakses efektivitāte ir pierādīta. Pirmkārt, tā ir jānozīmē situācijās, kad pastāv augsts infekcijas risks vai blakus faktori, kas to var veicināt (piemēram, implantu ievietošana, kardioķirurģija). Ķirurģiskas profilakses efektivitāte un piemērotākie medikamenti ir plaši pētīti, un pētījumu kopsavilkumi ir pieejami vadlīnijās. Otrkārt, jēdziens „ķirurģiskā profilakse” attiecas tikai uz AB nozīmēšanu pirms operācijas. LV PPS dažādos gados 9,4-13,2% AB tika lietoti ķirurģiskai profilaksei. ECDC PPS pētījumā ES slimnīcās, 19% AB nozīmēti ķirurģiskai profilaksei. Ieteicamā profilakse ir viena deva, izņemot īpašus gadījumus. Atkārtotu devu rekomendē ievadīt ļoti ilgu operāciju gadījumā, piemēram, kardioķirurģiska operācija (>4h) un lielu asins zudumu gadījumos. Tomēr tie ir izņēmuma gadījumi. Neskatoties uz virkni vadlīnijām un zinātniskiem pierādījumiem, AB ķirurģiskai profilaksei pārāk bieži lietoti vairāk kā vienu dienu un rada nevajadzīgu AB slogu slimnīcās. ESAC pētījumos tie ir vairāk nekā 50%, Latvijā – 55,3%, bet ECDC PPS 57%. Līdzīgi rezultāti novēroti arī citos pētījumos. Piemēram, nozokomiālo infekciju prevalences pētījumā slimnīcās Kiprā un Krētā noskaidrots, ka ķirurģiskās profilakses mediāna ir piecas dienas un starp slimnīcām variē no 2-16 dienām, bet citā pētījumā Grieķijas slimnīcās – 3 dienas, bet kopumā 25,8% no pacientiem saņēma AB ķirurģiskai profilaksei vairāk kā 5 dienas. Lai labāk raksturotu AB lietošanu ķirurģiskai profilaksei, Latvijā nepieciešami papildus pētījumi. Latvijā biežāk lietotais AB ķirurģiskai profilaksei ir cefazolīns. Tas ir atbilstoši starptautiskām vadlīnijām, jo tas iedarbojas uz streptokokiem un stafilokokiem (izņemot MRSA). Tomēr 2011. gadā vairāk tiek nozīmēts arī cefuroksīms un ceftriaksons. Tieši cefuroksīms un ceftriaksons bieži tiek lietots vairāk kā vienu dienu, lai gan tie ir AB ar garu izvades laiku. (Zarb, 2011b; Kritsotakis, 2008; Sueten, nav publicēts; Anderson & Sefton, 2012; NHS, 2008)

Jāpiekrīt, ka AB patēriņa prevalences pētījumiem (līdz 2010. gadam) ir noteikti trūkumi. Latvijā novērotā VASI prevalences pētījumos ir zemāka nekā citās valstīs. Tam var

būt dažādi iemesli – pacientu profils, hospitalizācijas iemesls, veselības aprūpes sistēma, bet, kā jau iepriekš aprakstīts, objektīvie rādītāji Latvijā un citās ES dalībvalstīs būtiski neatšķiras. Jāuzsver arī tas, ka pētījumos tika iekļauti tikai pacienti, kuri saņēma AB, bet pastāv iespēja, ka pacientam bez AB ir VASI. Tādējādi jutība ir zemāka nekā pētījumos, kuros tiek iekļauti visi pacienti. Pētījumā netiek izmantotas arī striktas VASI gadījuma definīcijas, bet lēmums tiek pieņemts, balstoties uz ārstējošā ārsta sniegto informāciju pētniekam. Lai gan visi pētnieki saņēma instrukcijas par pētījuma veikšanu, pētnieka subjektīvā viedokļa ietekmi nevar izslēgt. Interesanti, ka ECDC PPS pētījumā tika iekļauti visi pacienti un tas ietekmēja VASI prevalenci atbilstoši definīcijām, bet neietekmēja prevalenci, kura tiek aprēķināta, balstoties uz AB indikāciju. ECDC PPS Latvijā bija pirmais mēģinājums prevalences pētījumos piemērot striktas definīcijas. Iezīmējās ne tikai nepietiekama pacientu izmeklēšana, bet arī pētnieku nespēja ievērot precīzu pētījuma protokolu. Turpmākos pētījumos būtu jāpievērš pastiprināta uzmanība pētnieku apmācībai un trenēšanai par protokola lietošanu, lai samazinātu subjektīvu interpretāciju un uzlabotu salīdzināšanas iespējas. Tas būtu nepieciešams pirms jebkuras uzraudzības sistēmas ieviešanas, jo Latvijā medicīnas darbinieki nav pieraduši veikt uzraudzību. Jāievieš arī validācijas sistēma, lai dati būtu labāk salīdzināmi un interpretējami. (Gikas, 2002; Willemsen, 2007; Vlahović-Palcevski, 2007; Sueten, nav publicēts)

Salīdzinot PPS rezultātus un no aptiekas izrakstīto AB patēriņu PSKUS, jāsecina, ka prevalences pētījumu rezultātus var izmantot, lai raksturotu lietoto AB spektru un noteiktas patēriņa tendences, bet rezultātus nedrīkst izmantot, lai raksturotu kopējo lietoto AB apjomu. (41. attēls, 42.attēls). Viens no nesakrītību iemesliem varētu būt lietotās AB devas slimnīcā, kuras var nesakrist ar aprēķinos izmantojamām DDD. Piemēram, PSKUS rekomendētā amoksiciklīna/klavulānskābes deva sakrīt ar PVO rekomendēto DDD, bet ampililīns un amoksicilīns tiek rekomendēti lielākās devās. Tādējādi amoksiklāva/klavulānskābes patēriņš izteikts DDD atspoguļo arī nozīmējumu skaitu, bet ampililīnu, amoksicilīns – nē. Šādās situācijā. PPS labāk raksturo AB lietošanas praksi slimnīcā, bet neļauj spriest par kopējo AB slogu. (PSKUS, 2009)

Prevalences pētījumi ir pārbaudīts, salīdzinoši vienkāršs paņēmieni AB lietošanas izvērtēšanai slimnīcās un var palīdzēt identificēt galvenās problēmas, kā arī izstrādāt pasākumu plānu patēriņa samazināšanai. Skaidri iezīmējas augsta riska AB patēriņa pieaugums. Rezultāti parāda, ka rezistences selekcijas spiedienu nozīmīgākā komponente ir lietoto AB spektrs. Kā prioritātei jābūt saprātīgai antibakteriālās terapijas izvēlei, nevis lietošanas samazināšanai, un infekciju kontrolei ar mērķi samazināt rezistentu mikroorganismu transmisiju. Slimnīcās, kurās veikts pētījums, nepieciešams veikt lokālo datu

analīzi un interpretāciju. Iespējams, ka rezultātu apspriešana ar AB izrakstītājiem, var kalpot kā intervence. Kopš 2003. gada ir iegūts pietiekami daudz pierādījumu par neracionāliem medikamentu lietošanas paradumiem un vienotu vadlīniju nepieciešamību Latvijas slimnīcās. Šo pašu metodoloģiju būtu lietderīgi izmantot tikai pēc mērķtiecīgu pasākumu ieviešanas racionālas AB lietošanas veicināšanai.

6.3. AB lietošanas paradumi un AMR izplatība PSKUS

AB patēriņa analīze slimnīcās, izmantojot ATC klasifikācijas sistēmu un PVO izstrādātās DDD, ir starptautiski pieņemta metode, kuras mērķis ir raksturot AB lietošanu. Epidemioloģiskie pētījumi, matemātiski modeļi un *in vitro* pētījumi norāda uz AB patēriņa variāciju korelāciju ar noteiktiem AMR rādītājiem. Nepārtraukta AB patēriņa uzraudzība var palīdzēt savlaicīgi identificēt nelabvēlīgas tendences un var būt tikpat nozīmīga kā AMR uzraudzība. Tas var palīdzēt plānot profilakses pasākumus. Lai labāk izprastu lokālas slimnīcas AB patēriņu, uzraudzību vēlams organizēt, izmantojot starptautiski atzītu metodoloģiju, un salīdzinājumus veikt tikai ar līdzīgām ārstniecības iestādēm vai nodaļām, jo aprūpes līmenis un veids var ietekmēt rezultātu. Standartizēts veids, kā salīdzināt slimnīcas, vēl tiek meklēts. Viens no variantiem slimnīcu salīdzināšanai ir gadījumu indekss (*case mix indeks – CMI*), tomēr arī šim indeksam ir noteikti trūkumi. (Plus-Suard, 2011; Kuster, 2008)

Lai raksturotu AB patēriņa un rezistences saistību, tiek lietot jēdziens- antimikrobās rezistences selekcijas spiediens. Tas atkarīgs no vairākiem faktoriem. Pirmkārt, no cilvēku skaita noteiktā teritorijā, kuri saņem AB, otrkārt no saņemto AB veida un treškārt no kopējā patērēto AB daudzuma (masa) noteiktā ģeogrāfiskā teritorijā noteiktā laikā. Jebkuru stacionāru ārstniecības iestādi mēs varam uzskatīt par augsta riska vietu attiecībā uz rezistences attīstību, un šī spiediena dažādus aspektus var raksturot izmantojot DDD (kopējais AB apjoms), DDD uz uzņemtajiem pacientiem un DDD uz gultdienām (raksturo terapijas ilgumu un pacientu skaitu). Īpaši būtiski atspoguļot visus rezultātus ir tad, ja notiek būtiskas izmaiņas (gultdienu vai uzņemto pacientu skaitā). Savukārt, lai raksturotu AB saņemošo skaitu un AB lietošanas indikāciju, var veikt punkta prevalences pētījumus. (Schulz, 2012)

Visas šīs metodes izmantotas, lai raksturotu AB lietošanas paradumus PSKUS. No 1997. gada līdz 2010. gadam novērots nemainīgs kopējais patēriņš izteikts kā DDD. Tomēr ir ievērojami samazinājies hospitalizācijas ilgums un paliekot nemainīgam uzņemto pacientu skaitam, izmantoto gultdienu skaits ir statistiski ticami samazinājies. Izmantoto gultdienu skaits kopš 1997. gada samazinājies par 55,1%. Piemēram, 2005. gadā tās vidēji bija 7,75 dienas, bet 2010. gadā – 5,91 dienas, bet uzņemto pacientu skaitā nav novērojamas statistiski

ticamas izmaiņas. Būtisks gultdienu samazinājums 2009. gadā saistīts ar finansējuma izmaiņām un ierobežojumiem attiecībā gan uz hospitalizācijas ilgumu, gan uzņemto pacientu skaitu. 2009. gada vasaras periodā bija ierobežota plānveida pacientu uzņemšana, bet arvien vairāk bija akūti hospitalizēti pacienti no reģionālajām slimnīcām un, citkārt Rīgas 1. slimnīcā hospitalizēti pacienti. Jāatzīmē, ka šajā laikā darbu uzsāka arī vairāku struktūrvienību dienas stacionāri, piemēram, 2009. gada septembrī izveidots pulmonoloģijas dienas stacionārs. Šādas administratīvās izmaiņas var liegt izdarīt objektīvus secinājumus. Jāatzīmē, ka, tāpat kā Latvijas slimnīcās kopumā un PSKUS, 2009. gadā AB patēriņa kritums vērojams lielākajā daļā ES dalībvalstu (gan ambulators, gan stacionārs patēriņš). (Filius, 2005; ECDC & ESAC-Net, 2012)

Slimnīcas patēriņš izteikts kā DDD uz 100 GD ir PVO rekomendētais rādītājs un pieaugums tiek uzskatīts kā bīstama zīme saistībā ar AMR attīstību, tomēr, tas tā var nebūt, ja vērojamas uzņemto pacientu skaita un hospitalizācijas ilguma būtiskas izmaiņas. Gultdienu skaita un hospitalizācijas ilguma samazinājuma tendences novērotas dažādās ES slimnīcās, tāpēc, analizējot tendences, jāvērtē gan kopējā patēriņa izmaiņas, gan abu indikatoru izmaiņas. (Houg, 2011; Kuster, 2008; Filius, 2005; Ansari, 2010)

PSKUS novērotais AB patēriņš, izteikts DDD un DDD/100 ADM pacientiem, ir palicis nemainīgs, bet statistiski ticami pieaudzis patēriņš DDD/100 GD (17.attēls). Tas norāda, ka starptautiski atzītais AB patēriņa indikators (DDD/100 GD) ne vienmēr korelē ar DDD/100 ADM un, iespējams, neatspoguļo antimikrobās rezistences selekcijas risku. DDD/100 GD var pieaugt šādās situācijās:

- ja vairāk pacientiem tiek nozīmētas AB;
- nozīmētas lielākas AB devas;
- nozīmētas AB ilgāku laiku no kopējā hospitalizācijas ilguma;
- vai arī palielināta ārstēšanas intensitāte (pacients īsu laiku, bet intensīvi saņem AB terapiju un pēc tam tiek izrakstīts).

Tā kā DDD/100 ADM nav mainījies, tad pacientu kopējais skaits, kuri saņem AB nav ievērojami mainījies. Prevalences pētījuma rezultāti, norāda, ka kopš 2007. gada pacientu īpatsvars, kuri saņem AB ir palielinājies no 26,1% līdz 33,1%. Tomēr, tā kā ir samazinājies hospitalizācijas ilgums, tas nerada pretrunas. Iespējams, ka agrāk pacients kādas dienas gulēja bez AB, bet samazinoties hospitalizācijas ilgumam, šādu pacientu īpatsvars kļūst mazāks. Tā vietā tiek hospitalizēts jauns pacients. Rezultātā prevalences pētījums atspoguļo pacientu īpatsvaru ar AB (kurš palielinās), bet tas nenozīmē, ka kopējais cilvēku skaits, kuri saņēmuši AB, ir palielinājies. Izmantojot pētījuma rezultātus, var secināt, ka AB daudzums uz katru (uzņemto) pacientu nav pieaudzis un viņi slimnīcā uzturas īsāku laiku. To var skaidrot ar

terapijas intensificēšanu katrai pacienta dienai un tam pat var būt pozitīva ietekme – īsa, racionāla terapija (18.attēls, 37.attēls). (Filius, 2005)

Līdz ar to jāsecina, ka AB patēriņš uz gultdienām var tikt lietots kā indikators tikai pie nemainīgiem stacionārās palīdzības rādītājiem. Slimnīcā 2010. gadā novērotais patēriņš ir 74,5 DDD/100 GD un 409,1 DDD/100 ADM (2011. gadā attiecīgi 73,6 un 426,1). Jāatzīmē, ka amoksicilīna/klavulānskābes lielais patēriņš iespaido šo rezultātu, jo DDD ir mazāka nekā PSKUS rekomendētā dienas deva. (de With, 2009)

Laika posmā no 2000.- 2006. gadam ESAC projekta ietvaros veikts pētījums par AB patēriņu 18 dažādu valstu slimnīcās. Vidējais ikmēneša patēriņš iekļautajās slimnīcās bija 83,7 DDD/100 GD un 505 DDD/100 ADM un tas ir vairāk nekā novērots PSKUS (vidēji tajā periodā 49,8 DDD/100 GD un 399,8 DDD/100 ADM). Analizējot tendences dažādās slimnīcās, abiem rādītājiem novērotas pat pretējas virziena tendences, tāpēc ieteikts lietot abus rādītājus, lai raksturotu tendences. Tā kā abi rādītāji PSKUS atšķiras no vidēji novērotā pētījumā, droši var teikt, ka patēriņš ir mazāks. Tomēr zināms, ka starp dažādu Eiropas valstu slimnīcām ir būtiskas atšķirības. Starp slimnīcu ar lielu un mazu patēriņu novērotā atšķirība pētījumā ir 21,3 DDD/100 GD. (Ansari, 2010)

Salīdzinājums ar citām iestādēm ir iespējams tikai tad, ja vidējais hospitalizācijas ilgums un nodaļu profils slimnīcās ir līdzīgs. Piemēram, Cīrihes universitātes slimnīcā (CUS) ar 800 gultām un multidisciplināru profilu, 2006. gadā patēriņš ir attiecīgi 69,15 DDD/100 GD un 300,34 DDD/100 ADM. Vidējais hospitalizācijas ilgums Šveices slimnīcā bija 7,13 dienas. No šī novērojuma var secināt, ka PSKUS salīdzinājumā ar CUS, AB lietošana uz 1 pacienta dienu ir intensīvāka un arī DDD/100 ADM ir lielāks rādītājs. Tā kā DDD uz vienu uzņemto pacientu ir lielāka, tad arī kopējais AB saņemošo pacientu īpatsvars ir lielāks. Interesanti, ka šajā pašā slimnīcā 2008. gadā veikts arī prevalences pētījums, kurā uzrādītais AB saņemošo pacientu īpatsvars ir 44,4%, bet PSKUS veiktajā pētījumā AB saņemošo pacientu īpatsvars variē tikai no 23,4 – 35,0%. Šo atšķirību var skaidrot ar prevalences pētījumu trūkumu- nespēju identificēt īsas terapijas epizodes. Otrs iemesls var būt lielāku devu izvēle PSKUS. (Cusini, 2010; Kuster, 2008)

Slimnīcā novērotas sezonālas patēriņa izmaiņas. Svārstības novēro gan aplūkojot kopējo patēriņu, gan izteiktu uz gultdienām. Tāpēc to nevar skaidrot ar pacienta skaita samazināšanos vasaras mēnešos. Salīdzinoši lielākais patēriņš ir decembra mēnesī, bet mazāks vasaras mēnešos. Aplūkojot ciprofloksacīna patēriņu, ir arī novērota sezonālitate. Raksturojot ambulatoro patēriņu, tas bieži tiek lietots kā indikators neracionālai AB terapijai. Fluorhinoloni netiek rekomendēti AB apakšējo elpceļu infekciju ārstēšanai ambulatorajā praksē, jo, neskatoties uz plašo iedarbību uz gram-negatīvām baktērijām, efektivitāte pret

gram-pozitīvām baktērijām ir ierobežota. ESAC pētījumu rezultāti rāda, ka Latvijā, līdztekus Slovākijai, Polijai un Ungārijai, ir ievērojami augstāks patēriņš ziemā. Šāda nesaprātīga lietošana var veicināt rezistences attīstību gan gram-negatīvām baktērijām, gan pneimokokiem. Lai gan slimnīcas apstākļos tas netiek lietots kā kvalitātes indikators, tas netieši norāda uz neracionālas terapijas iespēju. (Adriaenssens, 2011)

Arī profilu sadalījums var ietekmēt pētījumu rezultātus. Intensīvās terapijas nodaļās AB patēriņš var būt pat trīs reizes lielāks nekā cita profila nodaļās (neatkarīgi no rādītāja). Tāpēc, ja ir nepieciešams precīzāk raksturot AB patēriņu, tas jāanalizē arī noteiktu struktūrvienību līmenī. PSKUS vairāk kā 50% no visām DDD izlietotas ķirurģiska profila nodaļās - 74,4 DDD/100 GD (2010), bet reanimācijas nodaļās - 180,8 DDD/100 GD. Rezultāts ķirurģiska profila nodaļās ir ļoti līdzīgs Šveices slimnīcas novērotajam, bet Slimnīcas reanimācijas nodaļās patēriņš ir lielāks. Lielais AB patēriņš ķirurģiska profila nodaļās var būt saistīts ar pagarinātas ķirurģiskas profilakses nozīmēšanu PSKUS (>80% gadījumos>1 diena (2009. gads). Plašā cefalosporīnu lietošana to apstiprina. Lai gan pieaug ceftriaksona lietošana ķirurģiskai profilaksei, vēl joprojām plaši tiek lietots cefazolīns. Lielais iztērētais AB apjoms ķirurģiska profila nodaļās rāda, ka pat nelielas izmaiņas AB lietošanas praksē var sniegt labus rezultātus un pozitīvi ietekmēt AMR attīstības risku. 2011. gadā novēroti ievērojami labāki rezultāti. (Kuster, 2008)

Lai labāk izprastu AB lietošanas praksi iestādē, ar kopējo un nodaļu specifisko rezultātu salīdzināšanu nav iespējams raksturot patēriņu. Būtisks ir arī lietoto AB spektrs. Gan LV PPS rezultātu analīzē, gan Slimnīcas patēriņa analīzē var novērot vienādas būtiskākās tendences lietoto AB spektra izmaiņās. Lai identificētu šādas tendences, LV PPS prasa pārāk lielus resursus un pētījuma dizaina specifika vienmēr ļauj apšaubīt rezultātus, jo pastāv iespēja, ka prevalences pētījuma laiks bijis atšķirīgs no ikdienas. Pētījumi parasti netiek veikti pārāk bieži, bet tendenču novērošanai nepieciešams ilgs laika periods. PSKUS veiktajā pētījumā iegūtie rezultāti rāda, ka, neskatoties uz trūkumiem, prevalences pētījumi precīzi atspoguļo izmaiņa PSKUS. Tāpēc arī ilggadējā pieredze, veicot nacionālus LV PPS, domājams, precīzi atspoguļo patiesās lietoto AB spektra izmaiņas Latvijas slimnīcās – pāreju uz plaša spektra AB lietošanu.

