

Elīta Ardava

Inga Gūtmane

Agnese Prīliņa

ANTIBAKTERIOLOĢISKO LĪDZEKĻU NEADEKVĀTA LIETOJUMA SEKAS



Antibakterioloģisko līdzekļu neadekvāta lietojuma sekas

Anotācija

Mācību materiāls paredzēts ārsta, māsas, ārsta palīga, farmaceita un farmaceita asistenta zināšanu papildināšanai par antibakteriālas terapijas attīstības vēsturi, problēmām, kas saistītas ar to lietošanu un nākotnes izaicinājumiem, lai tiktu uzlaboti pacientu aprūpes galarezultāti.

Šis mācību materiāls ietver teorētisku pārskatu par neadekvātu antibakteriālo līdzekļu lietošanas cēloņiem, to novēršanas iespējām, rekomendācijas izplatītāko infekcijas slimību ārstēšanā. Materiālā iekļauts antibakteriālo līdzekļu raksturojums, to biežākās blaknes, antimikrobās rezistences iemesli un veidošanās mehānismi. Sniegts ieskats pareizai un atbildīgai antibakteriālai terapijai īpašām pacientu grupām un starptautiskās politikas veidošanā jaunu antibiotiku izstrādes un esošo saglabāšanas nākošajām paaudzēm jomās.

SAĪSINĀJUMI

AB – antibiotikas

AMR – antimikrobiālā rezistence

CrCl - kreatinīna klīrensa

CRO – C reaktīvais olbaltums

DDD – definētā diennakts deva

ES – Eiropas Savienība

GFR - glomerulārās filtrācijas ātruma

GP – ģimenes ārsts (*general practitioner*)

Gram (+) – gram pozitīvās baktērijas

Gram(-) – gram negatīvās baktērijas

H2 receptoru antagonisti – histamīna divi receptoru antagonisti

IgE – imunoglobulīns E

IIS - iegurņa iekaisuma slimība

IM – intra muskulāra ievadīšana

MGE - mobiliem ģenētiskiem elementiem

PBP - penicilīna saistošais proteīns

PVO – Pasaules veselības organizācija

SIP - sadzīvē iegūta pneimonija

TID –

TMP / SMX - trimetoprima-sulfametoksazola

UCI – urīnceļu infekcija

SATURS

Ievads	5
1. Neadekvāta antibiotiku lietošana.....	7
2. Antibakteriālo līdzekļu raksturojums	13
2.1. Antibakteriālās terapijas attīstība	13
2.2. Baktēriju sistematika un laboratoriskie rādītāji.....	14
2.3. Antibakteriālo līdzekļu farmakoloģiskais raksturojums.....	17
2.4. Antibakteriālo līdzekļu biežākās blakusparādības.....	20
3. Antibakteriālā terapija	23
3.1. Antibakteriālo līdzekļu lietošanas vadlīnijas biežāko infekcijas slimību gadījumos	23
3.2. Izaicinājumi antibakteriālo līdzekļu nozīmēšanā	23
3.3. Antibakteriālo līdzekļu lietošana stacionārās ārstniecības iestādēs.....	28
3.4. Antibiotiku rezistence.....	29
3.5. Pareiza un atbildīga antibakteriālā terapija īpašām pacientu grupām.....	30
3.6. Antibakteriālo līdzekļu nākotne	33
Izmantotā literatūra	35
Pielikumi	38

IEVADS

Infekcijas slimību izpēte notiek jau gadsimtiem ilgi. Jēdziens par slimību, piemēram, mēra, baku, holēras un daudzām citām infekcijas izcelsmes slimībām radās jau senajām tautām. Ilgi pirms mūsu ēras tika veikti daži elementārie piesardzības pasākumi pret infekcijas slimībām. Tomēr šie atsevišķie novērojumi un drosmīgie minējumi bija ļoti tālu no patiesām zinātniskām atziņām (1).

Jau senajā Grieķijā daži filozofi, piemēram, Tukidīds (Thucydides), pauda priekšstatu par infekcijas slimību, kuru izraisa dzīvi patogēni ("izplatīšanos"), taču šie zinātnieki nevarēja apstiprināt savus pieņēmumus ar ticamiem faktiem. Viņš saprata, ka cilvēki viens otram nodod saslimšanu un tie, kas izdzīvoja otro reizi neraslimst (2).

Mūsdienās infekcijas slimība vairs neuztveram kā nāves spriedumu, tomēr par spīti antibiotiku un vakcīnu attīstībai, infekcijas slimības joprojām ir nopietns sabiedrības veselības apdraudējums un viens no izplatītākajiem nāves cēloņiem. Tam par iemeslu ir vīrusu, baktēriju un parazītu spēja laika gaitā mainīties un pielāgoties. Ap 75% šodienas patogēnu ir zooniski, kas nozīmē, ka tie spēj pārvietoties no dzīvniekiem uz cilvēku un otrādi (piemēram, putnu gripa).

Latvijas Slimību profilakses un kontroles centrs atzīst, ka antibiotiku rezistence ir pieaugoša sabiedrības veselības problēma Eiropas slimnīcās un sabiedrībā kopumā, kas kļūst arvien nopietnāka. Nepareiza antibiotiku izvēle un lietošana rada mikroorganismu rezistenci jeb noturību pret antibiotikām. Rezistentas baktērijas izdzīvo antibiotiku klātbūtnē un turpina vairoties, pāldzinot slimību vai pat izraisot slimnieka nāvi (3).

Kā liecina antibakteriālo līdzekļu patēriņa dati, Latvijā antibiotiku patēriņš cilvēku ārstēšanai ir viens no zemākajiem rādītājiem Eiropas Savienībā. Ir svarīgi šo pozīciju saglabāt vai panākt to, ka šis rādītājs samazinās vēl vairāk, vienlaicīgi panākot kvalitatīvu veselības aprūpes pakalpojumu pieejamību Latvijas iedzīvotājiem (4).

Metodiskā materiāla mērķis ir sniegt veselības aprūpes speciālistiem papildus zināšanas par neadekvātas antibakteriālās terapijas iemesliem, rezistences cēloņiem un mehānismiem antibiotiku pielietošanas izaicinājumiem, lai nodrošinātu iespējami labākus pacientu aprūpes galarezultātus individuālam pacientam un nodrošinātu to efektivitātes saglabāšanu sabiedrībai kopumā. Mērķa īstenošana ietver sekojošus uzdevumus:

1. Iepazīstināt speciālistus ar statistikas datiem un faktoriem, kas veicina neadekvātu antibakteriālo terapiju, to novēršanas ceļiem;
2. Iepazīstināt auditoriju ar antibakteriālās rezistences veidošanās mehānismiem, to novēršanas politiku ES un pasaules kontekstā;

3. Sniegt papildus zināšanas par antibakteriālo līdzekļu raksturojumu un biežākajām blaknēm;
4. Sniegt informāciju par antibakteriālo līdzekļu izmantošanas rekomendācijām pie biežāk sastopamajām infekcijas slimībām un īpašām pacientu grupām.

1. NEADEKVĀTA ANTIBIOTIKU LIETOŠANA

Antibiotikas ir viena no rentablākajām medicīniskās iejaukšanās iespējām dzīvības glābšanai gan cilvēkiem gan dzīvniekiem, kas ir veiksmīgi izmantota (kalpojusi) jau ilgāku laiku (5).

Šodien antibiotiku iedarbību apdraud straujā rezistences palielināšanās (ABR), kas kopā ar jaunu antibiotiku trūkumu tiek uzskatīts par būtisku globālu cilvēku un dzīvnieku veselības draudu.

AMR problēma ir akcentēta arī Latvijas politikas plānošanas dokumentos. Sabiedrības veselības pamatnostādņu virsmērķis ir palielināt Latvijas iedzīvotāju veselīgi nodzīvoto dzīves gadu skaitu un novērst priekšlaicīgu nāvi, saglabājot, uzlabojot un atjaunojot veselību.

AMR jāsaka "vienas veselības" ietvaros – cilvēku un dzīvnieku veselības, pārtikas un arī vides aspektā. Rezistentās baktērijas var izplatīties no viena organisma uz citu un no vienas valsts uz citu. AMR neaptur ģeogrāfiskās vai bioloģiskās robežas (6).

ABR attīstības galvenais virzītājspēks ir neracionāla antibiotiku lietošana. Saskaņā ar Pasaules Veselību Organizācijas (PVO) definīciju, zāles ir jālieto "racionāli" (t.i., pienācīgi, pareizi, precīzi, atbildīgi) atbilstošās zāles, atbilstošā devā, (kas atbilst individuālām prasībām), atbilstošā (pareizā) laikā, un par iespējami zemākām izmaksām sabiedrībai un ar atbilstošu informāciju (lietošanas dokumentēšana, arī pacienta (aprūpētāja) informācijas sagatavošana).

"Neracionāls" (t.i., nepiemērots, nepareizs, neprecīzs) vai nevajadzīga zāļu lietošana notiek, ja viens vai vairāki no šiem nosacījumiem nav izpildīti. (6).

2015. gadā antibiotiku patēriņš sistēmiskai lietošanai Eiropas Kopienas valstīs (t.i., ārpus slimnīcām) bija - Grieķija 36,1 diena (noteiktā dienas deva (DDD)) uz 1000 iedzīvotāju dienā (DDD / TID). Tikmēr Nīderlandē mazāk nekā trešdaļa no šī apjoma - 10,7 DDD / TID. No 2011. līdz 2015. gadam novērota antibiotiku lietošanas samazināšanās tendence Somijā, Nīderlandē un Zviedrijā(5).

Apvienotajā Karalistē tika veikts pētījums, kurā analizēja ģimenes ārstu praksēs izrakstītās antibiotikas no 2013. – 2015. gadam. Tajā konstatēja, ka 8,8% līdz 23,1% no visām antibiotiku receptēm var tikt klasificētas kā nepiemērotas (nepamatotas).

Gadījumi, kuros biežāk bija nepiemēroti (nepamatoti) nozīmējumi:

- iekaisis kakls (23,0% no visām nepiemērotajām receptēm)
- klepus (22,2%)
- sinusīts (7,6%)
- ausu infekcija (akūta vidusauss iekaisums (5,7%).

Pētnieki secināja: "Šis darbs parāda, ka pastāv nozīmīga, neatbilstoša (neadekvāta) antibiotiku izrakstīšana." "Precīzākas norādes par nozīmējumiem un dziļāka izpratne par atbilstošu antibiotiku lietošanu ilgtermiņā ļautu noteikt turpmāku to izrakstīšanas samazināšanas potenciālu (7).

Mūsdienās visā pasaulē pret antibiotikām rezistentās infekcijas izraisa aptuveni 700 000 nāves gadījumu gadā. Paredzams, ka laika posmā līdz 2050. gadam šis skaitlis sasniegs jau 10 miljonus, saistītās izmaksas pasaules mērogā var pieaugt līdz pat 100 triljoniem ASV dolāru, ja netiks veikti nekādi pasākumi. Katru gadu, tikai Eiropas Savienībā (ES), 25 000 pacientu mirst sakarā ar infekcijām, ko izraisa multirezistentas baktērijas, kas sabiedrībai izmaksā aptuveni 1,5 miljardi eiro gadā. Gaidāms, ka līdz 2050. gadam kumulatīvie zaudējumi, kas radušies rezistences dēļ, sasniegs 2,9 triljonus ASV dolāru.

Lai atbilstoši novērstu ABR draudus, ir svarīgi izprast galvenos faktorus, kas Eiropā izraisa neracionālu antibiotiku lietošanu:

1) no sabiedrības atkarīgie faktori:

- sabiedrības zināšanu un izpratnes trūkums;
- piekļuve antibiotikām bez receptes;
- tiek izmantotas antibiotikas, kas palikušas no iepriekšējiem kursiem.

2) no veselības aprūpes speciālistiem atkarīgie faktori:

- veselības aprūpes pakalpojumu sniedzēju nepilnīgās zināšanas, nepietiekama informācija par antibiotisko līdzekļu lietošanu un rezistenci;
- farmācijas industrijas ietekme;
- ātras un pietiekamas diagnostikas trūkums (nepieejamība);
- ārstu un pacientu mijiedarbība (savstarpēja ietekme);
- farmaceitu zināšanu, attieksmes un izpratnes nepilnības par antibiotisko līdzekļu lietošanu un rezistenci.