Precīzāk izvērtēt AB spektra izmaiņas var, izmantojot aptiekas patēriņa informāciju. Noteiktu AB grupu pieaugumu vai samazinājumu var uzskatīt par būtisku tikai tad, ja palielinājies gan kopējais patēriņš DDD, gan patēriņš, kas izteikts uz gultdienām. Lai labāk izvērtētu variācijas, ieteicams izvēlēties ceturkšņa vai ikmēneša rezultātus. To apstiprina arī ARAB patēriņa vērtējums, jo agregēta informācija var slēpt būtiskas ikmēneša variācijas. Lai gan slimnīcā turpina palielināties ARAB patēriņš, tā pieauguma straujums ir samazinājies.

Tas liek domāt, ka gan ekonomiskie apstākļi, gan APP pasākumi ir devuši savu rezultātu (32.). Jāatzīmē, ka LV PPS novērotie rezultāti rāda, ka citi β laktāmu grupas (J01D) AB ir visplašāk lietotā AB grupa Latvijas slimnīcās. Galvenais iemesls ir trešās paaudzes cefalosporīnu lietošana. Tomēr PSKUS biežāk lietotā AB grupa ir β laktāmu grupas AB, penicilīni (J01C). To galvenokārt ietekmē amoksicilīna/klavulānskābes lietošana. Interesanti, ka atšķirībā no daudzām citām Latvijas slimnīcām, novērotie rezultāti sakrīt ar ESAC prevalences pētījuma rezultātiem. 2009. gadā veiktajā pētījumā tieši penicilīna kombinācijas bija plašāk lietotā grupa, tām sekoja fluorhinoloni un trešās paaudzes cefalosporīni. Līdzīgs lietoto AB sadalījums novērots arī citās valstīs – Šveicē, Nīderlandē, Francijā. Amoksicilīna/klavulānskābes lietošana atbilst arī PSKUS vadlīnijām. Aplūkojot aptiekas patēriņa informāciju, jāatzīmē, ka WHO noteiktā DDD ir 3 grami, bet parasti lietotā deva PSKUS ir 4 grami. Tādējādi var teikt, ka, izmantojot DDD, šīs AB loma tiek nedaudz pārspīlēta. (ESAC, 2009; Willemsen, 2010; Bevilacqua, 2011; Plus-Suard, 2011)

Biežākās AB lietošanas kļūdas ir nepareiza empīriskas terapijas izvēle, terapijas efekta neizvērtēšana un pagarināta AB lietošana ķirurģiskai profilaksei. (Seaton, 2007) PSKUS veiktajos pētījumos tieši izvērtēta šī atbilstība netika, bet vairāki rādītāji var tikt izmantoti, lai labāk izprastu terapijas atbilstību. Lai gan empīriskā terapija netika izvērtēta, zināmi biežāk lietotie AB pneimoniju ārstēšanai. Par pozitīvu rezultātu var uzskatīt plašu amoksicilīna/klavulānskābes lietošanu pneimoniju ārstēšanai. Tas sakrīt ar PSKUS vadlīniju ieteikumiem. Atšķirībā no citām Latvijas slimnīcām, balstoties uz LV PPS rezultātiem, PSKUS retāk tiek lietots ceftriaksons. (15.attēls) (PSKUS, 2009) Aplūkojot PSKUS mikrobioloģijas laboratorijā izdalītos elpceļu paraugus, 21,6% izdalīta *K.pneumoniae* un jutība pret amoksicilīnu/klavulānskābi bija tikai 21%. Tomēr, tā kā analizēti mikrobioloģiskie rezultāti, nevis infekciju gadījumi, tad nevar apgalvot, ka tas nav piemērots AB. Pirms vadlīniju precizēšanas, nepieciešami papildus pētījumi.

Tā kā prevalences pētījums ir situācijas šķērsriezuma raksturojums, terapijas izvērtēšana pēc noteikta laika netika veikta. Tomēr viens no indikatoriem, kad nenotiek terapijas izvērtēšana, ir lielais to AB skaits, kuri ir ievadīti intravenozi. Tas nozīmē, ka terapija 3-4 dienas pēc terapijas uzsākšanas netiek izvērtēta un nenotiek pāreja uz perorālu terapiju. Viens no APP uzdevumiem slimnīcās ir veicināt intravenozas AB ievades nomaiņu pret perorālu medikamentu ievadi. PSKUS tam līdz šim nav pievērstā liela uzmanība. Tomēr LV PPS novērotais liecina, ka PSKUS (89,5%, 2010.gads) biežāk kā citās Latvijas slimnīcās (82,4%, 2011.gads) AB ievadītas parenterāli. Tas arī ir ievērojami vairāk, kā novērots citās ES slimnīcās. Tas nozīmē, ka kampaņas, ar mērķi veicināt šo pāreju, varētu sniegt labu rezultātu. Pagarinātas profilakses problēma aprakstīta iepriekš. (ESAC, 2009; Mertz, 2009)

Viens no DDD lietošanas trūkumiem ir tas, ka ar DDD aprakstītais patēriņš nepietiekami atspoguļo AB patēriņu pacientiem, kuri saņem samazinātu devu, jo ir pavājināta nieru funkcija. Arī tad, ja slimnīcā ir liels pediatriķu pacientu īpatsvars, tad DDD nav piemērojamas salīdzinājumu veikšanai. Var būt būtiskas atšķirības arī tad, ja tiek lietotas ievērojami atšķirīgas devas. Tāpēc ne vienmēr slimnīcas izmantoto DDD, lai raksturotu patēriņu. Ir pētījumi, kur patēriņš izteikts, piemēram, kā terapijas dienas uz gultdienām (DOT). Rādītājs ir piemērots, lai raksturotu tendences, bet nav salīdzināms ar citu slimnīcu rezultātiem. Lai savāktu šādu informāciju, ir nepieciešami individualizēti dati. ASV veikti pētījumi, kuros pierādītas atšķirības starp novērotajiem DDD un DOT. DOT formātā informāciju ir mēģināts apkopot Slimnīcas reanimācijas nodaļā, bet rezultātiem nav būtisku priekšrocību salīdzinājumā ar aptiekas ikmēneša datu analīzi. Norādes uz atšķirīgu devu izvēli var noskaidrot arī izmantojot prevalences pētījumus. (Pakyz, 2008; Pujate, 2006; Polk, 2007)

AB patēriņa uzraudzība ir iespēja izprast slimnīcas situāciju un var būt vieglāk veicama kā AMR uzraudzība. Ir daudz pierādījumu par patēriņa saistību ar AMR, bet vispusīga AMR uzraudzības sistēmas ieviešana ne vienmēr šīs likumsakarības spēs atspoguļot. AMR izplatība ir atkarīga ne tikai no AB patēriņa, bet arī no infekciju kontroles pasākumiem. Uzraudzības rezultātus ietekmē dažādi faktori, arī paraugu ņemšanas prakse iestādē. Lai dati būtu robusti un salīdzināmi, nacionālās uzraudzības sistēmās tiek iekļauti tikai asins paraugi un paraugi no cerebrospinalā šķidrums. Tomēr katrā iestādē baktēriju skaits, kuras izdalītas no šādiem paraugiem, ir neliels. Tieši tāpēc korelācijas starp AB lietošanu un rezistenci izdodas pierādīt, izmantojot uzraudzības sistēmas, kur apkopoti rezultāti no daudzām valstīm – tādām kā EARS-Net. Neskatoties uz to, aplūkojot PSKUS izdalīto *E.coli* un *S.aureus* rezistenci un AB patēriņa izmaiņas, novērotas dažas likumsakarības. Tāpat kā jau literatūrā aprakstīts, novērojama statistiski ticama korelācija starp ciprofloksacīna patēriņu un *E.coli* rezistenci pret fluorhinoloniem, trešās paaudzes cefalosporīnu patēriņa saistība rezistenci, un jutības palielināšanās pret plaša spektra penicilīniem, samazinoties AB patēriņam. Interesanti, ka jutība pret plaša spektra penicilīniem ir samazinājusies, neskatoties uz to, ka pieaudzis amoksicilīna/klavulānskābes patēriņš, kas arī var veicināt rezistences selekciju. Tomēr šo saistību meklēšana nav galvenais slimnīcas līmeņa uzraudzības sistēmu uzdevums. Slimnīcu AMR uzraudzības aktivitāšu mērķis ir izstrādāt uz pierādījumiem balstītas vadlīnijas infekciju ārstēšanai. Parasti vienā slimnīcā paraugu ņemšanas prakse ir salīdzinoši nemainīga un arī citu klīnisko paraugu informācija var sniegt nozīmīgu artavu lokālo vadlīniju izstrādē. Piemēram, *E.coli* ir viens no visbiežāk minētajiem patogēniem slimnīcu vadlīnijās. Visbiežāk *E.coli* izsauc tādas infekcijas kā akūts cistīts, pielonefrīts, holecistīts, holangīts, sekundārs peritonīts, vai intraabdomināls abscess, nekrotisks pankreatīts, divertrikulīts, aknu abscess, enterokolīts.

Dažādas lokalizācijas *E.coli* izsauktām infekcijām AB lietošanas vadlīnijas iesaka lietot tādas AB kā – ampicilīns, trimetoprimis/sulfametoksazols, ceftriaksons, gentamicīns, amoksicilīns/klavulānskābe un citi AB. Kā redzams, *E.coli* jutība samazinās, tāpēc var rasties nepieciešamība pārvērtēt esošās vadlīnijas. Tādēļ APP vajadzībām un terapijas vadlīniju ieteikumu izstrādei pietiek ar klīnisko paraugu rezultātu analīzi. Uzsākot klīnisko paraugu AMR analīzi, jāņem vērā vairāki trūkumi. Pirmkārt, jāspēj precīzi identificēt parauga avots. Ja laboratorijā tiek apkopoti arī ambulatoro pacientu rezultāti, tad novērotie rezultāti neatspoguļos patieso situāciju slimnīcā. Ja AMR uzraudzības mērķis ir izvērtēt pasākumus saprātīgas terapijas veicināšanai, tad tas ir īpaši būtiski. Svarīga ir arī atkārtotu izolātu izslēgšana, jo pacientam ar smagu multirezistentu mikroorganisma izsauktu infekciju būs vairāki paraugi un tie ievērojami var iespaidot rezultātus. (Schulz, 2012; Shannon & French, 2002)

Aplūkojot tādu multirezistentu baktēriju incidenci PSKUS kā KRACAB un MRSA, būtiskas korelācijas ar AB lietošanu ekoloģiskā līmenī nav novērotas. Tomēr, analizējot individuālus datus, skaidri iezīmējas, ka pacienti ar apstiprinātu MRSA infekciju vai nēsāšanu, biežāk iepriekš ir saņēmuši tādas augsta riska AB kā ceftriaksons un ciprofloksacīns (48.attēls). KRACAB izplatībā un karbapenēmu patēriņā novērotās svārstības liecina par personāla attieksmi pret multirezistentiem mikroorganismiem. Parādoties jaunam multirezistentam mikroorganismam (pat tad, ja tie ir sporādiski gadījumi), personāls aktīvi ievēro gan infekciju kontroles pasākumus, gan AB lietošanas ieteikumus. Mikroorganismam kļūstot endēmiski izplatītam nodaļā, uzmanība riska faktoriem tiek pievērsta retāk un atgriežas iepriekš novērotie rezultāti, piemēram, karbapenēmu patēriņš. To apstiprina slimnīcā veikto roku higiēnas kampaņu un novērojumu rezultāti. Karbapenēmu patēriņu PSKUS reanimācijā 2010. gadā bija 12,6 DDD/100GD. Piemēram, kādā Vācijas reanimācijā, 2005.gadā tas bija pat 10 reizes mazāks nekā PSKUS. Grieķijas un Horvātijas slimnīcā karbapenēmu patēriņš ir divas reizes lielāks nekā PSKUS, bet Grieķija uzskatāma par valsti ar lielu karbapenēmu patēriņu un augstu rezistenci. (Melbārde-Kelme, 2011; Meyer, 2007; Iosifidis, 2008; Vlahovic-Palcevski, 2000)

Lai gan AB patēriņa un lietošanas kvalitātes salīdzināšanas iespējas ir ierobežotas, slimnīcās AB patēriņa iekšējā uzraudzība var sniegt būtisku atbalstu APP ieviešanā. Izmantojot patēriņa informāciju no PSKUS aptiekas, iespējams identificēt augsta riska nodaļas. Par augsta riska nodaļām var uzskatīt nodaļas ar lielu kopējo AB patēriņu un nodaļas ar lielāko AB lietošanas intensitāti, kā arī ARAB patēriņu. Piemēram, PSKUS iezīmējas tendence, ka Pulmonoloģijas un alergoloģijas centra pacienti saņem vairāk nekā 10% AB. Jebkuras izmaiņas šajā nodaļā būtiski var ietekmēt kopējo AB patēriņu slimnīcā. AB patēriņa

un antibakteriālās rezistences uzraudzība ir īpaši būtiska reanimācijas nodaļās, jo tieši tur ir novērojams augsts AB patēriņš uz katru pacienta dienu, liels augsta riska AB patēriņš un, parasti arī rezistentu baktēriju izsauktas infekcijas, kritisku pacientu vidū ir biežāk sastopamas. Novērotie rezultāti, izmantojot agregētus datus par lietotajām AB reanimācijas nodaļā, saistību neuzrādīja, tomēr, analizējot individuālu AB ekspozīciju, iezīmējās retrospektīva ARAB lietošana MRSA pacientiem. (Meyer, 2010) Pētījumi rāda, ka AMR var samazināt, uzlabojot AB patēriņu. Tomēr šādu datu interpretācija jāveic piesardzīgi – jāņem vērā, ka rezistentu baktēriju izplatību var veicināt arī tādi faktori kā aprūpes paradumi, higiēnas prasības, reanimācijas nodaļas specifika (neiroreanimācija, pēcoperācijas aprūpe). Jāņem vērā arī tas, ka pasākumi, kas vērsti, lai samazinātu AMR izplatību, ne vienmēr korelē ar HAI incidenci, jo AB lietošanas politikas mērķis ir samazināt rezistenci to baktēriju vidū, kas izsauc šīs infekcijas. Pieredze rāda, ka AB politikas izmaiņa nodaļās parāda paliekošus rezultātus tikai pēc ilgāka laika. (Geissler, 2003)

Veiktie pētījumi apliecina, ka AB patēriņš slimnīcās ir liels, un koordinētas aktivitātes veicinātu saprātīgas antibakteriālās terapijas veicināšanu Latvijas slimnīcās. Pētījumu rezultāti var tikt izmantoti augsta riska nodaļu vai paradumu izvērtēšanai.

6.4. Secinājumi un ieteikumi

1. Latvijas slimnīcās 2011.gadā AB saņemošo pacientu prevalence un cefalosporīnu saņemošo pacientu īpatsvars ir lielāka nekā citās Eiropas Savienības valstu slimnīcās
2. Identificētas sekojošas iezīmes, kas liecina par neracionālu AB patēriņu Latvijas slimnīcās:
 - a. lielas atšķirības AB patēriņā un pie noteiktām diagnozēm lietoto AB spektrā;
 - b. liels intravenozi nozīmēto AB īpatsvars visās slimnīcās;
 - c. ķirurģiskā profilakse ilgāka kā viena diena (>50% gadījumu).
3. Pieaugusi plaša spektra AB lietošana Latvijas slimnīcās, galvenokārt uz 3-ās paaudzes cefalosporīnu rēķina.
4. LV PPS ir noderīgs instruments, lai aprakstītu lietoto AB spektru, indikācijas un neracionālu AB lietošanu, bet, palielinoties pacientu ārstēšanas intensitātei, var radīt nepareizu priekšstatu, ka pieaudzis kopējais AB patēriņš. Atkārtoti pētījumi nepieciešami tikai pēc mērķtiecīgu pasākumu ieviešanas.
5. Paula Stradiņa klīniskajā universitātes slimnīcā kopējais AB spiediens (1997.-2011.gads) nav mainījies, bet pieaugusi ārstēšanas intensitāte (DDD/100 GD, AB saņemošo pacientu prevalence). Pieaugot amoksicilīna/klavulānskābes, ceftriaksona un ciprofloksacīna patēriņam, mainījies lietoto AB spektrs.
6. AMR uzraudzība izmantojot klīnisko paraugu datubāzi, var sniegt nozīmīgu informāciju par rezistences izmaiņām klīniski nozīmīgiem patogēniem. Novērota saistība starp noteiktu AB patēriņu un *E.coli* rezistenci. Saistība starp MRSA gadījumiem un AB lietošanu novērota tikai individuālā līmenī.

6.4.1. Ieteikumi

1. Izstrādāt nacionālas un/vai profesionālo asociāciju vadlīnijas AB lietošanai slimnīcās un ambulatorajā praksē.
2. Ieviest Latvijas slimnīcās antibiotiku pārvaldības programmas un AB patēriņa uzraudzības sistēmas.
3. Ieviest ierobežotas pieejas AB sarakstu visās Latvijas slimnīcās.
4. Atkārtot LV PPS pēc nacionāla līmeņa aktivitāšu ieviešanas saprātīgas AB terapijas veicināšanai.
5. Veicināt uz pierādījumiem balstītu AB lietošanu ķirurģiskai profilaksei.
6. Uzlabot AB lietošanas indikāciju definēšanu dokumentācijā un terapijas izvērtēšanu, kā arī pāreju uz iekšķīgu terapiju Latvijas slimnīcās.

7. IZMANTOTĀS LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Adriaenssens, N., Coenen, S., Versporten, A., Muller, A., Minalu, G., Faes, C., Goosens. (2011). European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient quinolone use in Europe (1997-2009). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66 (Suppl), 47-56.
2. Allerberger, F., Gareis, R., Jindrak, V., & Strulens, M. J. (2009). Antibiotic stewardship implementation in the EU: the way forward. *Expert Reviews Anti Infect. Ther*, 10, 1175-1183.
3. Amadeo, B., Dumartin, C., Parneix, P., Fourier-Reglat, A., & Rogues, A. M. (2011). Relationship between antibiotic consumption and antibiotic policy: an adjusted analysis in the French healthcare system. *J Antimicrob Chemotherapy*, 66, 432-442.
4. Anderson, D. J., & Sefton, D. J. (2012). *Overview of control measures to prevent surgical site infection*. (H. Anthony, & E. L. Baron, Red.) Basow: UpToDate. Ielādēts 2012. gada jūnijā no <http://www.uptodate.com>
5. Ansari, F., Erntell, M., Goossens, H., & Davey, P. (2009). The European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC) point-prevalence survey of antibacterial use in 20 European hospitals in 2006. *Clinical Infectious Diseases*, 49, 1496-1504.
6. Ansari, F., Molana, H., Goosens, H., & Davey, P. (2010). Development of standardized methods for analysis of changes in antimicrobial use in hospitals from 18 European countries: the European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) longitudinal survey, 2000 - 06. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65, 2685-2691.
7. Anthierens, S., Tonkin-Crine, S., Douglas, E., Fernandez-Vandellos, P., Krawczyk, J., Lior, C. (2012). General practitioners' views on the acceptability and applicability of a web-based intervention to reduce antibiotic prescribing for acute cough in multiple European countries: a qualitative study prior to a randomised trial. *BMC Fam Pract*, 13(1).
8. Arcavi, L., Okasha, D., Trepp, S., Nehemya, M., Kassis, I., Haddad, S., & Krivoy, N. (2010). Appropriate antibiotic prescribing pattern in hospitalized children. *Curr Drug Saf*, 5(3), 194-202.
9. Arhipova, I., & Bāliņa, S. (2003). *Statistika ekonomikā, Risinājumi SPSS un Microsoft excel*. Rīga: Datorzinību centrs.
10. Balabanova, Y., Fedorin, I., Kuznetsov, S., Graham, C., Ruddy, M., Atun, R., Drobniewski, F. (2004). Antimicrobial prescribing patterns for respiratory diseases including tuberculosis in Russia: a possible role in drug resistance? *Journal of Antimicrobial Chemotherap*, 54, 673-679.

11. Barlam, T. F., & DiVall, M. (2006). Antibiotic-Stewardship Practices at Top Academic Centers Throughout the United States and at Hospitals Throughout Massachusetts. *Infection Control and Hospital epidemiology*, 27(7), 695-703.
12. Bergman, M., Nyberg, S. T., Huovinen, P., Paakkari, P., Hakanen, A. J., & Finish Study Group for Antimicrobial Resistance. (2009). Association between Antimicrobial Consumption and resistance in Escherichia coli. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 912-917.
13. Bergman, U., Popa, C., & Tomson, Y. (1998). Drug utilization 90% - a simple method for assessing the quality of drug prescribing. *Eur J Clin Pharmacol*, 54, 113-118.
14. Berild, D., Holta Ringertz, S., & Lelek, M. (2002). Appropriate Antibiotic Use According to Diagnoses and Bacteriological Findings: Report of 12 Point-prevalence Studies on antibiotic Use in a University Hospital. *Scan J Infect Dis*, 34, 56-60.
15. Bevilacqua, S., Demore, B., Boschetti, E., Doco-Lecompte, T., May, I., May, T., . Thilly, N. (2011). 15 years of antibiotic stewardship policy in the Nancy Teaching Hospital. *Medicine et maladies infectieuses*, 41, 532-539.
16. Borg, M. A., de Kraker, M., Scicluna, E., van de Sande-Bruinsma, N., Tiemersma, E., Monen, J., & Grundmann, H. (2007). Prevalence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in invasive isolates from southern and eastern Mediterranean countries. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 60, 1310-1315.
17. Bronzwaer, S., Cars, O., Buchholz, U., Molstad, S., Goettsch, W., Veldhuijzen, I., System, P. i. (2002). A European Study on the Relationship between Antimicrobial Use and Antimicrobial Resistance. *Emerging Infectious Diseases*, 8.
18. Bronzwaer, S., Lonroth, A., & Haigh, R. (2004). The European Community Strategy Against Antimicrobial Resistance. *Eurosurveillance*, 9(1).
19. Brookes-Howell, L., Hood, K., Cooper, L., Little, P., Verheij, T., Coenen, S., Butler, C. (2012). Understanding variation in primary medical care: a nine-country qualitative study of clinicians' accounts of the non-clinical factors that shape antibiotic prescribing decisions for lower respiratory tract infection. *BMJ Open*, 2(4).
20. Brown, E. M., & Nathwani, D. (2005). Antibiotic cycling or rotation: a systematic review of the evidence of efficacy. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 55, 6-9.
21. Charani, E., Cookw, J., & Holmes, A. (2010). Antibiotic stewardship programmes - what's missing? *J Antimicrob Chemother*, 65, 2275-2277.
22. Cizman, M., Beovic, B., Krcmery, V., Barsic, B., Tamm, E., Ludwig, E., Dvorak, P. (2004). Antibiotic policies in Central eastern Europe. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 24, 1-6.

23. Commission, E. (2010). *COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT. Detailed analysis of countries' reports on the implementation of the Council Recommendation (2002/77/EC) on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine*. Brussels.
24. Cooke, J., Alexander, K., Charani, E., Hand, K., Hills, T., Howard, P., Wade, P. (2010). Antimicrobial stewardship: an evidence - based, antimicrobial self assessment toolkit (ASAT) for acute hospitals. *J Antimicrob chemotherapy*, 65 (12), 2669-2673.
25. Čupāne, L., Pugačova N., Berzina D., Cauce. V., Gardovska D., Miklaševics E. (2012). Patients with Pantone-Valentine leukocidin positive *Staphylococcus aureus* infections run an increased risk of longer hospitalisation. *Int J Mol Epidemiol Genet*, 31 (1), 48-55.
26. Curtis, C., Marriott, J., & Langley, C. (2004). Development of prescribing indicator for objective quantification of antibiotic usage in secondary care. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 54, 529-533.
27. Cusini, A., Rampini, S., Bansal, V., Ledergerber, B., Kuster, S., Ruef, C., & Weber, R. (2010). Different Patterns of Inappropriate Antimicrobial Use in Surgical and Medical Units at a Tertiary Care Hospital in Switzerland: A Prevalence Survey. *PLoS ONE*, 5(11). Ielādēts 2012 no e14011. doi:10.1371/journal.pone.0014011
28. de With, K., Besthorn, H., Steib-Bauert, M., & Kern, W. V. (2009). Comparison of Defined versus Recommended versus Prescribed Daily Doses for Measuring Hospital Antibiotic Consumption. *Infection*, 37, 349-352.
29. de With, K., Maier, L., Steib-Bauert, M., Kern, P., & WV, K. (2006). Trends in Antibiotic Use at University Hospital: Defined or Prescribed Daily Doses? Patient Days or Admissions as Denominator? *Infection*, 34, 91-94.
30. Dimiņa, E., Kūla, M., Caune, U., Vīgante, D., Liepiņš, M., Zeidaka, L., . Dumpis, U. (2009). Repeated prevalence studies on antibiotic use in Latvia, 2003-2007. *Eurosurveillance*, Volume 14, Issue 33, 20, 14(33).
31. Drago, L., Nicola, L., Mattina, R., & De Vecchi, E. (2010). In vitro selection of resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. at in vivo fluoroquinolone concentrations. *BMC Microbiology*, 10(119). Ielādēts no <http://www.biomedcentral.com/1471-2180/10/119>
32. Dumpis, U., Dimina, E., Akermanis, M., Tirāns, E., & Veide, S. (2013). Assessment of antibiotic prescribing in Latvian general practitioners. *BMC Family Practice*.
33. Dumpis, U., Gulbinovic, J., Struwe, J., Lagergren, A., Griskevicius, L., & Bergman, U. (2007). Differences in antibiotic prescribing in three university hospitals in the Baltic region revealed by a simple protocol for quality assessment of therapeutic indications. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 45.

34. Dumpis, U., Pujate, E., & Perevoščikovs, J. (2008). Pret meticilīnu rezistentā *Staphylococcus aureus* (MRSA) izplatība Latvijā (2007. gada septembris – decembris). *Epidemioloģijas biļetens*, 19(1046).
35. EARSS. (2009). *EARSS Annual Report 2008. On-going surveillance of S. Pneumoniae, S. aureus, E. coli, E. faecium, E. faecalis, K. pneumoniae, P. aeruginosa*. Bilthoven, The Netherlands: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) of the European Commission, the Dutch Ministry of Health, Welfare and Sports, and the Dutch National Institute for Public Health and the Environment.
36. EC. (2010). *COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT. Detailed analysis of countries' reports on the implementation of the Council Recommendation (2002/77/EC) on the prudent use of antimicrobial agents in human medicine*. Brussels: Commission European.
37. EC. (2011). *Communication from the Commission to Action plan against the rising threats from Antimicrobial*. EUROPEAN COMMISSION.
38. ECDC. (2010). *Surveillance report. Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe*. European centre for disease prevention and control.
39. ECDC. (2011). *ECDC, Point Prevalence Survey of Healthcare-associated Infections and Antimicrobial Use in European Acute Care Hospitals. Protocol Version Full-scale survey*.
40. ECDC, & EARS-Net. (2011). *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2010. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)*. Stockholm: ECDC.
41. ECDC, & ESAC-Net. (2012). *Surveillance report. Annual report of the Surveillance of antimicrobial consumption in Europe, 2010*. Stockholm: ECDC.
42. ECDC, E. (2012). *SCIENTIFIC REPORT OF EFSA AND ECDC. The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in*. ECDC, EFSA. *EFSA Journal* 2012;10(3):2598. Ielādēts 2012 no <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2598.pdf>
43. ECDC, E. J. (2009). *The bacterial challenge: time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents. Technical report*. Stockholm .
44. Eng, V., Marcus, R., Hadler, J., Imhoff, B., Vugia, D., Cieslak, P., . Besser, R. (2003). Consumer Attitudes and Use of antibiotics. *Emerging Infectious diseases* 1128 – 1135, 9, 1128-1135.
45. ESAC. (2009). *Report on point prevalence survey of antimicrobial prescribing in European hospitals*. Antwerp: ESAC3: Hospital care subproject group. Funded by the ECDC.
46. ESAC. (2009). *Report on point prevalence survey of antimicrobial prescribing in European hospitals*. Antwerp: ESAC3: Hospital care subproject group. Funded by the ECDC.

47. ESAC Management Team, t. E. (2010). *ESAC YEARBOOK 2009*. Ielādēts 2012. gada jūnijā no <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/ESAC-Net/publications/>
48. ESAC-Net, E. (2012). *ESAC-Net Reporting protocol (for 2011 data) Version 2, 2012*.
49. EU, E. (2001). Eiropas Padomes rekomendācijas par „Par piesardzīgu antimikrobo līdzekļu lietošanu medicīnā” (2002/77/EC). (2002/77/EC).
50. EU, E. (2009. gada 9. jūnijs). Padomes ieteikums par pacientu drošību, tostarp par veselības aprūpē iegūtu infekciju profilaksi un kontroli. *Eiropas Savienības Oficiālais Vēstnesis, 2009/C 151/01*.
51. EUROSTAT. (2009). http://epp.eurostat.ec.europa.eu/statistics_explained/. Ielādēts 2012. Gadā.
52. Filius, P., Liem, T., van der Linden, P., Janknegt, R., Natsch, S., Vulto, A., & Verbrugh, H. (2005). An additional measure for quantifying antibiotic use in hospitals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 55*, 805–808.
53. Friedman C, N. W. (2011). *Basic Concepts of Infection Control. Second Edition - Revised 2011*. IFIC.
54. Gagliotti, C., Balode, A., Baquero, F., Degener, J., Grundmann, H., Gür, D., . Heuer, O. (2011). Escherichia coli and Staphylococcus aureus: bad news and good news from the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net, formerly EARSS), 2002 to 2009. *Eurosurveillance, 16*(11).
55. Gallini, A., Degris, E., Desplas, M., Bourrel, R., Archambaud, M., Montastruc, J. L., . Sommet, A. (2010). Influence of fluoroquinolone consumption in inpatients and outpatients on ciprofloxacin-resistant Escherichia coli in a university hospital. *J Antimicrob Chemotherapy, 65*, 2650-2657.
56. Geissler, A., Gerbeaux, P., Granier, I., Blanc, P., Facon, K., & Durand-Gasselin, J. (2003). Rational use of antibiotics in the intensive care unit: impact on microbial resistance and costs. *Intensive Care Medicine, 29*, 49-54.
57. Gerber J.S., Newland J.G., Coffin S.E., Hall M., Thurm C., Prasad P.A., Feudtner C., Zaoutis T.E. (2010) Variability in Antibiotic Use at Children’s Hospitals. *Pediatrics, 1226*, 1067-1073.
58. Gikas, A., Padiaditis, J., Papadakis, J. A., Starakis, J., Levidiotou, S., Nikolaidis, P., . Tselentis, Y. (2002). Prevalence study of hospital-acquired infections in 14 Greek hospitals: planning from the local to the national surveillance level. *Journal of Hospital Infection, 50*(4), 269-275.

59. Goosens, H., Ferech, M., Vander Stichele, R., & Elseviers, M. (2005). Outpatients antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*, *365*(9459), 579-587.
60. Goryachkina, K., Babak, S., Burbello, A., Wettemark, B., & Bergman, U. (2008). Quality use of medicines: A new method of combining antibiotic consumption and sensitivity data - application in a Russian hospital. *Pharmacoepidemiology and drug safety*.
61. Gould, I. (1999). A review of the role of antibiotic policies in the control of antibiotic resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *43*, 459-465.
62. Gould, I. M., & van der Meer, J. W. (2011). *Antibiotic Policies*. London: Springer Science + Business Media.
63. Grundmann, H., Aires-de-Sousa, M., & Boyce, J. (2006). Emergence and resurgence of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. *The Lancet*, *368*(9538), 874-885.
64. Guzmán-Blanco, M., Mejías, C., Isturiza, R., Alvarez, C., Bavestrellod, L., Gotuzzo, E., Sease, C. (2009). Epidemiology of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Latin America. *International Journal of Antimicrobial Agents*, *34*(4), 304-308.
65. Halm, E. A., Switzer, G. E., Mittman, B. S., Walsh, R. N., Chung-Chou, H. C., & Michael, J. F. (2001). What Factors Influence Physicians' Decision to Switch from Intravenous to Oral Antibiotics for Community-acquired Pneumoniae? *J Gen Intern Med*, *16*, 599-605.
66. Holloway, K. A., Mathai, E., Sorensen, T., & Gray, A. (2009). *Community-Based Surveillance of Antimicrobial Use and Resistance in Resource-Constrained Settings. Report on five pilot projects*. Geneva: World Health Organization.
67. Holloway, K., & van Dijk, L. (2011). *Rational use of medicines*. Geneva: WHO.
68. Houg, J. B., Berild, D., Walberg, M., & Reikvam, A. (2011). Increased antibiotic use in Norwegian hospitals despite a low antibiotic resistance rate. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *66*, 2643-2646.
69. Iosifidis, E., Antachopoulos, C., Tsivitanidou, M., Katrakou, A., Farmaki, E., Tsiakou, M., Roilides, E. (2008). Differential Correlation Between Rates of Antimicrobial Drug Consumption and Prevalence of Antimicrobial Resistance in a Tertiary Care Hospital in Greece. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, *29*(7), 615-622.
70. Jensen, U., Muller, A., Brandt, C., Frimodt-Møller, N., Hammerum, A., Monnet, D. (2010). Effect of generics on price and consumption of ciprofloxacin in primary healthcare: the relationship to increasing resistance. *J Antimicrob Chemother*, *65*(6), 1286-1291.

71. Kaier, K., Frank, U., & Meyer, E. (2011). Economic incentives for the (over-)prescription of broad-spectrum antimicrobials in German ambulatory care. *J. Antimicrob. Chemother.*, *66*(7), 1656-1658.
72. Kern, W. V., Steib-Bauert, M., de With, K., Reuter, S., Bertz, H., Frank, U., & von Baum, H. (2005). Fluoroquinolone consumption and resistance in haemathology-oncology patients:ecological analysis in two university hospitals 1999-2002. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *55*, 57-60.
73. Kiiivet, R. A., Dahl, M. L., LLerna, A., Maimets, M., Wettermark, B., & Berecz, R. (bez datuma). Antibiotric Use in 3 European University Hospitals.
74. Kritsotakis, E. I., & Gikas, A. (2006). Surveillance of antibiotic use in hospitals: methods, trends and targets. *Clin Microbiol Infect*, *12*, 701–704.
75. Kritsotakis, E. I., Dimitriadis, I., Roubelaki, M., Vounou, E., Kontou, M., Papakyriakou, P., Gikas, A. (2008). Case-Mix Adjustment Approach to Benchmarking Prevalence Rates of Nosocomial Infections in hospitals in Cyprus and Greece. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, *29*, 685-692.
76. Kronvall, G. (2010). Antimicrobial resistance 1979-2009 at Karolinska hospital, Sweden: normalized resistance interpretation during a 30-year follow-up on Staphylococcus aureus and Escherichia coli resistance development. *APMIS*, *118*(9), 621-639.
77. Kuster, S. P., Ruef, C., Ledergerber, B., Hintermann, A., Deplazes, C., Neuber, L., & Weber, R. (2008). Quantitative Antibiotic Use in Hospitals:Comparison of Measuments, Literature Review, and Recomendations for a Styandard Reporting. *Infection*, *36*(6), 549-559.
78. Lelekis, M., & Gargalianos, P. (2005). Chapter 28. The Influence of National Policies on Antibiotic Prescribing. I. M. Gould, & J. van der Meer (Red.), *Antibiotic Policies: Theory and Practice* (lpp. 545-567). Springer Science + Business Media, Inc.
79. Lesprit, P., Landelle, C., Girou, E., & Brun-Buisson, C. (2010). Reassessment of intravenous antibiotic therapy using a reminder or direct counselling. *J. Antimicrob. Chemother.* (2010) *65* (4): 789-795., *65*(4), 789-795.
80. M.C.Enright, M., Robinson, D., Rendle, G., Feil, E., Grundmann, H., & Spratt, G. (2002). The evolutionary history of methicillin – resistant Staphylococcus aureus (MRSA). *PNAS*, *99*(11), 7687 - 7692.
81. MacDougall, C., & Polk, R. E. (2005). Antimicrobial Stewardship Programms in Health Care Systems. *Clinical Microbiology Reviews*, *18*(4), 638-656.
82. MacDougall, C., & Polk, R. E. (2008). Variability in Rates of Use of antibacterials Among 130 US Hospitals and Risk-Adjustment Models for Interhospital comparison. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, *29*(3), 203-211.