Sabiedrības zināšanas, attieksme un pārliecība par antibiotiku lietošanu ir noteicošie faktori neracionālai antibiotiku lietošanai. Jaunākais Eiropabarometrs ziņojums parādīja, ka 34% eiropiešu ir lietojuši antibiotikas vismaz vienu reizi 2016. gadā. No tā var secināt, ka ir jāpalielina sabiedrības informētība par antibiotiku lietošanu un rezistenci.

Piemēram, 57 procenti nav informēti, ka antibiotikas ir neefektīvas pret vīrusiem, un 44 procenti nezina, ka antibiotikām nav ietekme uz saaukstēšanos un gripu. Ir atšķirības šajā jomā starp valstīm un sociālām grupām. Antibiotiku lietošana ir augstāka (plašāka) sabiedrības daļā ar zemāku izglītības līmeni (39% salīdzinājumā ar 32–33 %) un ekonomiski sliktākos apstākļos (44% salīdzinājumā ar 31%) Tomēr tika parādīts arī pretējais Zviedrijas dienvidos, kur sociāli

ekonomiskais stāvoklis ir labāks, tomēr ir saistīts ar augstāku antibiotiku lietošanu, īpaši bērniem vecumā no 0 līdz 6 gadiem. Reģionos ar augstu vidējo ģimenes ienākumu un augstu nodarbinātības līmeni, bija novērota augstāka (plašāka) antibiotiku lietošana nekā citos rajonos. Tas liecina, ka antibiotiku lietošana bērniem, dažos gadījumos palielinās kopā ar vecāku labklājības pakāpi, bet to nevar izskaidrot tikai ar ekonomiskiem faktoriem. Salīdzinošais Eiropas pētījums atklāja, ka visaugstākais nepareizu priekšstatu indekss, kas veicina neadekvātu antibiotiku lietošanu bija Eiropas dienvidu un austrumu valstīs. Eiropā lielākā ABR izplatība ir konstatēta valstīs, kur cilvēkiem ir zemāks izpratnes līmenis par šo jautājumu. Galvenais faktors šeit ir kultūras atšķirības, sabiedrības attieksme, uzskati un zināšanas par antibiotiku lietošanu, rezistence un pašārstēšanās.

Lietuvas pētījums parādīja, ka divām trešdaļām dalībnieku bija nepietiekams zināšanu līmenis par antibiotikām, un, ka dalībnieki tiecās pārvērtēt savas zināšanas, kas var paaugstināt neadekvātu lietošanu pašārstēšanās apstākļos.

Saskaņā ar Eirobarometeru, informācijas avoti par antibiotikām ir atšķirīgi valstīs, bet kopumā tikai 32 procenti eiropieši paziņoja, ka ir saņēmuši no ārstiem informāciju par pareizu antibiotiku lietošanu. Kad jautāja, kur pēdējo 12 mēnešu laikā viņi bija saņēmuši informāciju par pareizu antibiotiku lietošanu -10% eiropiešu teica, ka tā nāk no farmaceitiem, 27% no TV reklāmas, 26% no televīzijas ziņām, 19 % no avīzēm un 13 % no informācijas tiešsaistē.

Piekluve antibiotikām bez receptes ir neracionālas antibiotiku lietošanas virzītājsfaktors. 93% aptaujāto eiropiešu paziņoja, ka pēdējo antibiotiku kursu viņi saņēmuši pret recepti vai tieši no ārsta. Tomēr, neraugoties uz tiesisko regulējumu, kas nosaka, ka antibiotikas jāizsniedz tikai pret receptēm un visās dalībvalstīs antibiotiku izplatīšana bez ārsta nozīmējuma ir nelikumīga (ar dažiem izņēmumiem, piemēram, krēmiem vai acu pilieniem, kas satur antibiotikas), 4% eiropiešu ziņoja, ka ieguvuši (lietojuši) pēdējo antibiotiku kursu bez receptes. Grieķijā tikai 79 procenti respondentu apgalvoja, ka ir saņēmuši antibiotikas pret recepti vai tieši no ārsta, savukārt Zviedrijā šis skaitlis bija 98% . Aptauja no Algarves reģiona Portugālē parādīja, ka no 1198 respondentiem 7.5% atbildēja, ka ir viegli iegādāties antibiotikas bez receptes. Katalonijas pētījums (Spānija (2009)) parādīja, ka antibiotikas bez receptes tika pārdotas 55 no 69 (79,7%) pētītām aptiekām, kurās tika prezentēts simulēts urīnceļu infekcijas (UCI) gadījums. Tomēr jāatzīst, ka Eiropas valstīm ir atšķirīgas pieejas pret nekomplīcētu UCI ārstēšanu. Apvienotajā Karalistē (UK) UCI ir viens no visizplatītākajiem akūtajiem medicīniskajiem stāvokļiem, kas veido 1–3% no visām vispārējās prakses ārsta (ģimenes ārsta) konsultācijām gadā. Lai uzlabotu pacientu piekļuvi ārstēšanai un samazinātu konsultāciju skaitu vienā jomā, Skotijā farmaceiti tagad var piedāvāt antibiotikas nekomplīcētu UCI ārstēšanai.

Antibiotiku lietošana bez receptes iekļauj arī iegādi internetā vai citā valstī, kas tiek uzskatīta par pieaugošu problēmu. Ir daudzas starptautiskas tiešsaistes aptiekas, kas nelegāli darbojas ārpus ES un, kas var piedāvāt pacientiem piegādes pa pastu vai ar kurjeru.

Vēl viens jautājums ir pieaugošā piekļuve ārstiem internetā (piemēram, Kry Doctor Zviedrijā), kas sniedz tiešsaistes konsultācijas, izmantojot video konferences un var izrakstīt antibiotikas likumīgi, bez tiešas medicīniskas pārbaudes. Tas ir pienācīgas pārbaudes trūkums pirms antibiotiku nozīmēšanas, kas var novest pie neracionālas lietošanas.

Eiropieši izmanto antibiotikas, kas palikušas no iepriekšējiem kursiem. Dati no Apvienotās Karalistes aptaujas, kurā piedalījās 6983 mājsaimniecības, liecināja, ka 19% no aptaujātajiem ir antibiotiku atlikums no iepriekšējā kursa. Receptes, kas paredzētas vairāk nekā sešām dienām, veidoja 61% no atlikušajām zālēm, turpretim receptes mazāk nekā trīs dienas veidoja 6% no atlikušajām zālēm. Pierādījumi liecina, ka ilgstoša vai atkārtota ārstēšana ar antibiotikām rada lielāku selektīvo spiedienu uz normālu baktēriju floru nekā viens pilns ārstēšanas kurss, veicinot rezistentu celmu rašanos (5).