83. Madaras-Kelly, K. (2003). Optimizing Antibiotic Use in Hospitals: The Role Of Population-Based Antibiotic Surveillance in Limiting Antibiotic Resistance. *Pharmacotherapy*, 23(12), 1627-1633.
84. Mandy, B., Koutny, E., Cornette, C., Woronoff-Lemsi, M., & Talon, D. (2004). Methodological validation of monitoring indicators of antibiotics use in hospitals. *Pharm World Sci*, 26, 90-95.
85. Mangram, A. J., Horan, T. C., Pearson, M. L., Christine, S. L., Jarvis, W. R., & Committee, T. H. (1999). *Guideline for Prevention of Surgical Site Infection* (Sēj. 20). The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee.
86. Manuel, O., Burnand, B., Bady, P. K., Vansantvoet, M., Francioli, P., Zanetti, G. (2010). Impact of standardised review of intravenous antibiotic therapy 72 hours after prescription in two internal medicine wards. *J Hosp Infect*, 74(4), 326-331.
87. Melbārde-Kelmere, A., Dimiņa, E., & Dumpis, U. (2011). Roku higiēnasa novērojumi intensīvās terapijas nodaļā- intervences rādītāji. *Latvijas Universitātes raksti*, 773, 7-13.
88. Melbārde-Kelmere, A., Dimiņa, E., Balode, A., & Dumpis, U. (2009). S. aureus un E. coli bakterēmijas P. Stradiņa klīniskajā universitātes slimnīcā. *Latvijas Universitātes raksti, Medicīna*, 750.
89. Mertz, D., Koller, M., Haller, P., Lampert, M. L., Plagge, H., Hug, B., . Bassetti, S. (2009). Outcomes of early switching from intravenous to oral antibiotics on medical wards. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 64, 188-199.
90. Mertz, D., Plagge, H., Battegay, M., & Vidmer, A. (2010). How much money can be saved by applying intravenous antibiotics once instead of several times a day? *Infection*, 38, 479-482.
91. Meyer, E., Schwab, F., Schroeren-Boersch, B., & Gastmeier, P. (2010). Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant E.coli in German intensive care units: secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001b to 2008. *Critical Care*, 14(R113).
92. Miklasevics, E., Maeggman, S., Balode, A., Sanchez, B., Martinsons, A., Olsson-Liljequist, B., & Dumpis, U. (2004). Report on the first PVL-positive community acquired MRSA strain in Latvia. Eurosurveillance Monthly archives. *Eurosurveillance*, 9(11), 5-6.
93. Mimica Matanovic, S., Bergman, U., Vukovic, D., Wettermark, B., & Vlahovic-Palcevski, V. (2010). Impact of restricted amoxicillin/clavulanic acid use on Escherichia coli resistance--antibiotic DU90% profiles with bacterial resistance rates: a visual presentation. *Int J Antimicrob Agents*, 36(4), 369-373.
94. MK. (1999). *MK noteikumi Nr.7 "Infekcijas slimību reģistrācijas kārtība"*.

95. Mölsted, S., Cars, O., & Struwe, J. (2008). Strama –a Swedish working model for containment of antibiotic resistance. *Eurosurveillance*, *13*(46).
96. Monnet, D. L., Ferech, M., Fridodt-Moller, N., & Goossens, H. (2005). The More Antibacterial Trade Names, The More Consumption and Antibacterials: A European Study. *Clinical Infectious Diseases*, *41*, 114-117.
97. Muller, A., Coenen, S., Monnet, D. L., & Goossens, H. (2007). European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe, 1998-2005. *Eurosurveillance*, *12*(41).
98. Muller, A., Monnet, D. L., Talon, D., Henon, T., & Bertrand, X. (2006). Discrepancies between prescribed daily doses and WHO defined daily doses of antimicrobials at a university hospital. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *61*(5), 585-591.
99. NHS. (2008). *Antibiotic prophylaxis in surgery. A national clinical guideline*. NHS, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Ielādēts no <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign104.pdf>
100. OECD. (2012). *Health at a Glance: Europe 2012*. OECD Publishing. Ielādēts no <http://dx.doi.org/10.1787/9789264183896-en>
101. Oosterheert, J. J., Bonten, M. J., Schneider, M. M., Buskens, E., Lammers, J.-W. J., Hustinx, W. M., Hoepelman, A. I. (2006). Efficacy of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: multicentre randomised trial. *BMJ*.
102. Orlovska, A. (2007). *Statistika*. Rīga: Rīgas Tehniskā Universitāte, Inženierekonomikas fakultāte.
103. Ozkurt, Z., Erol, S., Kadanali, A., Ertek, M., Ozden, K., & Tasyaran, M. A. (2005). Changes of Antibiotic Use, Cost and consumption after an Antibiotic Restriction Policy Applied by Infectious Disease Specialists. *JPN.J.Infect.Dis.*, *58*, 338-343.
104. Pakyz, A., MacDougall, C., Oinonen, M., & Polk, R. E. (2008). Trends in Antimicrobial Use in US Academic health Centers. *ARCH Intern Med*, *168*(20), 2254-2260.
105. Phillips, I. (2005). Antibiotic policies - A Historical perspective. I. Gould, & J. van der Meer (Red.), *Antibiotic Policies: Theory and Practice* (lpp. 1-14). New York: Springer Science + Business Media, Inc.
106. Plus-Suard, C., Pannatier, A., Kronenberg, A., Muhleman, K., & Zanetti, G. (2011). Hospital antibiotic consumption in Switzerland: comparison of a multicultural country with Europe. *Jol Infectionurnal of Hospit*, *79*, 166-171.
107. Polk, E., Fox, C., Mahoney, A., Letcavage, J., & MacDougall, C. (2007). Measurement of Adult Antibacterial Drug Use in 130 US Hospitals: Comparison of Defined Daily Dose and Days of Therapy. *Clinical Infectious Diseases*, *44*(5), 664-670.

108. Pölluste, K., Kasiulevičius, V., Veide, S., Kringos, D., Boermad, W., & Lember, M. (2013). Primary care in Baltic countries: A comparison of progress and present systems. *Health policy*, 109, 122-130.
109. PSKUS. (2009). *Instrukcija par antibiotiku lietošanas kārtību Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā*. P. Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca, Rīga.
110. Pujate, E., Apine, I., & Dumpis, U. (2006). Comparison of different antibiotic consumption measurement methods in the large multidisciplinary hospital. *Clinical Microbiology and Infection*, 12(4), 125.
111. Pujate, E., Perevoščikovs, J., & Nikiforova, R. (2008). Pret meticilīnu rezistentā *Staphylococcus aureus* (MRSA) izplatība. *Epidemioloģijas biļetens*, 19(1046).
112. Pujate, E., Vīgante, D., Vingre, I., Kočkina, E., Pavlovskā, D., Mironovska, A., Dumpis, U. (2003). Nozokomiālo slimību prevalences un antimikrobo līdzekļu patēriņa pētījums septiņās Latvijas slimnīcās. *Epidemioloģijas biļetens*, 114(750), 1-22.
113. Ramirez, J. A., Vargas, S., Ritter, G. W., Brier, M. E., Wright, A., Smith, S., Huang, A. (1999). Early Switch From Intravenous to Oral Antibiotics and Early Hospital Discharge. A Prospective Observational Study of 200 Consecutive Patients With Community-Acquired Pneumonia. *Arch Intern Medicine*, 159, 2449-2454.
114. Richman PB, G. G. (2001). Oral Antibiotic Use Without Consulting a Physician: A Survey of ED patients. *Am J Emerg Med*, 19, 57-60.
115. Sabuncu, E., David, J., Bernède-Bauduin, C., Pépin, S., Leroy, M., Boelle, P., Guillemot, D. (2009). Significant Reduction of Antibiotic Use in the Community after a Nationwide Campaign in France, 2002–2007. *PLoS Med*, 6(6).
116. Saied, T., Elkholy, A., Hafez, S., Basim, H., Wasfy, M., El-Shoubary, W., . Talaat, M. (2011). Antimicrobial resistance in pathogens causing nosocomial bloodstream infections in university hospitals in Egypt. *Am J Infect Control*, 39(9).
117. Schulz, L., FOX, B., & Polk, R. (2012). Can the Antibiogram Be Used to Assess Microbiologic Outcomes After Antimicrobial Stewardship Interventions? A Critical Review of the Literature. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 32(12).
118. Seaton, R., Nathwani, D., Burton, P., McLaughlin, C., MacKenzie, A., Dundas, S., . Douglas, E. (2007). Point prevalence survey of antibiotic use in Scottish hospitals utilising the Glasgow Antimicrobial Audit Tool (GAAT). *Int J Antimicrob Agents*. 2007;29(6):693-9. *Int J Antimicrob Agents*, 29(6), 693-699.
119. Seiter, A. (2010). *A Practical Approach to Pharmaceutical Policy*. Washington D.C.: The Word Bank.

120. Shannon, K. P., & French, G. L. (2002). Validation of the NCCLS proposal to use results only from the first isolate of a species per patient in the calculation of susceptibility. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 50, 965-969.
121. Smith RD, C. J. (2002). Antimicrobial resistance: a global response. *Bulletin of the World Health organization*, 80, 126-133.
122. SPKC. (2012). *Latvijas veselības aprūpes statistikas gadagrāmata 2011*. Rīga: SPKC.
123. STRAMA. (2011). *SWEDRES 2010. A Report on Swedish Antibiotic Utilisation and Resistance in human Medicine*. Swedish Institute for Infectious Disease Control, STRAMA.
124. Strom, B. L. (2005). *Pharmacoepidemiology. Fourth edition*. (B. L. Strom, Red.) England: John Wiley & Sons.
125. Sueten, C. (nav publicēts). ECDC Point Prevalence Survey of HAI and antimicrobial use in acute care hospitals: detailed results. Berlin, 2012: Not Published.
126. SWEDRES. (2004). *A Report on Swedish Antibiotic Utilisation and Resistance in Human Medicine (2003)*. The Swedish strategic Programme for the Rational Use of Antimicrobial Agents (STRAMA) and Swedish Institute for Infectious Disease Control. Stockholm.
127. Tacconelli, E., & De Angelis, G. (2010). Fighting antibiotic resistance all over Europe. *Expert Rev. Anti Infect. Ther*, 8(7), 761-763.
128. Tacconelli, E., Cataldo, M. A., Albanese, A., Tumbarello, M., Arduini, E., Spanud, T., Cauda, R. (2008). Vancomycin versus cefazolin prophylaxis for cerebrospinal shunt placement in a hospital with a high prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Hospital Infection*, 69(4), 337-344.
129. Tolhurst, J. c., Buckle, G., & Williams, S. W. (1972). *Chemotherapy with antibiotics and allied drugs*. Canberra: National Health and Medical research council.
130. Usluer, G., Ozgunes, I., & Leblebicioglu, H. (2005). A multicenter point-prevalence study: antimicrobial prescription frequencies in hospitalized patients in Turkey. *Ann. Clin. Microbiol Antimicrob*, 4.
131. Valinteliene, R., Gailiene, G., & Berzanskyte, A. (2012). Prevalence of healthcare-associated infections in Lithuania. *Journal of Hospital Infection*, 80, 25-30.
132. Valsts zāļu aģentūra. (2010). *Zāļu patēriņa statistika 2009*. Rīga: Valsts zāļu aģentūra.
133. van Zanten, A. R., Engelfriet, P. M., van Dillen, K., Van Veen, M., Nuijten, M. J., & Polderman, K. H. (2003). Importance of nondrug costs of intravenous antibiotic therapy. *Critical Care*, 7(6), 184-190.
134. Vander Stichele, R., Elseviers, M., Ferech, M., Blot, S., & Goossens, H. (2006). Hospital consumption of antibiotics in 15 European countries: results of the ESAC Retrospective Data Collection (1997-2002). *J Antimicrob. Chemother.*, 58, 159-167.

- 135.VEC. (2011). *Statistikas dati par stacionāro gultu fondu un tā izmantošanas rādītājiem, ķirurģiskā darba rādītājiem Latvijas stacionāros un stacionāros ārstētajiem pacientiem 2010. gadā*. Veslības ekonomikas centrs.
- 136.VEC. (2012). *Statistikas dati par stacionāro gultu fondu un tā izmantošanas rādītājiem, ķirurģiskā darba rādītājiem Latvijas stacionāros un stacionāros ārstētajiem pacientiem 2011. gadā*. Veslības ekonomikas centrs.
- 137.Vlahović-Palceviski, V., Dumpis, U., Mitt, P., Gulbinovic, J., Struwe, J., Palceviski, G., . Bergman, U. (2007). Benchmarking antimicrobial drug use at university hospitals in five European countries. *Clin microbiol Infect*, 13, 277-283.
- 138.Vlahovic-Palčevski, V., Francetic, I., Palčevski, G., Novalk, S., & Bergman, U.(2005). Antimicrobial prescribing at a university hospital: justified or 'just in case'.Testing a new scoring system as a key quality indicator.*Pharmacoepidemiology and drug safety*,14,561-566.
- 139.VM. (2012). *Veselības aprūpes pakalpojumu sniedzēju izvietojuma plāns līdz 2018.gadam - diskusiju dokuments*. Veselības ministrija. Ielādēts no http://www.vm.gov.lv/lv/aktualitates/attistibas_plana_diskusiju_dokuments/
- 140.White, R. L. (bez datuma). How Do Measurements of Antibiotic Consumption Relate to Antibiotic Resistance? I. M. Gould, & J. W. van der Meer, *Antibiotic Policies:Theory and Practice*.
- 141.WHO. (2001a). *Surveillance standards for antimicrobial resistance*. Ielādēts 2012. gadā no <http://www.who.int/emc>
- 142.WHO. (2001b). *WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance*. World Health Organisation.
- 143.WHO. (2003). *Introduction to drug utilization research / WHO International Working Group for Drug*. WHO.
- 144.WHO. (2009). *Implementing the third WHO Medicines Strategy (2008-2013)*. WHO, Geneva, 2009. <http://www.who.int/medicines/en/>;. Geneva: WHO.
- 145.WHO. (2012). *The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action*. Geneva: WHO.
- 146.WHO Collaborating Centre. (2010). About the ATC/DDD system. Oslo: World Health organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Available from: URL: [http://www.whocc.no/atcddd](http://www.whocc.no/atcddd;);. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
- 147.WHO, & Expert_committee. (2006). *Technical report series no.933. The section of essential Drugs*Geneva:World Health organisation, 1977. Geneva: World Health organisation.

148. Wilby, K., & Werry, D. (2012). A review of the effect of immunization programs on antimicrobial utilization. *Vaccine*, 30(46), 6509-6514.
149. Willemsen, I., Groenhuijzen, A., Bogaers, D., Stuurman, A., van Keulen, P., & Kluytmans, J. (2007). Appropriateness of antimicrobial Therapy Measured by repeated Prevalence Surveys. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51(3), 864-867.
150. Willemsen, I., van der Kooij, B., van Bentem, B., Wille, J., & Kluytmans, J. (2010). Appropriateness of antimicrobial therapy: a multicentre prevalence survey in the Netherlands, 2008-2009. *Euro Surveill*, 15(46).
151. Wilson, J. (2006). *Infection Control in Clinical Practice*. Elsevier Limited.
152. Yves Liem, T., Krediet, T., Fleer, A., Egberts, T., & Rademaker, C. (2010). Variation in antibiotic use in neonatal intensive care units in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother.*, 65(6), 1270-1275.
153. Zarb, P., Amadeo, B., Muller, A., Drapier, N., Vankerckhoven, V., Davey, P., . Group, E.-3. H. (2011b). Identification of targets for quality improvement in antimicrobial prescribing: the web-based ESAC Point Prevalence Survey 2009. *J Antimicrob Chemother*, 66(2), 443-449.
154. Zarb, P., Ansari, F., Vankerckhoven, V., Davey, P. G., & Goosens, H. (2011). Drug Utilization 75% (DU75%) in 17 European Hospitals (2000-2005): Results from the ESAC-2 Hospital Care Sub Project. *Current Clinical Pharmacology*, 6, 62-70.
155. Zell, B. L., & Goldmann, D. A. (2007). Healthcare-Associated Infection and Antimicrobial Resistance: Moving Beyond Description to Prevention. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 28(3), 261-264.
156. Zhang, R., Eggleston, K., Rotimi, V., & Zeckhauser, R. J. (2006). Antibiotic resistance as a global threat: Evidence from China, Kuwait and the United States. *Globalization and Health*, 2(6).
157. Zhang, W., Shen, X., Bergman, U., Wang, Y., Chen, Y., Huang, M., . Yang, Y. (2008). Drug utilization 90% (DU90%) profiles of antibiotics in five Chinese children's hospitals (2002-2006). *International Journal of antimicrobial agents*, 32, 250-255.
158. Аристовский, В. М., Минкевич, И. Е., & Фрид, С. М. (1949). Учебник медицинской микробиологии.
159. The path of least resistance. Governments reckon that drug firms' research efforts need a shot in the arm. (2012). *The Economist*. <http://www.economist.com/node/21554542>

8. AR PROMOCIJAS DARBU SAISTĪTU PUBLIKĀCIJU SARAKSTS

1. Dumpis U., **Dimiņa E.**, Akermanis M., Tirans E., Veide S. Assessment of antibiotic prescribing in Latvian general practitioners. *BMC Familypractice*, 4(1), 2013.
2. **Dimiņa E.**, Kūla M., Caune U., Vīgante D., Liepiņš M., Zeidaka L., Ņikitina O., Kūriņa D., Mironovska A., Dumpis U. Repeated prevalence studies on antibiotic use in Latvia, 2003-2007. *Eurosurveillance*, 14(33), 2009.
3. **Dimina E.**, Akermanis M., Dumpis U. Antibiotic Consumption in the Latvian Teaching Hospital 2000-2008. *Proceedings of the Latvian academy of sciences. Section B*, Vol. 63 (2009), 253–256.
4. **Pujate E.**, Vīgante D., Vingre I., Kočkina E., Pavlovskā D., Mironovska A., Ņikitina O., Kūla M., Zeidaka L., Lucenko I., Perevoščikovs J., Dumpis U. Prevalence Study of Antimicrobial use and Hospital Infection in Latvia, 2003. *EpiNorth*, 2, 2005, lpp.35-39
5. **E.Dimiņa**, U.Dumpis. Antibiotiku lietošana un ar veselības aprūpi saistītu infekciju prevalences pētījumi Latvijā. *Latvijas ārsts*, Vol 7/8, 2012;
6. Melbārde-Kelme A., **Dimiņa E.**, Balode A., Dumpis U. *S. aureus* un *E.coli* bakterēmijas P. Stradiņa klīniskajā universitātes slimnīcā. *Latvijas Universitātes raksti, Medicīna* 750.sējums, 2009.
7. **Pujate, E.**, Perevoščikovs, J., Nikiforova, R. (2008). Pret meticilīnu rezistentā *Staphylococcus aureus* (MRSA) izplatība. *Epidemioloģijas biļetens*, 19(1046).
8. Melbārde-Kelme, A., **Dimiņa, E.**, & Dumpis, U. (2011). Roku higiēnas novērojumi intensīvās terapijas nodaļā- intervences rādītāji. *Latvijas Universitātes raksti*, 773, 7-13.

9. ZIŅOJUMI PAR PĒTĪJUMA TĒMU

1. **E.Dimiņa**, U.Dumpis. Latvian point prevalence study For healthcare- associated infections and antimicrobial use in acute care hospital by using the ECDC PPS protocol. Eiropas klīniskās mikrobioloģijas un infekcijas slimību (ECCMID) 22-tais kongress, Londona. 31.03-03.04.2012. Postera prezentācija.
2. I.Ziedina, **E.Dimina**, D.Vensava-Kaknena, A.Balode, J.Jushinskis, R.Rozental, U.Dumpis. High prevalence of multiresistant gram negative bacteria in renal transplant patients. Kongress ESOT 2011. Glāzgova. Postera prezentācija (prezentē Ieva Ziediņa).
3. **E.Dimina** Antibiotiku lietošanas īpatnības Latvijas slimnīcās. Konference “Slimnīcā iegūto infekciju un antibiotiku pateriņa aktualitātes Latvijā”, 17.11.2010. Rīga, Latvija. Mutiska prezentācija.

4. U.Dumpis, **E.Dimiņa**, J.Asebergiene, R.Valinteliene. Point prevalence studies on nosocomial infections and antibiotic use in two Baltic States. Desmitajā Starptautiskajā Infekciju kontroles asociācijas kongresā (IFIC). 9-12.10.2009 Lietuva, Viļņa. Mutiska prezentācija (U.Dumpis)
5. I.Sviestina, **E. Pujate** "Use of antibiotics in Children hospital in Riga, Latvia (2005-2007). 68th International Congress of FIP "Reengineering Pharmacy practice in a changing World", 29.08.-04.09.2008, Bāzele, Šveice. Mutiska un postera prezentācija (prezentēja Inese Sviestiņa).
6. **E.Pujate**, D.Vigante, E.Kvista, D.Rudzite, A.Liepins, D.Kurina, K.Mezgaile, I.Vingre, V.Zdune, A.Mironovska, O.Nikitina, M.Kula, R.Snipe, L.Zeidaka, U.Dumpis. „Repeated prevalence Studies on Antibiotic Use in Latvian hospitals”. 47-ā Ikgadējā starpdisciplinārā konference antimikrobie aģenti un ķimioterapija (ICCAC). 2007. gada 17-20. septembris. ASV, Čikāga. Postera prezentācija (prezentēja asoc. prof U.Dumpis).
7. **E.Pujate**, A. Balode, P. Oss, U. Dumpis. Association between antibiotic use and incidence of methicillin-resistant Staphylococcus aureus in general ICU. 17-ais Eiropas Klīniskās mikrobioloģijas un infekcijas slimību kongress (ECCMID) un 25-tais Starptautiskai ķimioterapijas kongress (ICC). 31.03.- 03.04.2007, Minhene, Vācija. Postera prezentācija.
8. **E.Pujate**, D.Vigante, E.Kvista, D.Rudzite, D.Kurina, K.Mezgaile, I.Vingre, V.Zdune, A.Mironovska, I.Lama, O. Nikitina, M.Kula, R.Snipe, L.Zeidaka, U.Dumpis. Repeated prevalence studies on antibiotic use in Latvian hospitals 2003-2005. 7-tais Ziemeļu-Baltijas Infekcijas slimību congress. Rīga, Latvija. Septembris 18 - 20, 2006. Mutiska prezentācija.
9. **E.Pujate**, E.Kvista, E.Miklasevics, I.Grave, A.Balode, U.Dumpis. Epidemiology of the methicillin resistant Staphylococcus aureus in the Latvian multidisciplinary teaching hospital. 7-tais Ziemeļu-Baltijas Infekcijas slimību congress. Rīga, Latvija. Septembris 18 - 20, 2006. Postera prezentācija.
10. **E.Pujate**, Arta Balode, Pēteris Ošs, Uga Dumpis. Antibiotiku patēriņš un meticilīnrezistentā Staphylococcus aureus (MRSA) infekcija un nēsāšana vispārējās intensīvās terapijas nodaļā. Latvijas Universitātes, 65. zinātniskā konference, medicīnas sekcija. 1.02.2007. Rīga, Latvija. Mutiska prezentācija.
11. **E.Pujate**. Antibiotic usage in Latvia. BALTICCARE konference "Infekciju kontrole: daloties pieredzē. 16.03-18.03.2006. Pleskava, Krievija. Mutiska prezentācija.
12. **E.Pujate**, I.Apine, U.Dumpis. Comparison of different antibiotic consumption measurement methods in large multidisciplinary hospital. 16-ais Eiropas Klīniskās mikrobioloģijas un infekcijas slimību kongress (ECCMID), 2006.gads. Nica, Francija. Postera prezentācija.
13. **E.Pujate**, D.Vigante, E.Kočkina, D.Pavlovska, A.Mironovska, I.Lāma, O.Ņikitina, M.Kūla, R.Snipe, L.Zeidaka, U.Dumpis Two consecutive point prevalence studies on indications for antibiotic use in selected Latvian hospitals. 16-ais Eiropas Klīniskās mikrobioloģijas un infekcijas slimību kongress (ECCMID), Kopenhāgena, Dānija. 2005. gads. Postera prezentācija (prezentēja asoc. Prof U.Dumpis).

10. DARBĀ IZMANTOTIE ATTĒLI

1.attēls Antibakteriālo līdzekļu patēriņš Zviedrijā (1978-2007. gads) (Mölstad, 2008)	23
2.attēls. DU 90% princips. PSKUS 1997. gads (pulmonoloģijas un alergoloģijas profils).	45
3.attēls. AB saņemošo pacientu īpatsvars pētījuma slimnīcās dažādos gados (2003.-2011.gads)	67
4.attēls. AB saņemošo pacientu īpatsvars (%) četrās daudzprofilu slimnīcās (2003.-2011.gads).....	68
5.attēls. AB saņemošo pacientu īpatsvars (%) pētījuma slimnīcās (2011. gads).....	70
6.attēls. AB saņemošo pacientu īpatsvars dažāda profila nodaļās (2005. un 2011.gads).....	71
7.attēls. Lietotās AB grupas pētījuma slimnīcās (2011.gads)	72
8.attēls. Lietotās AB grupas pētījuma (ATC 3. līmenis) dažāda profila slimnīcās (2011. gads).	73
9.attēls. Biežāk lietoto AB grupu sadalījums 2003., 2005., 2007. un 2011.gadā.	73
10.attēls. Cefalosporīnu un penicilīna kombināciju sadalījuma izmaiņas pētījuma gados	74
11.attēls. AB ievades veida sadalījums 2003., 2005., 2007. un 2011. gadā.	75
12.attēls. AB lietošanas nolūks 2003., 2005., 2007. un 2011. gadā.....	75
13.attēls. Ķirurģiskai profilaksei biežāk lietotie AB (181 AB, 2011. gads).....	77
14.attēls. Ķirurģiskai profilaksei biežāk nozīmētie AB un to kombinācijas (n=150, 2011. gads).	78
15.attēls. Biežāk nozīmētie AB un to kombinācijas sadzīvē iegūtas pneimonijas ārstēšanai.	79
16.attēls. Iztērēto gultdienu un uzņemto pacientu izmaiņas PSKUS (1997.-2010. gads)	80
17.attēls. PSKUS sistēmiski lietoto AB patēriņš izteikts DDD (1997.-2010.gadam).	81
18.attēls. PSKUS sistēmiski lietoto AB patēriņš izteikts DDD/100 GD un DDD/100 ADM.....	81
19.attēls. Kopējais sistēmiski lietoto AB patēriņš PSKUS (2000-2008.gads, DDD/100 GD).....	82
20.attēls. Ikmēneša patēriņš DDD/ 100GD (2005.-2010. gads).....	83
21.attēls. PSKUS lietoto AB spektrs (DDD) (1997.-2010.gadam).	84
22.attēls. β laktām grupas (J01C) AB patēriņš (1997. -2010.gads).....	85
23.attēls. Cītu β laktāmu (J01D) grupas AB patēriņš (1997.-2010.gads).....	86
24.attēls. Fluorhinolonu (J01MA) patēriņš DDD uz 100 gultdienām (1997.-2010. gads).....	87
25.attēls. Ikmēneša fluorhinolonu patēriņš DDD/100 GD (2005.-2011. gads).....	87
26.attēls. Vankomicīna patēriņa izmaiņas DDD uz 100 GD (1997.-2010.).....	88
27.attēls. Lietoto AB skaits un 90% DDD sastādošo AB skaits PSKUS.	88
28.attēls. Būtiskākās tendences 90% DU analīzē (1997-2010.gads).....	89
29.attēls. AB patēriņš PSKUS dažāda profila nodaļās (1997.-2010.gads).....	90
30.attēls. AB patēriņš dažāda profila nodaļās izteikts DDD/ 100 gultdienām (2007.-2010.gads).	91
31.attēls. AB patēriņš reanimācijas nodaļās izteikts DDD un DDD/100 GD (2001.-2010.gads)	91
32.attēls. ARAB patēriņš uz 100 gultdienām un % īpatsvars pētījuma periodos.	93
33.attēls. ARAB patēriņa DDD/100 gultdienām, novērotās un prognozētās variācijas.	93
34.attēls. Lietoto ARAB sadalījums (DDD/100 GD) dažādos periodos.	94
35.attēls. ARAB patēriņa laika sēriju grafiks (2007.-2011. gadam).	94
36.attēls. ARAB patēriņa DDD/100 gultdienām, novērotās un prognozētās variācijas.	95

37.attēls. AB saņemamo pacientu īpatsvars (2002.-2010.gads).	96
38.attēls. Lietoto AB grupu procentuālais sadalījums (2003.-2010.gads).	96
39.attēls. Biežāk nozīmēto AB procentuālās izmaiņas (2003.-2010.gads).	97
40.attēls. Infekciju un VASI prevalences rādītāji PSKUS (2003.-2010. gads).	97
41.attēls Korelācija starp AB saņemamo pacientu īpatsvaru % PPS un AB patēriņu izteiktu kā DDD/100 GD (2003.-2011.gads)	99
42.attēls ATC3 līmeņa AB sadalījums izmantojot aptiekas datus un PPS rezultātus (2010.gads)	99
43.attēls β laktām grupas, penicilīnu īpatsvars izmantojot DDD metodi un PPS (2003. -2010.gads).	100
44.attēls. Karbapenēmu patēriņš (DDD/1000 GD) un KRACB gadījumu skaits uz 1000 GD.	101
45.attēls. Karbapenēmu patēriņš (DDD/1000 GD) un KRCAB uz1000 GD (2008.-2010.).	102
46.attēls. MRSA gadījumu skaits/1000 GD un kopējais AB patēriņš DDD/100 GD.	102
47.attēls. MRSA gadījumu skaits uz 1000 GD un ciprofloksacīna patēriņš DDD/1000 GD.	103
48.attēls. Izlietoto AB procentuālais sadalījums (2003.-2006.) reanimācijas nodaļā, DDD un MRSA pacientu vidū.	104
49.attēls. <i>E.coli</i> jutība PSKUS no 2003-2010. gadam.	105
50.attēls. <i>E.coli</i> jutība pret fluorhinoloniem ($r = 0,885$, $p < 0,05$) un ciprofloksacīna patēriņš PSKUS (2003.-2010. gadam).	105
51.attēls. Saistība starp trešās paaudzes cefalosporīnu patēriņu un <i>E. coli</i> rezistenci.	106
52.attēls. Saistība starp plaša spektra penicilīnu patēriņu un <i>E.coli</i> rezistenci pret plaša spektra penicilīnu (J01CA) grupas AB.	107
53.attēls. Biežāk testēto AB jutība dažāda profila nodaļās (2003.-2010. gads).	108
54.attēls. <i>S.aureus</i> jutība PSKUS (2003.-2010. gads).	108
55.attēls. Gultu skaits ES slimnīcās un slimnīcās izlietoto AB skaits DDD uz 1000 iedzīvotājiem dienā (2009. gads), balstoties uz Eurostat un ESAC datiem. (EUROSTAT, 2009) (ESAC Management Team, 2010)	111
56.attēls. Latvijas slimnīcās lietoto AB patēriņa procentuālais sadalījums balstoties uz ESAC-Net rezultātiem (DID) un prevalences pētījuma rezultātiem (nozīmējumu skaits).	116
57.attēls. Novērotais un modelētais AB ikgadējais patēriņš (1997.-2016.).	153
58.attēls. Prognozētais un novērotais ikmēneša AB patēriņš.	154
59.attēls. Izlietotās DDD dažāda profila ķirurģijas nodaļās (2010. gads).	155
60.attēls. Ikmēneša AB patēriņš ķirurģiska profila nodaļās (DDD).	156
61.attēls. Lietoto antibakteriālo līdzekļu spektrs ķirurģiska profila nodaļās (DDD).	156
62.attēls. Biežāk lietoto β laktāmu grupas AB, penicilīnu (J01C) sadalījums ķirurģiska profila nodaļās.	157
63.attēls. Ikmēneša AB patēriņš DDD terapeitiska profila nodaļās (2005.-2011. gads).	158
64.attēls. Lietoto antibakteriālo līdzekļu spektrs terapeitiska profila nodaļās (DDD).	158
65.attēls. Biežāk lietoto β laktāmu grupas AB, penicilīnu (J01C) sadalījums terapeitiska profila nodaļās.	159

66.attēls. Lietoto AB spektrs un AB patēriņa tendences vispārējās reanimācijas nodaļā.	159
67.attēls. β laktāmu grupas AB, penicilīnu (J01C) patēriņš vispārējās reanimācijas nodaļā.	160
68.attēls. Cītu β laktām grupas AB patēriņš vispārējās reanimācijas nodaļā.	160
69.attēls. Kolistīna un linezolīda nozīmēto DDD skaits vispārējā reanimācijas nodaļā.	161
70.attēls. Antibakteriālo līdzekļu patēriņš Pulmonoloģijas un alergoloģijas centra stacionārā nodaļā (2001.-2010. gads) izteikts uz gultdienām un uzņemtajiem pacientiem.	162
71.attēls. Lietotās AB grupas Plaušu un alergoloģijas centra nodaļā (DDD uz 100 GD).	162
72.attēls. Biežāk lietotie β laktāmu grupas AB (J01C) un novērotās tendences Plaušu un alergoloģijas centra nodaļā.	163
73.attēls. Cefalosporīnu patēriņa izmaiņas (2001.-2011. gads).	163
74.attēls. Lietotie linkozamīdi un makrolīdi DDD/100 gultdienām.	163
75.attēls. Ciprofloksacīna patēriņš DDD/100 gultdienām.	164

11. PATEICĪBAS

Autore izsaka vislielāko pateicību visiem, kuri dažādos darba izstrādes periodos sniedza palīdzību.

Asociētajam profesoram Ugam Dumpim par ticību, atbalstu un nebeidzamām diskusijām daudzu gadu garumā. Visiem Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas Infekciju uzraudzības dienesta kolēģiem par palīdzību un sapratni. Dakterei Annai Auziņai par vērtīgajām sarunām par uzraudzības sistēmu vēsturi Latvijā. Agitai Melbārdei-Kelmerei par draudzīgu plecu, Oļegam Sazonovam par sapratni, dr. Artai Balodei par profesionālu piemēru un padomiem.

Darba tapšana nebūtu arī iespējama bez cītīgajiem kolēģiem dažādās Latvijas slimnīcās. Visu vārdus nemaz nav iespējams uzskaitīt, bet vienā vārdā sakot – tiem, kas piedalījās antibiotiku patēriņa prevalences pētījumos dažādos pētījuma gados. Īpaša pateicība dr. Dacei Vīgantei, kura pirmā mani iepazīstināja ar antimikrobās rezistences, infekciju un antibiotiku saprātīgas lietošanas nozīmi sabiedrības veselībā.

Darba tapšana nebūtu iespējama bez mana vīra Roberta atbalsta dēla Miķeļa audzināšanā un visas pārējās ģimenes ticības maniem spēkiem un līdzī jušanas.

Paldies dzimtai, kurā zinātne un zināšanas vienmēr turētas augstā godā.

1.pielikums

AB lietošanas un ar veselības aprūpi saistīto infekciju prevalences pētījumi Latvijā (2004.-2010.gads)

PĒTĪJUMA FORMA

SLIMNĪCA _____ NODAĻAS PROFILS _____ NODAĻAS N _____ GULTU SKAITS NODAĻĀ _____
 STACIONĒTO PACIENTU SKAITS _____
 PĒTĪJUMA DATUMS ___ / ___ / _____ ANTIBIOTIKU SAŅEMOŠO PACIENTU SKAITS _____

Pacienta identifikācijas numurs	Dzimums	Vecums	Dienas stacionārā	Antibiotiku lietošanas indikācija														Uzsējums	Antibiotika	Deva (mg)	Reizes dienā	Lietošanas veids														
				Nav	Profilakse		Ārstēšana															PO	IM	IV	Cits											
					Ķirur- ģiska	Terapei- tiska	Slimnīcā iegūta infekcija							Sadzīvē iegūta infekcija																						
							1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7																
							8	9	10	11	12	13	14	8	9	10	11	12	13	14																
							15	16	17	18	19	20	21	15	16	17	18	19	20	21																

PREVALENCES PĒTĪJUMA ANKETAS SKAIDROJUMS

I Informācija par nodaļu (anketas augša)

Slimnīca - ierakstīt slimnīcas nosaukumu.