Latvijā 2016. gadā 87 % aptaujāto norādīja, ka AB iegūst no ārstniecības personas, ES vidēji tie bija pat 93 %. Latvijā 9 % respondentu norādīja, ka AB ieguva aptiekā bez receptes, un tas ir ievērojami vairāk nekā citās ES valstīs (4 %). 2013. gada Eiroparometra dati parāda, ka 92 % Latvijas iedzīvotāju lietoja ārstniecības personas izrakstītas AB, 4 % lietoja mājās esošas AB un 3 % pēdējo AB kursu saņēma aptiekā bez receptes (6).

Zāļu izrakstītāji galu galā ir atbildīgi par lēmumu lietot antibiotikas un par antibiotiku ievades veida izvēli. Viņu zināšanas, attieksme un tas, kā viņi uztver antibiotiku lietošanu un rezistenci, var ietekmēt izrakstīšanu.

Ir izskanējis viedoklis, ka ārstu attieksme un zināšanas nosaka antibiotiku izrakstīšanas kvalitāti. Spāņu pētījuma rezultāti liecināja, ka bailes no infekciju izraisītām komplikācijām, bezrūpīga attieksme pret pacientiem un nepietiekamas zināšanas par ABR ir faktori, kas saistīti ar ģimenes ārstu (GP) izrakstītu antibiotiku lietošanu. Tomēr Zviedrijas dati liecina, ka samazinātais antibiotiku recepšu skaits Zviedrijā nav palielinājis infekciju komplikācijas, kas rodas, neārstējoties ar antibiotikām. Piemēram, *mastoiditis* sastopamība bērniem, šķiet, nav palielinājusies, neraugoties uz antibiotiku recepšu samazināšanos. Nesen veiktajā sistemātiskajā pārskatīšanā tika pierādīts, ka ārsti kopumā uzskata, ka ABR ir nopietna problēma, bet ne viņu tiešā tuvumā. To klīnicistu skaits, kuri uzskatīja, ka tā ir problēma vietējā, valsts vai pasaules līmenī, bija lielāks nekā to skaits, kuri uzskatīja, ka tā ir problēma viņu prakses līmenī. Kvalitatīvs pētījums no Zviedrijas parādīja, ka daži GP neuzskata rezistenci par problēmu ar ko viņi saskārušies savā ikdienas praksē. Lai gan daži GP apzinājās šo problēmu,

tam bija neliela ietekme uz viņu pašu praksi, uzskatot to par problēmu, kas konstatēta citās valstīs, citās valsts daļās vai slimnīcās.

Nepietiekama apmācība par antibiotiku izrakstīšanu medicīniskās izglītības laikā un turpmāk klīniskās prakses sākumposmā, kā arī nepietiekama pastāvīga profesionālā tālākizglītība karjeras laikā var veicināt nepiemērotu antibiotiku izrakstīšanu. Pētījums, kurā piedalījās medicīnas studenti no septiņām Eiropas medicīnas skolām, parādīja, ka lielākā daļa studentu (74%) vēlas vairāk izglītoties par antibiotiku terapiju. Aptaujā, kurā piedalījās piecas Londonas slimnīcas, tostarp 140 jaunākie ārsti, konstatēts, ka tikai 5–13% dalībnieku uzskata, ka viņu iepriekšējā izglītība par antibiotiku lietošanu ir pietiekama. 60% no tiem, kas bija beiguši pirmo rezidentūras gadu, ziņoja, ka vēlas iegūt papildu izglītību par antibiotiku izrakstīšanu, un vairāk pieredzējušo ārstu vidū šis rādītājs pieauga līdz 74%.

Tiek arī uzskatīts, ka farmācijas industrijas ietekme palielina neracionālo zāļu izrakstīšanu. ES noteikumi par farmācijas produktu popularizēšanu nosaka, ka reklāmai ir jāatbilst apstiprinātajai zāļu informācijai un tā nevar būt maldinoša. Tajā arī noteikts, ka dalībvalstis nodrošina, ka ir piemērotas un efektīvas zāļu reklāmas uzraudzības metodes. Tomēr tika apgalvots, ka pasaulē pat valstis, kurās regulatīvajai uzraudzībai ir pietiekami resursi, ievērojami atšķiras tas, kādā mērā tie efektīvi uzrauga farmācijas industrijas reklāmu un piemēro tiesību aktus ar atbilstošām sankcijām. Farmācijas produktu popularizēšana ietekmē to, kā veselības aprūpes speciālisti izraksta un izsniedz zāles. Daudzi pētījumi, kas iekļauti sistemātiskā pārskatā, kas publicēts 2010. gadā, parādīja, ka ārstu pakļaušana farmācijas uzņēmumu informācijai ir saistīta ar augstāku zāļu izrakstīšanas biežumu, augstākām izmaksām un zemāku zāļu izrakstīšanas kvalitāti. Tomēr ir jāatzīst iekļauto pētījumu neviennozīmīgums.

Efektīva metode attiecību attīstīšanai, kas ietekmē izrakstīšanas izvēli, ir savstarpējs kontakts starp ārstiem un tirdzniecības pārstāvjiem. Patiesībā pārdošanas pārstāvji ir labi apmācīti pārliecināšanas un ietekmēšanas prasmēs. Pētījumā, kurā tika pētīta pārdošanas pārstāvju ietekme uz GP Bretonā Francijā, tika atklāts, ka tie, kuri tikās ar tirdzniecības pārstāvjiem, biežāk izrakstīja *Tavanic*, *Ketek*, *Izilo* (*lévofloxacin*/*moxifloxacin*/*télithromycin*), parakstot antibiotikas. Šo trīs veidu antibiotikām Francijā ir bijis lielāks patēriņa līmenis nekā citās valstīs, neskatoties, ka ir pieejamai labāki terapeitiskie varianti. Nesen veikts pētījums no Vācijas parādīja, ka ārstiem, kuri bieži satika zāļu pārdošanas pārstāvjus, bija lielāks kopējais recepšu skaits nekā ārstiem, kurus apmeklēja retāk. Kvalitatīvā pētījumā, ko veica Spānija, grupas diskusijās starp 33 ārstiem tika pētīti GP ieradumi un zināšanas attiecībā uz antibiotikām, un to mērķis bija noteikt faktorus, kas var ietekmēt zāļu izrakstīšanu. Tika pierādīts, ka ārsti piedāvēja ļoti skaidru ietekmi uz farmācijas produktu popularizēšanu un reklāmu, kad runa bija par antibiotiku izvēli. Daži dalībnieki paziņoja:

“Farmācijas nozares ietekme ir tik skaidra, ka, pārstājot reklamēt zāles, ilgtermiņā jūs arī pārtraucat tās lietot.” “Farmācijas nozare mūs pastāvīgi bombardē, jo viņi joprojām apgalvo, ka šis ir jaunākais cefalosporīns, labākais, kas ir ieteikts visās vadlīnijās, lai ārstētu [hronisku obstruktīvu plaušu slimību], un tie ir meli; un tāpēc mums ir jācīnās pret to.”

Galvenā problēma, kas saistīta ar nepareizu antibiotiku izrakstīšanu un lietošanu, ir pietiekamu diagnostikas testu trūkums, lai ātri identificētu patogēnu un tā jutību pret antibiotikām, orientējot antibiotiku izrakstīšanas vietā un nepieciešamības pēc plaša spektra antibiotikām. Parastai mikrobu kultūras noteikšanai un tā uzņēmības pret antibiotikām testēšanai ir nepieciešams laiks, turpretim vairumā gadījumu empīrisko zāļu izrakstīšana vienmēr notiek pirms mikrobioloģisko rezultātu ieguves. Visās valstīs dominē empīriskā zāļu izrakstīšana, bet antibiotiku izvēle var tikt mainīta uz šaurāku spektru situācijās, kad tiek noteikta kultūra un pēc tam, kad ir pieejami jutības rezultāti.

Daudzi pētījumi parādīja ārstu un pacientu attiecību un saziņas nozīmi antibiotiku izrakstīšanā. Kvalitatīvs pētījums no Apvienotās Karalistes parādīja, ka ārsti pārāk augstu novērtēja pacientu cerības uz antibiotikām un izrakstīja antibiotikas, lai saglabātu labas ārstu un pacientu attiecības. Pētījumā, kurā tika aptaujāti 1000 GP Apvienotajā Karalistē, tika konstatēts, ka 55% izjūt spiedienu parakstīt antibiotikas, pat ja nebija pārliecināti, ka tās ir nepieciešamas, un 44% atzina, ka ir izrakstījuši antibiotikas, lai pacients varētu aiziet pēc operācijas.

Lielākā daļa no antibiotiku nozīmējumiem sistēmiskai lietošanai primārajā aprūpē gan pieaugušajiem, gan bērniem ir pie elpceļu infekcijām. Nevajadzīgo zāļu izrakstīšanas biežums pie elpošanas slimībām, kam antibiotikas ir nepieciešamas reti, svārstās no 0,5 līdz 90 %. Pētījumā Polijā tika konstatēta pārmērīga antibiotiku lietošana primārajā aprūpē, kur 50% pacientu ar saaukstēšanos saņēma antibiotikas. Slimnīcās lieto tikai 10–20 % no visām antibiotikām, taču to lietošanas intensitāte ir krietni lielāka nekā primārajā aprūpē. Slimnīcās ir galvenās vietas, kur tiek izmantotas jaunākās paaudzes antibiotikas, piemēram, karbapenēmi un polimiksīns. Pret karbapenēmiem rezistentās invazīvās *Klebsiella pneumoniae* izplatība ir cieši saistīta ar karbapenēma lietošanu. Tāpēc bažas rada dati, kas liecina, ka Eiropā katru gadu tiek veikti vairāk nekā 1 miljons karbapenēmu nozīmējumu.

Farmaceiti atvērta tipa aptiekās un slimnīcās sniedz konsultācijas (informē un paskaidro) par zāļu drošu, efektīvu un racionālu lietošanu. PVO pētījums parādīja, ka farmaceiti ir viena no labākajām veselības aprūpes speciālistu grupām, kas risina ABR. Aptiekām bieži ir pirmā saskare ar pacienta veselības aprūpes problēmu, un tām ir svarīga loma, lai konsultētu pacientus par simptomātiku un pašaprūpi bez antibiotiku lietošanas vai nepieciešamību vērsties pie medicīnas speciālistiem izmeklēšanai. Dažās valstīs zāļu izsniegšana bez receptes joprojām ir

izplatīta prakse. Spānijā veikts pētījums parādīja, ka farmaceiti norāda uz problēmu, kas saistīta ar antibiotikām, kuras izsniegtas bez receptes, un tās saistību ar ABR, kā citu iesaistīto atbildību (ārsti, zobārsti un Nacionālais veselības dienests) un pakļaušanos klientu prasībām, kā arī farmaceitu tālākizglītības trūkumu. Rumānijas pētījums, kurā tika izvērtēta farmaceitu uztvere un attieksme pret to lomu saistībā ar antibiotiku lietošanu un rezistenci, parādīja, ka farmaceiti savā darbībā saskaras ar daudziem šķēršļiem, kas saistīti ar antibiotiku lietošanu, piemēram, redzot, kā veselības aprūpes sistēma ietekmē pacienta spēju saņemt medicīnisko aprūpi. Pacienta finansiālajam stāvoklim ir liela nozīme antibiotiku patēriņā; tas savukārt ietekmē farmaceita lomu (5).

Politika, kas ietver vairāku pasākumu kopumu – higiēnas pasākumu veicināšana ārstniecības iestādēs, nepamatotas AB izrakstīšanas novēršana, tai skaitā ieviešot AB patēriņa pārvaldības programmas ārstniecības iestādēs, veicinot infekcijas slimību adekvātu diagnostiku, nodrošinot adekvātu infekcijas slimības ierosinātāju identifikāciju, kā arī veicinot sabiedrības izpratni par atbildīgu un piesardzīgu AB lietošanu, var saglabāt 1,6 miljonus cilvēku dzīvības 33 ESAO dalībvalstīs līdz 2050. gadam (6).

2. ANTIBAKTERIĀLO LĪDZEKĻU RAKSTUROJUMS

2.1. Antibakteriālās terapijas attīstība

17. gs. beigās holandiešu dabaszinātnieks Anthony van Leeuwenhoek (1632–1723) veica ļoti svarīgu atklājumu - zobu aplikumā konstatēja dažādus mikroorganismus. Tādā veidā tika atklāta neredzamā mikrobu pasaule, no kuriem daudzi, protams, varētu būt arī slimību izraisītāji. Bet pat pēc šī atklājuma ideja par mikrobiem kā infekcijas slimību patogēniem ilgu laiku nesaņēma nepieciešamo zinātnisko pamatojumu, lai gan dažādās Eiropas valstīs atkārtoti attīstījās postošas epidēmijas, paņemot tūkstošiem cilvēku dzīvības. Praktiska nozīme bija britu zinātnieka Edvarda Jennera (1749–1823) darbam, kurš izstrādāja ļoti efektīvu metodi vakcinācijai pret bakām. Franču zinātnieka Louis Paster (1822-1895) lielie atklājumi pārliecinoši pierādīja mikroorganismu lomu infekcijas slimību attīstībā. Pastēra darbi izskaidroja infekciozo slimību patieso izcelsmi, tie bija septisko un antiseptisko līdzekļu eksperimentālā bāze, kas izcili attīstījās ķirurģijā. Jāatzīmē, ka līdz deviņpadsmitā gadsimta

vidum daudzas infekcijas slimības, kas tika sauktas par „drudža” un “karstām”, vispār netika diferencētas (1).

Svarīga infekcijas slimību izpētes sadaļa ir metožu izstrāde to aktīvai ārstēšanai. Lai ārstētu pacientus ar malāriju, ilgstoši tika izmantota hinīna mizas izvilkums, un no 1821. gada tika izmantots alkaloidinīns, pirmais no ķīmijterapijas līdzekļiem, kas iegūts sintētiski. Hinīnu plaši izmantoja malārijas profilaksei un ārstēšanai. Tomēr ķīmijterapijas attīstība ilgu laiku tika aizkavēta. Tikai 1909. gadā medicīniskajā praksē parādījās arsēna preparāti (pirmais arsetīns, tad salvarsans, neosalvarsans u.c.), kas iegūti Vācijā, un pēc tam veiksmīgi tika izmantoti vēdertīfa, sifilisa, Sibīrijas mēra un dažu citu infekcijas slimību ārstēšanai.

20. gadsimta 30-tajos gados tika iegūti sulfonamīda grupas sintētiskie preparāti (streptocīds, sulfidīns, sulfazols u.c.) un pēc tam antibiotikas (1941. gadā, penicilīns, 1944. gadā, streptomicīns, 1948. gadā, hloromicetīns, hloramfenikols) un to analogi, un vēlāk - biomicīns, terramicīns, albomicīns, tetraciklīns, kolomicīns, bicilīns, nistatīns un citi. Īpaši svarīgu lomu spēlēja angļu mikrobiologa Aleksandra Fleminga (1881 - 1954) novērojumi, kuri 1929. gadā atklāja, ka zaļā pelējuma *Penicillium notatum* buljona filtrātiem ir iespēja kavēt stafilokoku un vairāku citu Gram pozitīvu (Gram (+)) baktēriju augšanu.

Pašlaik antibiotikas ir būtisks līdzeklis, lai ārstētu daudzas infekcijas slimības. Jaunu antibiotiku meklēšana, to klīniskie pētījumi turpinās.

2.2. Baktēriju sistemātika un laboratoriskie rādītāji

Infekcijas var izraisīt patogēni mikroorganismi, kā piemēram baktērijas, vīrusi, parazīti vai sēnītes. Saslimšanu var izplatīt no vienas personas otrai pārnēsot to tiešā vai netiešā ceļā.

Endogēna infekcija – patogēns pieder pie nēsātāja normālās mikrofloras (ādas elpošanas ceļiem un kuņģa zarnu trakta). Savukārt, eksogēna infekcija izpaužas pēc tiešas kontaminācijas ar mikrobioloģisko populāciju apkārtējā vidē, piemēram, gaisā, augsnē un ūdenī. Pārtikā var atrast tādas baktēriju sugas kā *Salmonella enterica*, *S. aureus*, *Clostridium perfringens* un *Clostridium botulinum*, kas var izraisīt saindēšanos ar pārtiku un gastroenterītu. Arī dzīvnieki var būt eksogēno infekciju avots (8).

Laboratoriski baktērijas tiek klasificētas Gram pozitīvajās (Gram (+)) un Gram negatīvajās (Gram(-)), balstoties uz iekrāsošanu šūnas sienīnā. Gram (+) baktērijām šūnas siena ir biežāka un nokrāsojas ar kristālvioleto krāsu. To citoplazmatiskā membrāna ir pārklāta ar biezu peptidoglikāna slāni un lipoteihoiskābes ķēdes ir piestiprināts pie šūnas sienīņas. Šūnas

sieniņas kovalenti saistās ar petidoglikānu slāni. Gram (+) baktērijām nav periplazmatiskās telpas (8). Gram (-) baktēriju šūnas sieniņas uzbūve ir plānāka un daudz sarežģītākas uzbūves. Tās sastāv no vairākām kārtām: citoplazmatiskās membrānas, periplazmatiskās telpa, peptidoglikāna slāņa (plānāks kā Gram (+) baktērijām) un asimetriskas ārējās membrānas (8). Patogēnās baktērijas tiek klasificētas arī pēc nepieciešamības izmantot skābekli (O₂). Obligātas aerobās baktērijas spēj vairoties skābekļa klātbūtnē. Savukārt, anaerobās baktērijas iet bojā skābekļa klātbūtnē. To metabolisms ir pielāgots zemiem oksidēšanās-reducēšanās procesiem un dzīvībai svarīgie enzīmi tiek inhibēti ar O₂ (9).

2.1.tabula.