Nodaļas profils:

- | | | | | | |
|---------------------|-----------------------------|------------------------|-------------------------|----------------------|----------------------------|
| 1. Vēdera ķirurģija | 4. Traumatoloģija | 7. Plastiskā ķirurģija | 10. ITN vispārējā | 13. Neonatālā ITN | 16. Pulmonoloģija |
| 2. Kardioloģija | 5. Stomatoloģiskā ķirurģija | 8. Gastroenteroloģija | 11. ITN kardiokirurģija | 14. Nefroloģija | 17. Rehabilitācija |
| 3. Neiroķirurģija | 6. Asinsvadu ķirurģija | 9. Ginekoloģija | 12. ITN neiroķirurģija | 15. Otolaringoloģija | 18. Kŗūšu kurvja ķirurģija |

19. Transplantoloģija	23. Infekciju slimības	27. Pediatrija vispārējā	30. Pediatrija cita	34. Neuroloģija
20. Endokrinoloģija	24. Dzemdniecība	28. Pediatrija ķirurģija	31. Reimatoloģija	35. Dermatoloģija
21. Geriatrija	25. Onkoloģija	29. Pediatrija	32. Psihiatrija	36. Tuberkuloze
22. Hematoloģija	26. Oftalmoloģija	kardiokirurģija	33. Uroloģija	37. Apdegumi

Nodaļas numurs - Numurs, kāds ir nodaļai stacionārā

Gultu skaits - oficiālais gultu skaits nodaļā.

Pacientu skaits nodaļā - pacientu skaits, kuri iestājušies nodaļā pirms pētījuma dienas plkst. 8. 00 .

Antibiotikas saņemamo pacientu skaits - pacientu skaits, kuri pētījuma dienā saņem antimikrobus līdzekļus (skat. līdzekļu sarakstu 2.1.punktā). Pieskaita arī pacientus, kuriem antibiotikas lietotas profilaksei pēc ķirurģiskām indikācijām.

Datums - aptaujas dienas datums.

II Informācija par pacientu:

Pacienta identifikācija - slimības vēstures numurs.

Dzimums – V – vīrietis, S- sievietē.

Vecums - norādīt pacienta vecumu tikai gados. Zīdaiņiem – O gadi bez mēnešiem

Dienas pēc hospitalizācijas sākuma- dienu skaits pēc iestāšanās stacionārā

Antibiotiku lietošanas indikācijas (atbilstošo atzīmēt ar krustiņu):

Nav - nepamatoti ieilgusi ķirurģiskā profilakse (ilgāk par 24 stundām pēc operācijas sākuma) vai ārsts nevar pamatot antimikrobā līdzekļa nozīmēšanu.

Profilakse pēc ķirurģiskām indikācijām (ķirurģiska) – antimikroba līdzeklis lietots pirms operācijas vai operācijas laikā un turpināts lietot ne ilgāk par 24 stundām pēc operācijas. Ja antibiotika tiek lietota ilgāk par 24 stundām pēc operācijas, tā uzskatāma par ārstēšanu vai iemesls neskaidrs; pēc terapeitiskām indikācijām (terapeitiska) - pacientam ar ievērojamu imūnsupresiju (piem., neitropēnija, AIDS, onkoloģija, neiznēsāti bērni);

Ārstēšana - medikaments tiek lietots zināmas vai nediagnosticētas infekcijas ārstēšanai; Infekcijas, kas saistītas ar antibiotiku terapiju. Infekcijas slimība uzskatāma par iegūtu slimnīcā, ja tā parādījusies vairāk kā 48 stundas pēc pacienta uzņemšanas slimnīcā un nav atradusies inkubācijas periodā uzņemšanas laikā. Ārpus slimnīcas iegūta saslimšana ir novērota, jau pacientu uzņemot slimnīcā.

Infekcija jāatzīmē ar krustiņu pēc numura. Vienam pacientam var būt vairākas infekcijas, gan sadzīves gan slimnīcā iegūtas. Tās visas jāatzīmē ar krustiņu.

1. Primāra sepse – ārsta diagnoze rakstiski fiksēta pacienta vēsturē, vai pozitīvs asins uzskats + klīniskā aina
2. Augšējā elpceļu infekcija – ārsta diagnoze: sinusīti (haimorīti), rinīts, laringīts, faringīts, tonsilīts, traheīts, vidusauss iekaisums.
3. Apakšējo elpceļu infekcija – ārsta diagnoze: pneimonija, hroniskas plaušu obstruktīvas slimības paasinājums (bakteriālas dabas)
4. Urīnceļu infekcija - ārsta diagnoze: uretrīts, cistīts, bakteriāls prostatīts, pielonefrīts.
5. Ķirurģiskās brūces infekcija - ārsta pamatojums, informācija no pārsiešanas māsām
6. Intraabdomināla infekcija – holecistīts, divertikulīts, peritonīts (tikai ne sekundārs pēc ķirurģijas), aknu abscess, liesas abscess
7. Kauli un locītavas – osteomielīts, spondilīts, septisks artrīts, ārsta diagnoze
8. CNS infekcija – meningīts, epidurīts, smadzeņu abscess ārsta diagnoze
9. Ginekoloģiska infekcija - ārsta diagnoze rakstiski fiksēta pacienta vēsturē
10. Perinatāla infekcija – ārsta diagnoze: jaundzimušo sepse, urīnceļu infekcija, ādas, nabas iekaisums, jaundzimušo zarnu infekciju slimības.
11. Acs infekcija – ārsta diagnoze
12. Ādas un zemādas infekcijas - ārsta diagnoze

- | | |
|---|---|
| 13. Sirds asinsvadu infekcija – septisks endokardīts, varstules un artērijas protēzes infekcija | 17. Zarnu infekcija – šigelloze, salmonelozes septiska forma, hemokolīts ar temperatūru |
| 14. Neskaidras etioloģijas drudzis - ārsta pamatojums - empīriskā terapija febrīlam slimniekam (parasti jābūt arī leukocitozei, novirzei pa kreisi, CRP palielināts). | 18. Tuberkuloze - standartterapija |
| 15. Centrālo asinsvadu katetra infekcija - ārsta pamatojums, iekaisums katetra vieta+ drudzis | 19. Helicobacter pilori ārstēšana- standarterapija |
| 16. Mutes dobuma infekcija – dentāla infekcija, stomatīts | 20. C. Difficile ārstēšana – metronidazols vai vankomicīns PO |
| | 21. Cita – jebkura cita ārstēšana |

7. Antibiotikas

Nosaukums - norādīt atbilstošā medikamenta ķīmisko nosaukumu (firma nosaukumi neder). Var atzīmēt trīs vienlaicīgi lietotos līdzekļus. Ja pacients saņem 4 antibiotikas, tad aizpildīt pēdējā ailītē

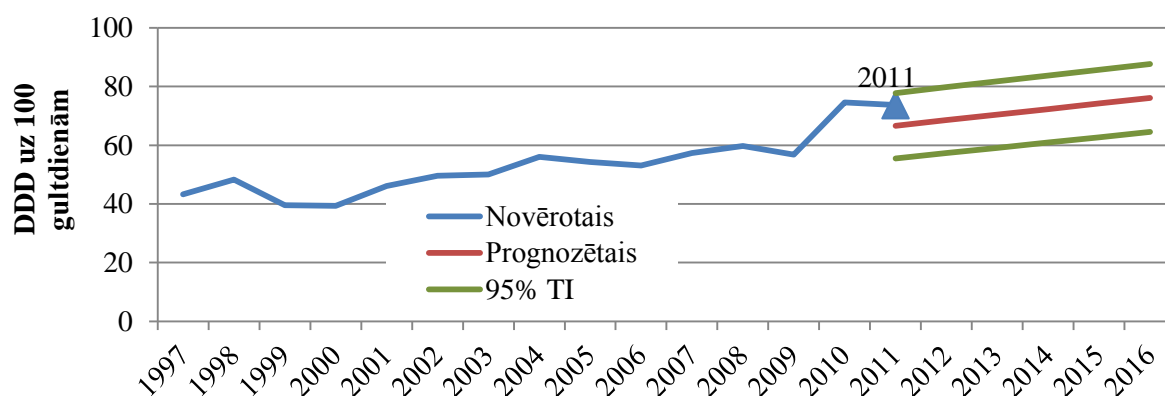
Deva – norādīt lietoto devu miligramos. 1g = 1000mg.

Reizes dienā – norādīt cik reizes konkrētais līdzeklis ir nozīmēts pacientam pētījuma dienā.

Lietošanas veids – antimikrobā līdzekļa lietošanas veids (atbilstošo atzīmēt ar krustiņu): PO- per os; IM – intramuskulāri; IV – intravenozi; citi – piemēram, intraperitoneāli, intratekāli.

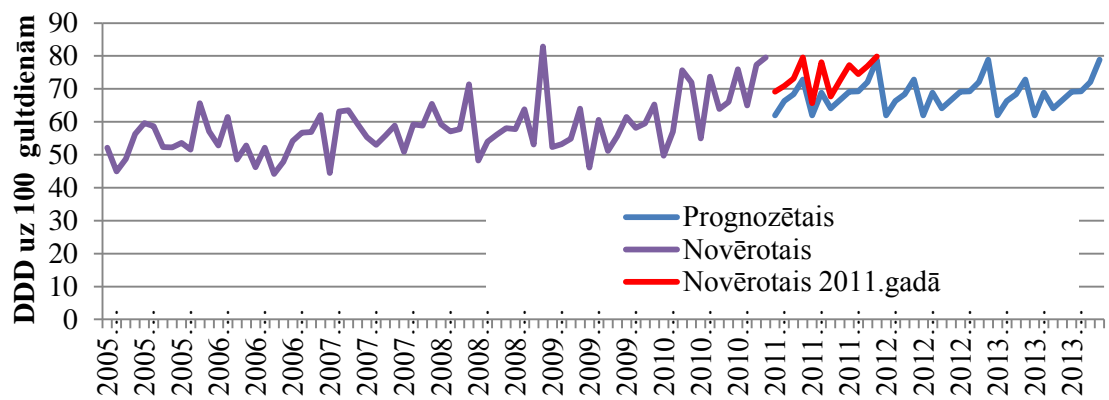
Prognostiskais AB patēriņš PSKUS

Aplūkojot kopējo AB patēriņu par laika posmu no 1997. gada, var vērot statistiski ticamu patēriņa pieaugumu un lineāru tendenci. Tā kā DDD/100 GD ir starptautiski atzīts rādītājs patēriņa izvērtēšanai, var prognozēt iespējamo patēriņu. Izmantotā HOLTA modeļa atbilstību nav laba, jo Ljung-Box statistika (modificēta *Box-Pierce*) norāda uz statistiski ticamu atšķirību no modeļa, bet R^2 vērtība ir 0,68. Tam par iemeslu var būt nelielais laika punktu skaits. Prognozētais AB patēriņš 2016. gadā var sasniegt 76,1 DDD uz 100 BD (95% TI: 64,5;87,6). Tā kā viens no pieauguma iemesliem ir aprūpes intensificēšanās, diez vai iespējama turpmāka aprūpes intensitātes palielināšanās. Līdz ar to, arī reālajam AB patēriņam nevajadzētu pieaugt tik strauji. Tomēr modeļa prognozētajam, salīdzinot ar 2011. gada novēroto patēriņu, novērota atbilstība.



57.attēls. Novērotais un modelētais AB ikgadējais patēriņš (1997.-2016.).

Lai būtu pieejams plašāks laika punktu skaits tendenču izvērtēšanai, izmantots arī ikmēneša patēriņš, bet tikai laika periodam no 2005. Līdz 2010. gadam. Kā redzams (57.attēls), šajos gados pieauguma temps nav bijis tik straujš ($r=0,52$, $p<0,05$). Lai izvēlētos piemērotāko prognozētā patēriņa modeli, izmantota SPSS laika sēriju analīzes „Expert modeller” funkcija un sezonālais modelis (R^2 vērtība ir 0,702). Lai pārbaudītu modeļa atbilstību, izmantoti 2011. gada ik mēneši dati un iegūti ļoti tuvi rezultāti. Starp novērotajiem rezultātiem un modeļa aprēķinātajiem rezultātiem statistiski ticama atšķirība nepastāv, un, tā kā lineārā pieauguma tendence nav izteikta, tad arī prognozētajos rādītājos to novērot nevar (58.attēls).

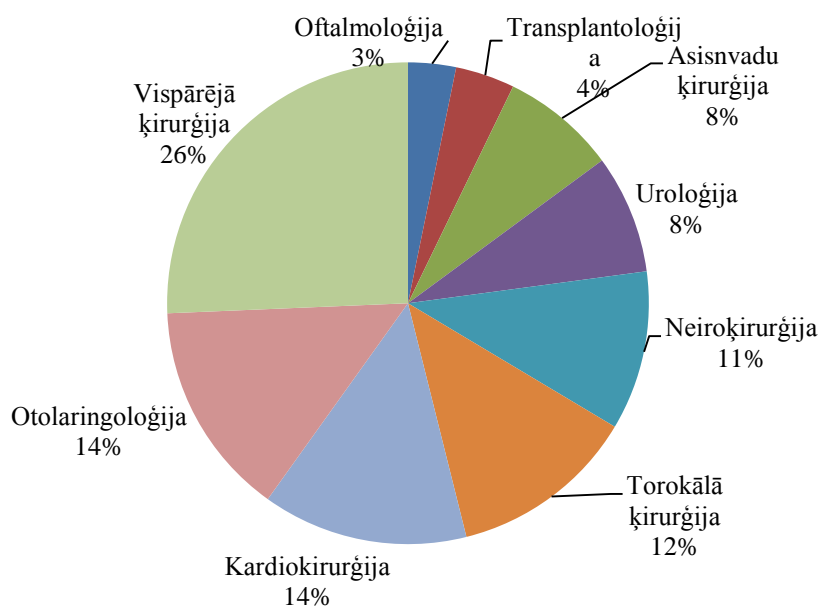


58.attēls. Prognozētais un novērotais ikmēneša AB patēriņš.

Antibakteriālo līdzekļu patēriņa analīze PSKUS dažāda profila nodaļās

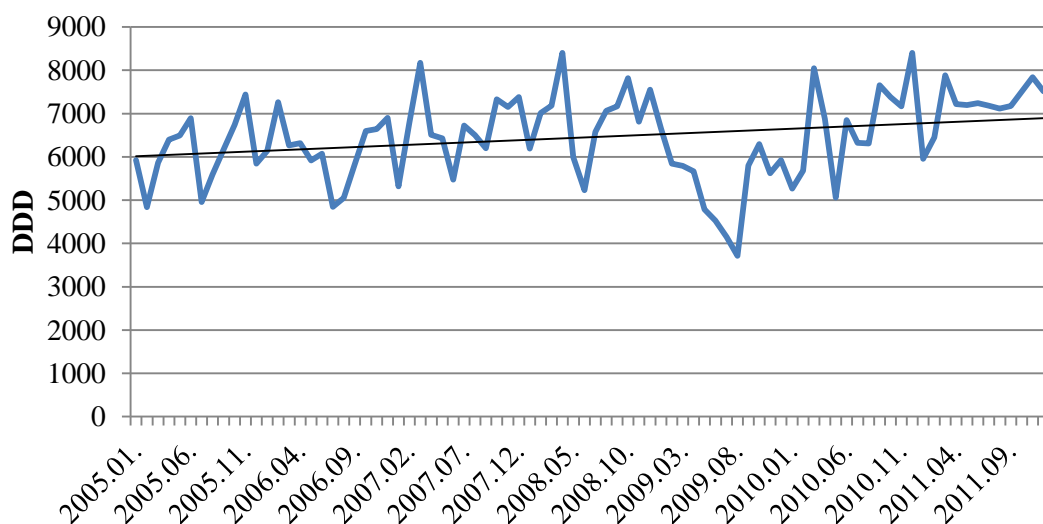
AB patēriņš ķirurģijas nodaļās

Vairāk nekā puse no visiem AB tiek patērēti ķirurģiska profila nodaļās. Lai gan rādītājs, izteikts pret GD, nav tik liels kā reanimācijas nodaļā, tas rada ievērojamu ekoloģisko spiedienu, tāpēc izprast patēriņa īpatnības dažādās ķirurģiskās nodaļās ir īpaši būtiski. 2010. gadā 26% no visām DDD ķirurģiska profila nodaļās izlietoti vispārējās ķirurģijas nodaļās. Liels apjoms izlietots arī otorinolaringoloģijas un kardiokirurģijas nodaļā. Pieauguma tendence no 2005. līdz 2011. gadam kopējā iztērēto DDD apjomā novērojama tikai kardiokirurģijas nodaļās (DDD, $r=0,87$, $B=610,6$, $p<0,05$).

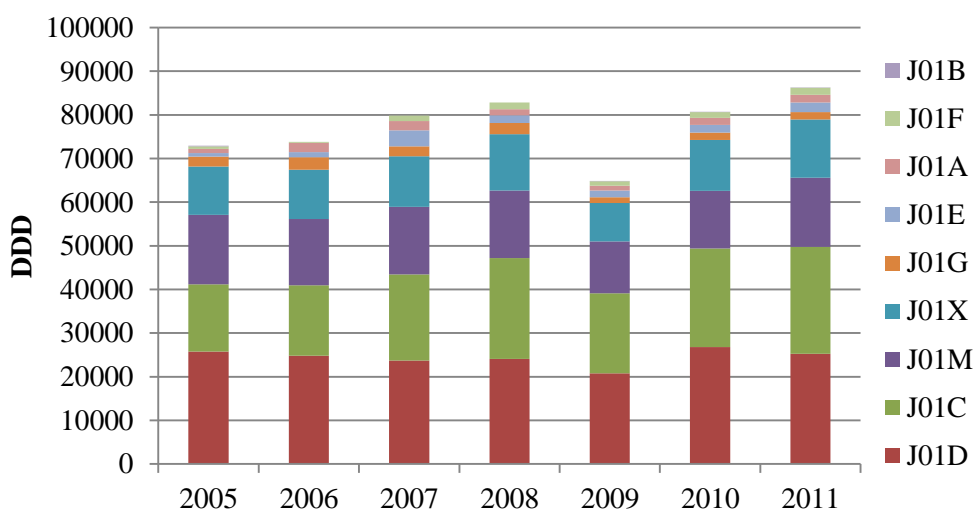


59.attēls. Izlietotās DDD dažāda profila ķirurģijas nodaļās (2010. gads).

Tāpat kā novērots kopējā AB patēriņā slimnīcā, straujš kritums bija vērojams 2009. gada vasaras mēnešos. Kopumā slimnīcā 2009. gada jūlija patēriņš bija 58,9% no iepriekšējā gada patēriņa, bet ķirurģiska profila nodaļās izsniegto DDD skaits samazinājās par 63%. Tomēr šis samazinājums noticis uz noteikta ķirurģiska profila nodaļu rēķina. Asinsvadu ķirurģijā patēriņš sasniedz tikai 27,8% no 2008. gada jūlija patēriņa, bet neiroķirurģijā un vispārējās ķirurģijas nodaļās attiecīgi tikai 31,3% un 38,6%. Interesanti, ka oftalmoloģijas, krūšu kurvja ķirurģijas un transplanoloģijas nodaļās AB patēriņš bija lielāks nekā iepriekšējos gados. Šīs 2009. gada īpatnības liedz runāt par tendencēm (53.attēls).

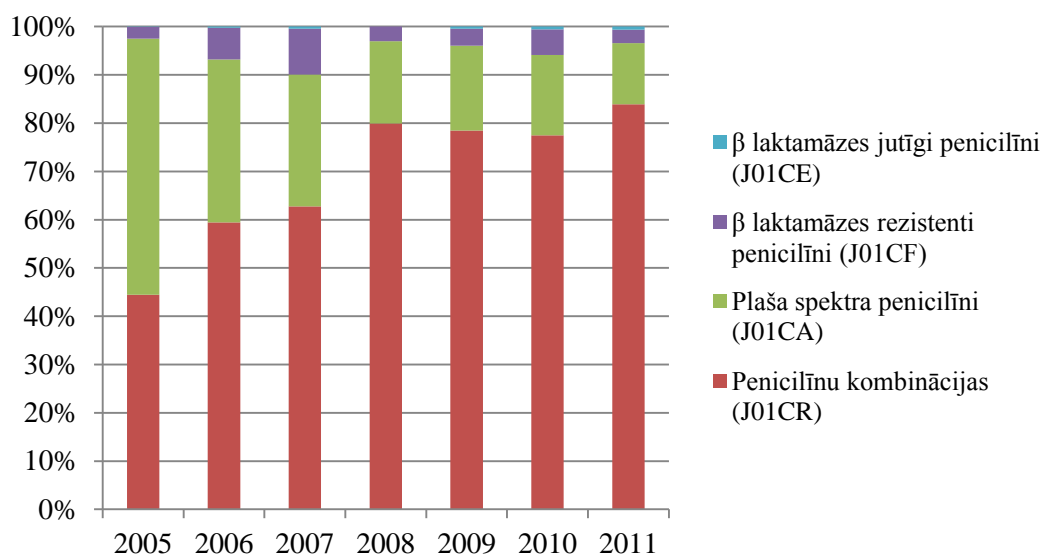
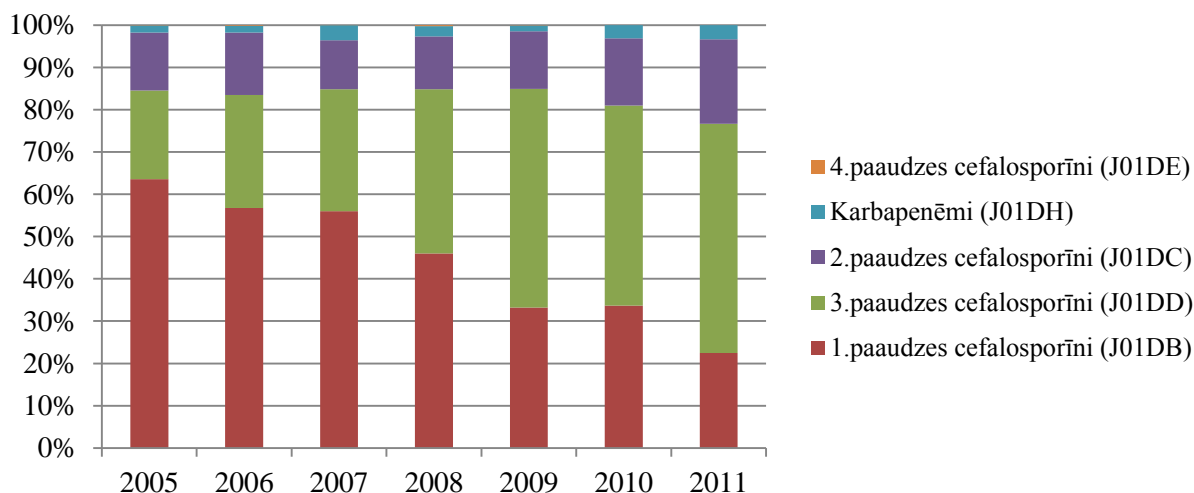


60.attēls. Ikmēneša AB patēriņš ķirurģiska profila nodaļās (DDD).



61.attēls. Lietoto antibakteriālo līdzekļu spektrs ķirurģiska profila nodaļās (DDD).

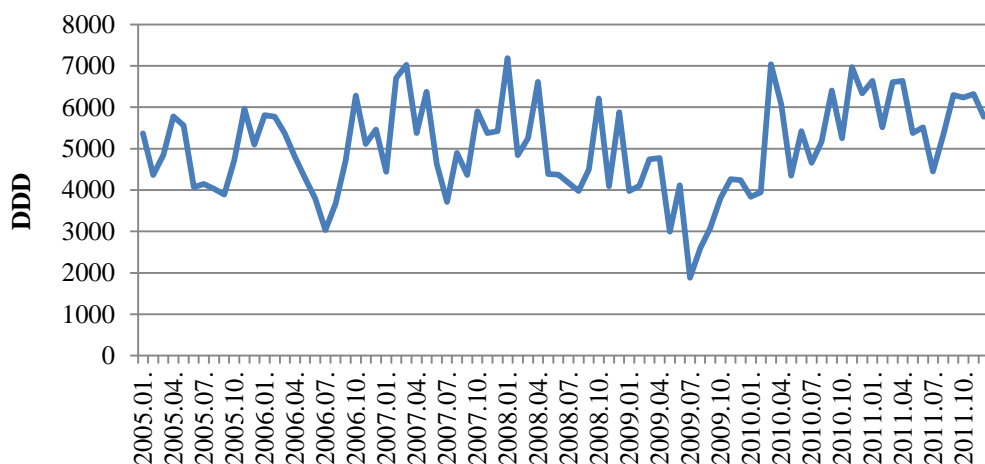
Analizējot lietoto AB spektru, nav novērotas būtiskas izmaiņas. Visbiežāk tika lietoti citi β laktāmu grupas AB (cefalosporīni un karbapenēmi). To īpatsvars kopš 2005. gada nav mainījies (29,0 – 35,3%). ATC 4. līmenī novērotas būtiskas izmaiņas. Tāpat kā slimnīcā kopumā, pirmās paaudzes cefalosporīnus nomainījuši trešās paaudzes cefalosporīni. 2011. gadā palielinājies arī otrās paaudzes cefalosporīnu īpatsvars līdz 20% no kopējā J01D grupas patēriņa. Palielinājusies arī penicilīna kombināciju lietošana - pārsvarā amoksicilīna/klavulānskābes. Jāatzīmē, ka kopējais izlietoto šīs grupas AB apjoms ir palielinājies (62.attēls).



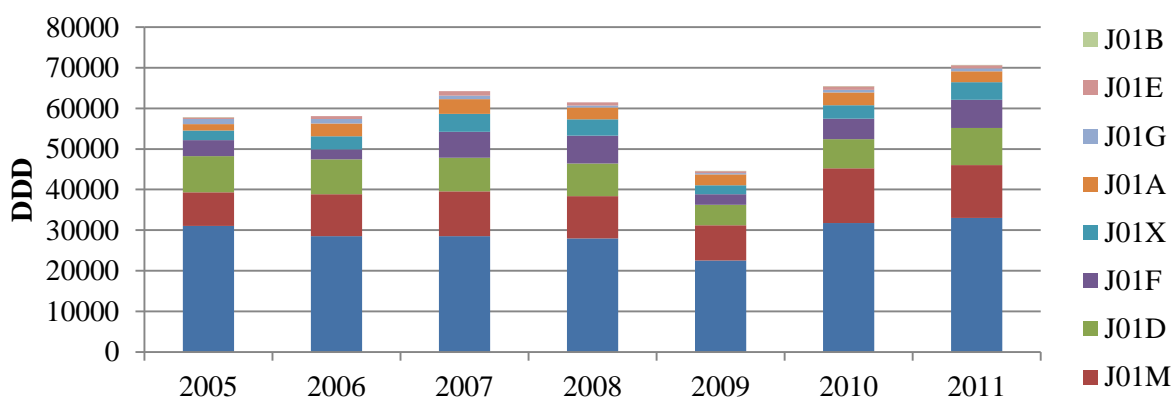
62.attēls. Biežāk lietoto β laktāmu grupas AB, penicilīnu (J01C) sadalījums ķirurģiska profila nodaļās.

11.1.1. AB patēriņš terapeitiska profila nodaļās

31,2-36% no kopējām iztērētajām DDD ir iztērētas terapeitiska profila nodaļās. Tā kā slimnīcas terapeitiskajās nodaļās ir liels pacientu skaits un izlietoto gultdienu apjoms, AB lietošanas intensitāte ir salīdzinoši neliela. Kopējā patēriņā (DDD) nav vērojamas pieauguma tendences (63.attēls, 30.attēls).

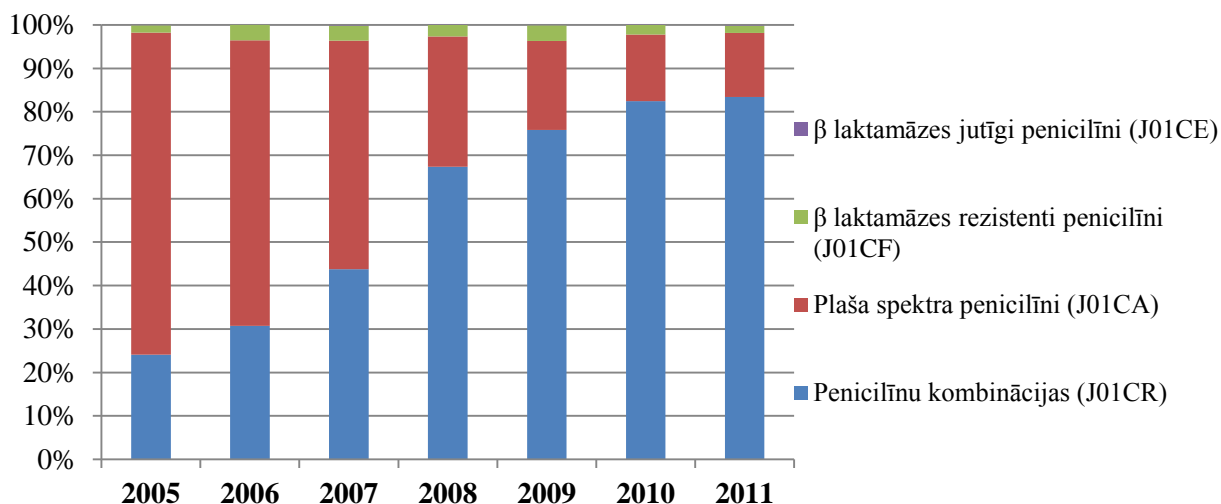


63.attēls. Ikmēneša AB patēriņš DDD terapeitiska profila nodaļās (2005.-2011. gads).



64.attēls. Lietoto antibakteriālo līdzekļu spektrs terapeitiska profila nodaļās (DDD).

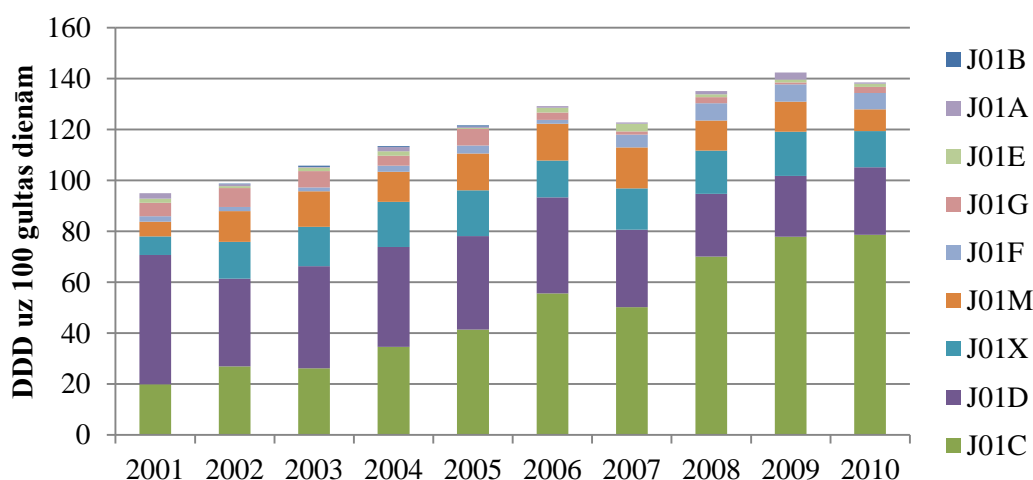
Analizējot lietoto antibakteriālo līdzekļu spektru ATC 3. līmenī, nav novērotas būtiskas izmaiņas. Plašāk lietotā AB grupa ir β laktāmu grupas AB, penicilīni (J01C). Citas AB grupas tiek lietotas ievērojami retāk. Citi β laktāmu grupas AB (J01D) dažādos gados veido tikai 11-15% no AB patēriņa terapeitiskās nodaļās. Aplūkojot lietoto penicilīnu spektru, ATC 4. līmenī, iezīmējas jau kopumā slimnīcā novērotā prakse, ka plaša spektra penicilīni (J01CA) tiek gandrīz pilnībā aizstāti ar penicilīna kombināciju (J01CR) lietošanu (64.attēls).



65.attēls. Biežāk lietoto β laktāmu grupas AB, penicilīnu (J01C) sadalījums terapeitiska profila nodaļās.

Vispārējā reanimācijas nodaļa

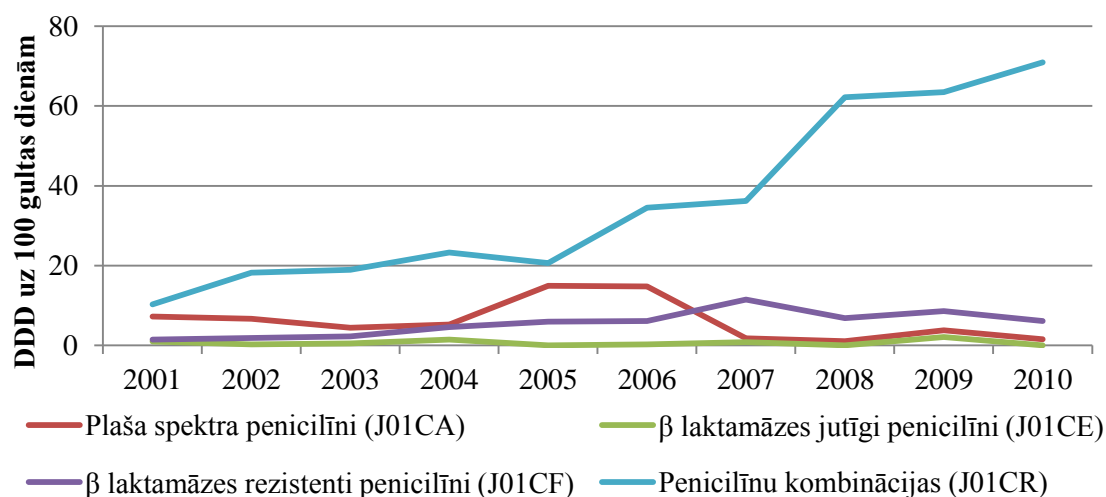
Aptuveni 60% no AB reanimācijas nodaļās tiek patērētas vispārējās reanimācijas nodaļā. 2010. gadā vispārējās reanimācijas nodaļā iztērētas 6,7% no visām DDD. Vispārējās reanimācijas nodaļā vidējais (2001.-2010. gads) patēriņš bija 8536,0 DDD (SD=1614,5) un pieaugums ir bijis statistiski nozīmīgs (DDD, B=486,2, $r=0,91$, $p<0,05$). Desmit gadu laikā DDD/100 GD arī ir statistiski ticami pieaudzis (DDD/100 GD, $p<0,05$, $r=0,97$, B=5,336). Rezultāti liecina, ka antibakteriālās rezistences selekcijas spiedienam vispārējās reanimācijas nodaļā ir tendence ar palielināties un mainās arī lietoto AB spektrs.



66.attēls. Lietoto AB spektrs un AB patēriņa tendences vispārējās reanimācijas nodaļā.

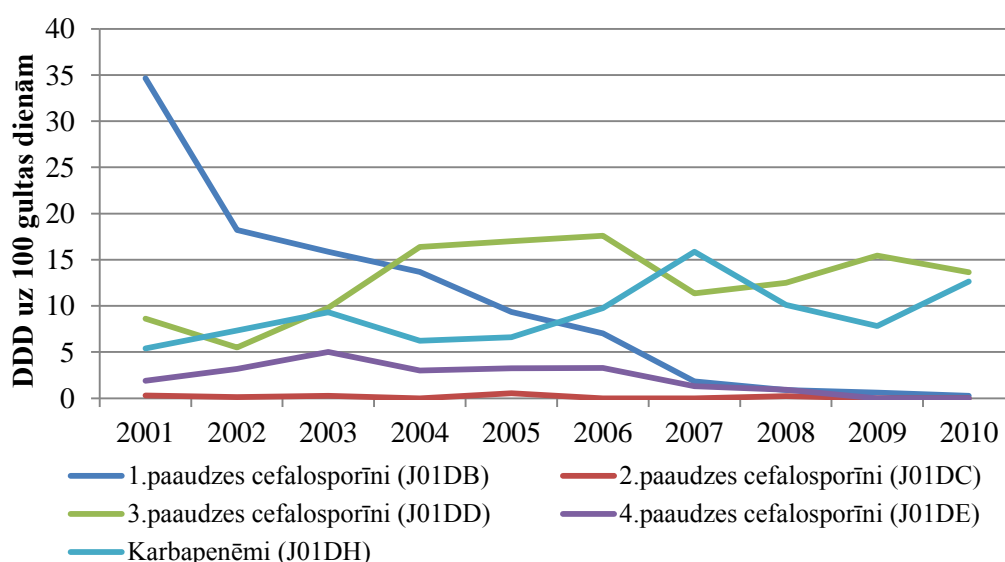
Aplūkojot AB patēriņu, skaidri iezīmējas biežāk lietotās AB grupas. β laktāma grupas AB, penicilīni (J01C) 2010. gadā sastāda vairāk nekā 50% no kopējā AB patēriņa reanimācijas nodaļā. Otra biežāk lietoto AB grupa ir citi β laktāmu grupas AB (cefalosporīni un karbapenēmi) (66.attēls).

β laktāmu grupas AB, penicilīnu loma 10 gadu laikā pieaugusi gandrīz 4 reizes (no 19,9 līdz 78,6 DDD/100 GD). Mainījies arī proporcionālais īpatsvars no 20,9% 2001. gadā līdz pat 56,7% 2010. gadā. Tas notiek galvenokārt uz penicilīna kombināciju (J01CR) rēķina, kuru patēriņš pieaudzis 6,9 reizes ($r=0,947$, $p<0,05$, B=6,86). Pavisam nedaudz pieaudzis pret β laktamāzēm rezistentu penicilīnu patēriņš ($r=0,773$, B=0,802, $p<0,05$), taču tas vēl ir neliels (60.attēls).



67.attēls. β laktāmu grupas AB, penicilīnu (J01C) patēriņš vispārējās reanimācijas nodaļā.