Baktēriju klasifikācija pēc to uzbūves

	Gram pozitīvās	Gram negatīvās
Aerobās	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Enterobacteriaceae</i> • <i>E. Coli</i> • <i>Klebsiella pneumoniae</i> • <i>Proteus mirabilis</i> • <i>Enterobacter cloacae</i>
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
	<i>Streptococcus pyogens</i>	
	<i>Enterococci</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	<i>Nisseria meningitidis</i>
Anaerobās	<i>Clostridium</i>	<i>Bacteroides fragilis</i>
	<i>Peptostreptococcus</i>	<i>Prevotella</i>
Atipiskās		
	Hlamīdijas	Mikoplazmas
	Mikobaktērijas	Riketsijas

Leikocīti – paaugstināti infekcijas, stresa, iekaisuma procesu gadījumā. Paaugstināts leikocītu skaits var būt individuāla šūnu skaita pieauguma dēļ vai kombinācijas gadījumā. Reaktīvu leikocitozi var klasificēt balstoties uz paaugstinātu balto asins ķermeņu tipa skaitu. Neitrofīlā leikocitoze parādās, kad neitrofīlie leikocīti ir vairāk par $7,5 \times 10^9/l$. Parasti to izraisa - akūta bakteriāla infekcija vai sterils iekaisums/ audu nekroze (novēro pie miokarda infarkta, apdegumiem, traumām) (10).

C reaktīvais olbatums (CRO) – akūtās fāzes proteīns, kas tiek sintezēts aknās. Paaugstināts pie akūtas bakteriālas un virālas infekcijas, kā arī pie autoimūnām saslimšanām, postoperatīvi, pie dažām onkoloģiskām saslimšanām (leikēmija, limfoma) (11).

2.2.tabula.

C reaktīvā olbaltuma koncentrāciju interpretācija

CRO koncentrācija	Interpretācija
0 – 5 mg/L	Norma
10 – 50 mg/L	Var novērot gan pie virālas, gan bakteriālas infekcijas, tādēļ ir jāizvērtē arī klīniskie simptomi un citi rādītāji (11).
>100 mg/L	Visbiežāk liecina par bakteriālu infekciju, ja iepriekš izslēgti citi iemesli paaugstinātam CRO (11).

Prokalcitonīns – ir seruma biomarķieris, kas palīdz atpazīt bakteriālu infekciju no citiem infekcijas veidiem vai iekaisumiem. Pacientiem ar apakšējo elpceļu infekcijām prokalcitonīns var kalpot kā palīgs antibakteriālās terapijas klīniskajā izvērtēšanā. Prokalcitonīna sintēzi izraisa baktēriju endotoksīni un citokīni. Toties vīrusu infekcijas neuzrāda prokalcitonīna rādītāju paaugstināšanos. Tipiskās baktērijas, kā piemēram, *S.pneumoniae* vai *Haemophilus influenzae* izraisa lielāku prokalcitonīna pieaugumu nekā atipiskās baktērijas (12).

Prokalcitonīna koncentrācijas interpretācija bakteriālas infekcijas gadījumā

Prokalcitonīna koncentrācija, ng/mL	Ticamība bakteriālai infekcijai*
<0,1	Ļoti zema ticamība
0,1 – 0,25	Zema ticamība
0,25 – 0,50	Iespējams
>0,50	Ļoti iespējams

*Interpretējot jāņem vērā arī citi iespējami faktori, kas var paaugstināt prokalcitonīna koncentrāciju, un tikai izslēdzot šos faktorus var interpretēt infekcijas esamību.

Mikrobioloģiskie testi

Baktēriju jutību atbilstoši konkrētajām antibiotikām nosaka ar **minimālo inhibējošo koncentrāciju (MIC)**, tā mēra minimālo antibiotiku koncentrāciju, kas joprojām ir spējīga nomākt izolētās baktērijas augšanu. Praksē ir izveidotas vairākas metodes ar ko noteikt baktēriju jutību uz antibakteriālajiem līdzekļiem: *Kirby-Bauer* metode, Etests (13).

2.3.Antibakteriālo līdzekļu farmakoloģiskais raksturojums

Pie antibakteriālajiem līdzekļiem, kas iedarbojas uz šūnas sienu pieder beta laktāma antibakteriālie līdzekļi, glikopetīdi, daptomicīns un kolistīns.

Beta laktāma antibiotikas ir strukturāli līdzīgi antibakteriālie līdzekļi. Pie tām pieder penicilīni un penicilīnam līdzīgās vielas – cefalosporīni, karbapenēmi un monobaktāmi. To darbības mehānisma pamatā beta laktāma antibiotikas piesaistās pie penicilīna saistošā proteīna (PBPs) un bloķē šķērsavienojumu veidošanos peptidoglikānā. Izjauktā morfoģenēze bojā šūnu dalīšanās procesā svarīgus notikumus un pavājinātā šūnas sienīņa izraisa baktēriju šūnas līzi un nāvi. Beta laktamāzes enzīmus producē baktērijas, lai hidrolizētu beta laktāma antibiotikas un tas ir visizplatītākais Gram (-) baktēriju rezistences mehānisms šai antibakteriālo līdzekļu grupai. Beta laktamāzi raksturo pēc tā, kuru beta laktamāzes enzīmu tā hidrolizē – penicilināzes, cefalospronāzes, kloaksacillināze u.c., kā arī ar pakāpi ar kādu beta laktamāzes inhibitori to inhibē. Beta laktamāzes inhibitori tiek lietoti kombinācijā ar beta laktāma antibiotikām, lai mazinātu beta laktamāzes radīto rezistenci un nodrošinātu pastiprinātu aktivitāti pret dažām beta laktamāzi producējošām baktērijām, kā piemēram, *MRSA*, *Enterococcus faecalis*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Bacteroides fragilis* u.c. (14).

Penicilīni - katrs penicilīns sastāv no tiozolidīna gredzena, kas piesaistīts pie beta laktāma gredzena un tiek modificēts ar sānu ķēdes palīdzību. Beta laktāma gredzens ir nepieciešams, lai nodrošinātu antibakteriālo aktivitāti. Sānu ķēde izmaina farmakoloģiskās īpašības un antibakteriālā spektra aktivitāti. Balstoties uz modificēto sānu ķēdi, tos var grupēt vairākās klasēs (Skat. antibakteriālo jutību pielikumā Nr 1).

Cefalosporīni – katrs cefalosporīns ir veidots ar divām sānu ķēdēm. Kodolu veido 7-aminocefalosprīnskābe, kas ir līdzīga penicilīnu centram, izņemot to, ka beta laktāma gredzens ir savienots kopā ar 6 locekļu dihidrotiazīna gredzenu nevis ar 5 locekļu tiazolidīna gredzenu. Tāpat kā citas beta laktama antibiotikas cefalosporīni inhibē PBP, tadējādi kavējot petidoglikānu sintēzi. Cefalosporīni tiek klasificēti paaudzēs starp kurām ir būtiskas atšķirības, kā piemēram, katrai nākamajai paaudzei ir plašāks spektrs pret aerobajām Gram(-) baktērijām (14) (Skat.antibakteriālo jutību pielikumā Nr 2.).