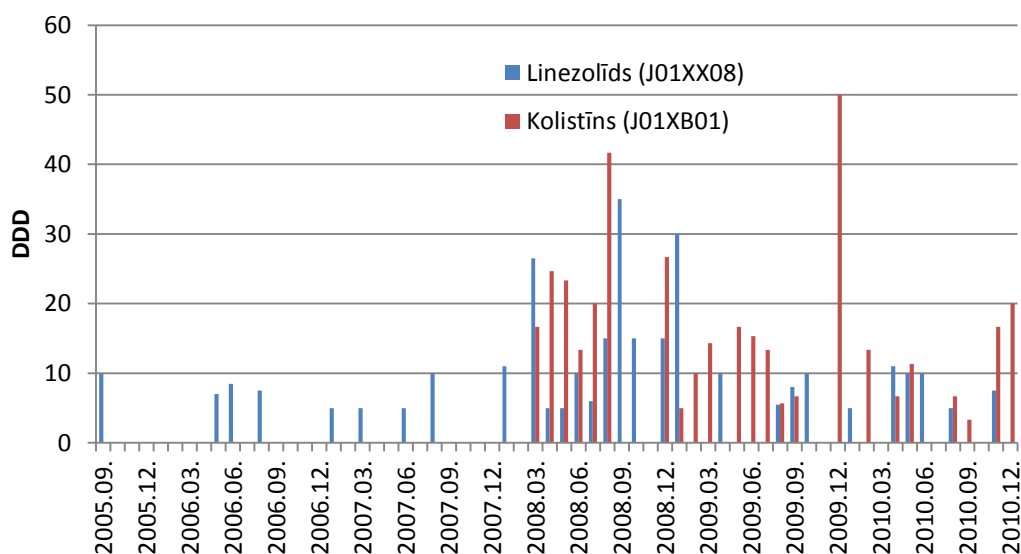
Kopējais cefalosporīnu un karbapenēmu (J01D) patēriņš PSKUS vispārējās reanimācijas nodaļā samazinājies ($r=0,869$, $B=-2,396$, $p<0,05$). Tas galvenokārt noticis pateicoties pirmās paaudzes cefalosporīnu samazinājumam (no 34,7 DDD/100 GD līdz 0,3 DDD uz 100 GD). Tāpat kā kopumā slimnīcā, palielinājies 3.paaudzes cefalosporīnu patēriņš ($r=0,525$, $p=0,119$) un karbapenēmu patēriņš ($r=0,598$, $p=0,68$), bet pieaugumi nav bijuši statistiski ticami (68).



68.attēls. Citu β laktām grupas AB patēriņš vispārējās reanimācijas nodaļā.

Trešā biežāk lietotā AB grupa ir “citi antimikrobie līdzekļi” (J01X). To vidū biežākie ir metronidazols (J01XD) un vankomicīns (J01XA). Vankomicīna patēriņš 10 gadu laikā ir pieaudzis 5,5 reizes ($r=0,814$, $p<0,05$, $B=0,753$). Metronidazola patēriņa samazinājums nav bijis statistiski ticams. Hinolonu grupas AB patēriņš (J01M) vispārējās reanimācijas nodaļā

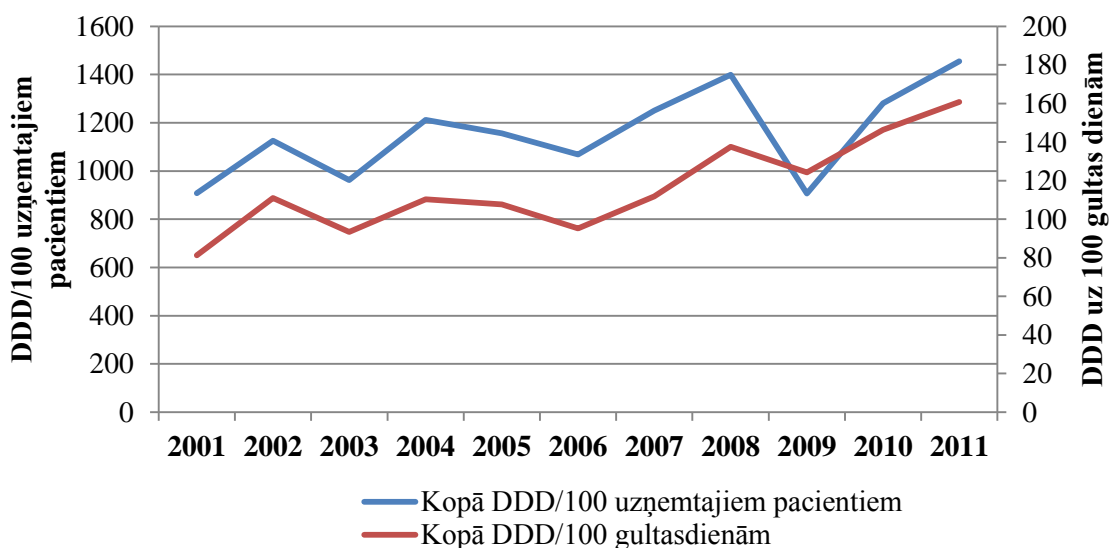
nav pieaudzis. Jāatzīmē, ka pēdējos piecos gados arvien biežāk pacientiem tiek nozīmēts arī linezolīds un kolistīns (69.attēls).



69.attēls. Kolistīna un linezolīda nozīmēto DDD skaits vispārējā reanimācijas nodaļā.

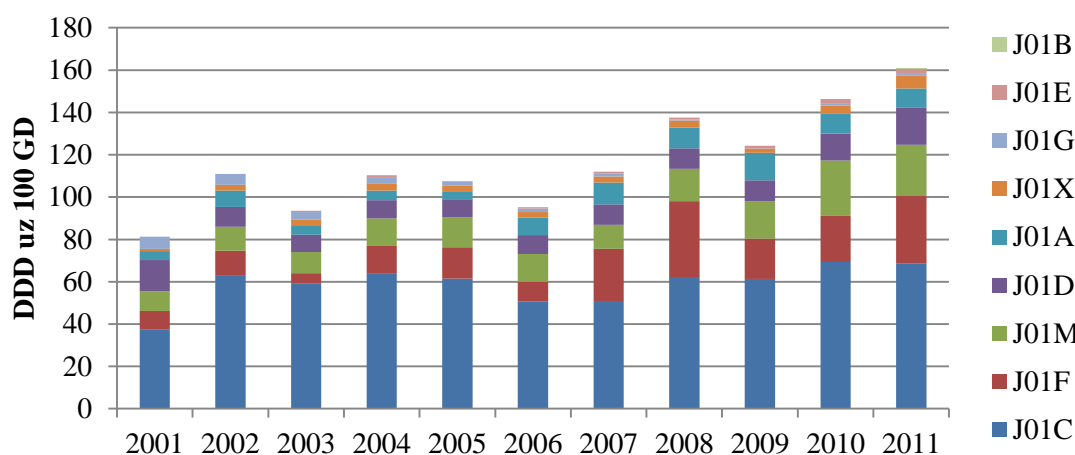
Pulmonoloģijas un alergoloģijas nodaļa

PSKUS Pulmonoloģijas un alergoloģijas centra stacionārie pacienti bieži saņem antibakteriālo terapiju, jo tur koncentrējas pacienti ar elpceļu saslimšanām, tai skaitā arī pacienti ar pneimonijām. Šajās nodaļās patēriņš vidēji sastāda 13,1% (11,1-15,7% dažādos gados) no kopējā patēriņa. Gripas epidēmiskās sezonas laikā 14. nodaļā tiek hospitalizēti pacienti ar aizdomām par gripu. Uzņemto pacientu skaits un izlietoto gultas dienu skaits nav statistiski ticami mainījies. Kopējais izmantoto DDD apjoms kopš 2001. gada nav lineāri un statistiski ticami pieaudzis, jo, tāpat kā visā slimnīcā, vērojams straujš samazinājums 2009. gadā. Vidēji izlietoti 21063,7 DDD (SD=3888,1), bet tas pieaudzis no 17214,6 DDD 2001. gadā līdz pat 29039 DDD 2011. gadā. Vidēji iztērētas 116,4 DDD uz 100 GD, bet rādītājs variē no 81,3 – 2001. gadā līdz 160,9 DDD uz 100 GD 2011. gadā. Izlietoto AB apjoms DDD uz 100 GD arī palielinājies un, neskatoties uz 2009. gada samazinājumu, uzrādījis statistiski ticamu lineāru pieauguma tendenci (DDD GD, $r=0,87$, $B=6,28$, $p<0,05$) (70.attēls).

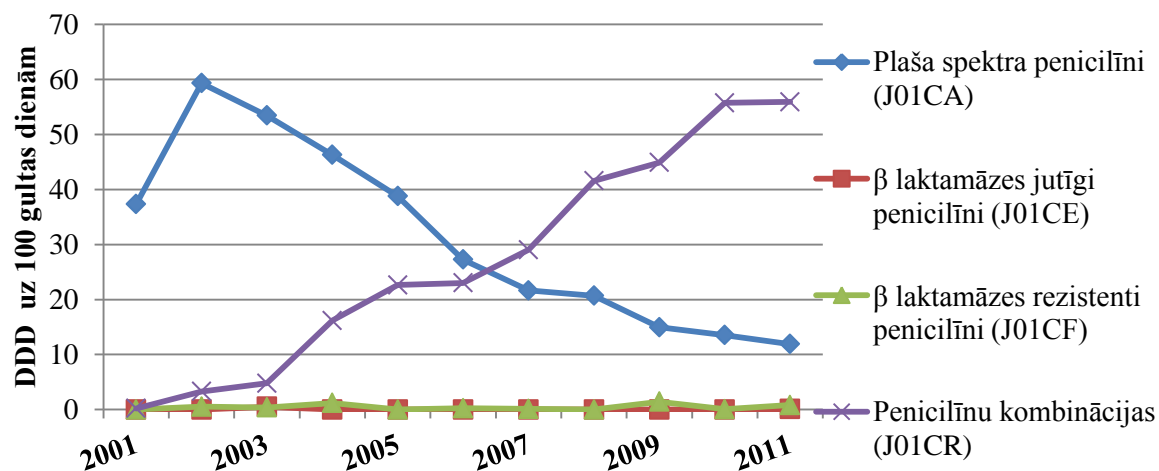


70.attēls. Antibakteriālo līdzekļu patēriņš Pulmonoloģijas un alergoloģijas centra stacionārā nodaļā (2001.-2010. gads) izteikts uz gultsdienām un uzņemtajiem pacientiem.

Aplūkojot lietoto AB grupas, visplašāk tiek lietoti β laktāmu grupas AB, penicilīni (J01C), bet salīdzinoši reti tiek lietoti citi β laktāmu grupas AB (cefalosporīni un karbapenēmi). Otrā visbiežāk lietotā AB grupa ir makrolīdu grupas AB (J01 F) (71.attēls).

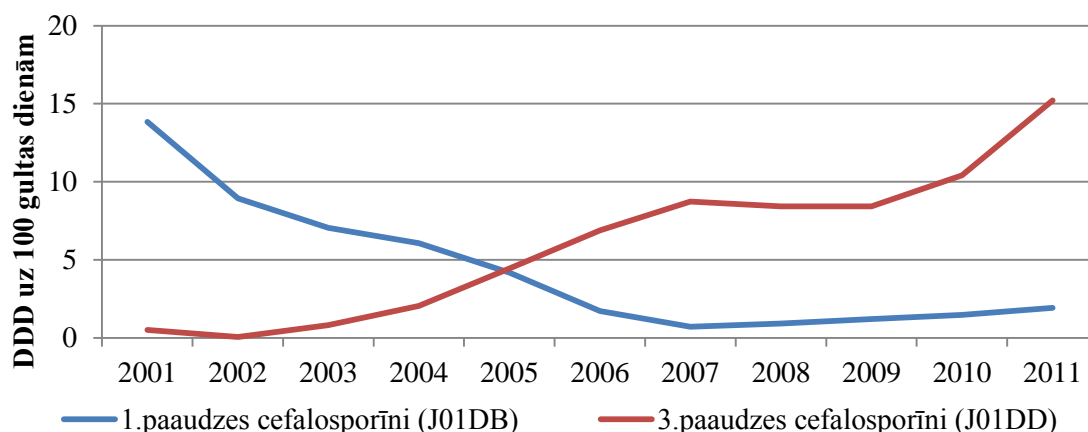


71.attēls. Lietotās AB grupas Plaušu un alergoloģijas centra nodaļā (DDD uz 100 GD).



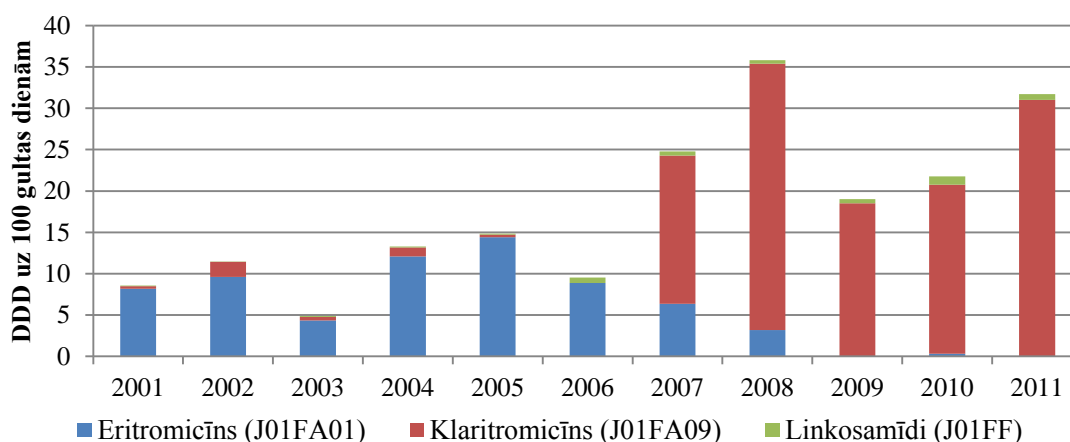
72.attēls. Biežāk lietotie β laktāmu grupas AB (J01C) un novērotās tendences Plaušu un alergoloģijas centra nodaļā.

Analizējot β laktām grupas AB ATC 4. līmenī, iezīmējas Slimnīcā kopumā novērotā tendence – pāreja no plaša spektra penicilīnu (J01CA) lietošanas uz penicilīnu kombināciju lietošanu (J01CR). Diemžēl, nelielo plaša spektra penicilīnu (tieši ampicilīna) patēriņu 2001. gadā un arī iepriekšējos gados retrospektīvi analizēt nav iespējams. Citu penicilīna grupas AB patēriņš (J01D) nav mainījies, bet pirmās paaudzes cefalosporīnus pilnībā ir nomainījuši trešās paaudzes cefalosporīni un šīs tendences ir statistiski ticamas (73.attēls). Karbapenēmu patēriņš ir mazs, bet ir vērojams neliels pieaugums, kas nav statistiski ticams.



73.attēls. Cefalosporīnu patēriņa izmaiņas (2001. gads-2011. gads).

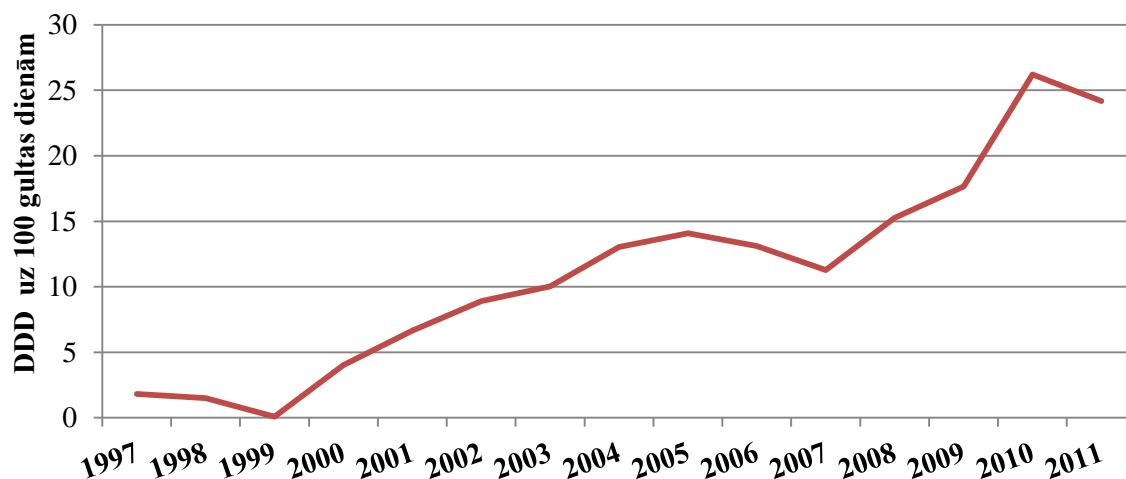
Makrolīdu (J01F) grupas AB ir otra visplašāk lietotā AB grupa. Makrolīdu grupas AB patēriņš ir pieaudzis (DDD/100BD, $r=0,78$, $B=2,315$, $p<0,05$) un tas noticis pateicoties klaritromicīna patēriņa pieaugumam. Līdz 2006. gadam eritromicīns bija galvenā lietotā makrolīdu grupas AB, bet tagad plaši tiek lietots klaritromicīns (74.attēls).



74.attēls. Lietotie linkozamīdi un makrolīdi DDD/100 gultdienām.

Interesanti, ka pētījuma periodā statistiski ticami pieaudzis arī hinolonu (J01M) grupas AB patēriņš, uz ciprofloksacīna rēķina (DDD/GD, $r=0,90$, $B=1,70$, $p<0,05$)(75.attēls).

Samazinājies ir tikai aminoglikozīdu grupas AB patēriņš (J01G), jo ievērojami samazinājies gentamicīna patēriņš (16 reizes).



75.attēls. Ciprofloksacīna patēriņš DDD/100 guldiem.

Plaušu un alergoloģijas centra nodaļā par laiku no 1997.-2010. gadam veikta arī 90%DU analīze. Kopumā no 1997. līdz 2010. gadam pacientiem ik gadus nozīmētas 16-23 AB, bet 7,2 (6-8) AB veido 90% no kopējā patēriņa. Ampicilīns (J01CA01) no 1997.-2006. gadam bija vai nu pirmā vai otrā biežāk lietotā AB. Ampicilīna īpatsvars palielinās laika posmā no 1997. gada līdz 2003. gadam (29,5% 1997. gadā, bet 48,7% 2003. gadā). Amoksicilīns/klavulānskābe patēriņa struktūrā parādās no 2000. gada. Sākotnēji tā īpatsvars ir mazāks nekā 1%, bet kopš 2007. gada tas ir biežāk lietotais AB. 2010. gadā tas veido vairāk nekā 1/3 no kopējā patēriņa (34,2%) 14.nodaļā. Ievērojami palielinājusies arī klaritromicīna loma kopējā AB spektrā. Līdz 2006. gadam tas nepārsniedz 1%, bet 2010. gadā veido 14,0% no kopējā patēriņa. Kā redzams, šī analīzes pieeja atbilstoši raksturo nozīmīgākās izmaiņas pētījuma laikā.