Karbapenēmi - struktūras ziņā karbapenēmi ir līdzīgi penicilīniem un cefalosporīniem. Beta laktāma gredzens ir savienots ar 5 locekļu gredzenu ar mainīgām sānu virknēm. Karbapenēmi ir plaša spektra antibiotikas pateicoties to struktūrai:

- 1) molekulas ir mazas, kas ļauj tām izmantot Gram(+) baktēriju ārējā membrānā citas poras nodrošot daudz labāku piekļuvi PBP;
- 2) To struktūra padara tos izturīgus pret lielāko daļu beta laktamāzēm;
- 3) Tie spēj piesaistīties daudzu dažādu baktēriju PBP (14).

2.4.tabula.

Karbapenēmu antimikrobiālā jutība

Parenterālais antibakteriālais līdzeklis	Antimikrobiālā aktivitāte
Imipenēms/cilastīns	Gram(+) <i>S.pyogens</i> , dažadi streptokoki, <i>S.pneumoniae</i> , vidēja aktivitāte pret <i>S.aureus</i> , daži enterokoki, <i>Listeria monocytogenes</i> ; Gram(-) <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Nisseria spp</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , Anaerobās – <i>Bacteroides fragilis</i> , lielākā daļa citas anaerobās
Meropenēms	
Doripenēms	
Ertapenēms	

Baktērijām ir visu laiku jāizmanto pieejamie resursi lai ražotu jaunas molekulas, kas nodrošinātu tālāku baktēriju vairošanos. Piemēram, jauni proteīni tiek ražoti visu laiku, iesaistot mRNS sintēzi no DNS gēniem (transkripcija) un attiecīgi proteīnu veidošanu no mRNS paraugiem (translāciju). Tā kā šie procesi ir vitāli svarīgi baktēriju attīstībā, tad tie ir antibakteriālās terapijas mērķis. Sekojoši antibakteriālie līdzekļi ietekmē baktēriju transkripciju

un translāciju – **rifamicīni, aminoglikozīdi, makrolīdi, tetraciklīni, hloramfenikoli, klindamicīns, linezolīds, nitrofurntoīni** (13).

Makrolīdi

Pie makrolīdiem pieder eritromicīns, klaritromicīns un azitromicīns. To darbības mehānisma pamatā ir piesaiste pie 50S ribosomu apakšvienības un proteīnu sintēzes inhibēšana (14). Makrolīdi ir aktīvi pret Gram (+) baktērijām (dažas *Streptococcus pyogenes*, daži viridānu streptokoki, dažas *Streptococcus pneumoniae*, *S. Aureus*), Gram (-) baktērijām (*Nisseria spp.*, dažas *Haemophilus influenzae*, *Bordatella pertusis*), atipiskajām baktērijām (*Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Legionella pneumophila*, dažām riketsiju sugām) (13).

Aminoglikozīdi

Aminoglikozīdi ir antibakteriālo līdzekļu grupa, kuras aktivitāte ir uz koncentrāciju balstīta, pret lielāko daļu aerobajām Gram (-) baktērijām. Visbiežāk sistēmiski lieto gentamicīnu, tobramicīnu un amikacīnu. Darbības mehānisma balstās uz aminoglikozīdu piesaisti proteīnu 30S apakšvienībām baktēriju ribosomās, traucējot DNS nolasīšanu (14). Aminoglikozīdiem antibakteriālā aktivitāte ir pret dažām Gram (+) baktērijām, lietojot tos sinerģiski ar citiem antibakteriāliem līdzekļiem (stafilokokiem, streptokokiem, enterokokiem, *Listeria monocytogens*), Gram (-) baktērijām (*Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*), mikobaktērijām (13).

Tā kā baktērijas spēj vairoties ātrāk nekā veidojas cilvēkā imūnā atbildes reakcija, ir nepieciešamas antibiotikas, kas kavē baktēriju DNS replikāciju un tādējādi baktēriju vairošanos. Pie šādiem līdzekļiem pieder – **sulfa zāles (trimetoprimis, sulfametaksazols un dapsons), hinoloni, metronidazols** (13).

Hinoloni

Hinolonu grupas antibakteriālie līdzekļi iekļauj oriģinālos hinolonu preperātus un fluora derivātus – fluorhinolonus. Pie oriģinālajiem hinoloniem pieder nalidiksīnskābe un oksolīnskābe. Pie fluoro hinoloniem pieder levofloksacīns, moksifloksacīns, norfloksacīns, ciprofloksacīns, ofloksacīns. Darbības mehānisms balstās uz to, ka hinoloni izjauc DNS replikāciju, tādējādi radot baktericīdu efektu. Hinoloni saistās ar enzīma- DNS kompleksu mijiedarbojoties ar DNS girāzi, II topoizomerāzi un IV topoizomerāzi. Piesaiste neļauj baktēriju DNS replicēties un izraisa dubultsaišu pārrūkšanu (14). Hinoloniem ir plaša antibakteriālā aktivitāte. To pluss ir aktivitāte pret aerobajām gramnegatīvajām baktērijām. Galvenokārt, tie ir aktīvi pret lielāko daļu baktēriju no *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus spp.*, *Nisseria spp.* Tie ir arī aktīvi pret dažiem stafilokokiem un streptokokiem, daudzām atipiskajām baktērijām, un arī dažām mikobaktērijām (13).

2.4. Antibakteriālo līdzekļu biežākās blakusparādības

Antibiotikas var izraisīt nevēlamas zāļu blakusparādības un hipersensitivitātes reakcijas, izmantojot dažādus mehānismus.

Nevēlamas zāļu blakusparādības ir nelabvēlīgs medikamentu efekts, lietojot zāles normālās terapeitiskās devās. Hipersensitivitātes reakcijas ir nevēlamas zāļu blakusparādības, kas veidojas imunoloģiski. Nevēlamās zāļu blakusparādības izraisa vairāk kā 3% no hospitalizācijas gadījumiem un apgrūtina stacionēto pacientu aprūpi 10-20% gadījumos. Zāļu hipersensitivitātes reakcijas veido līdz pat 20% no nevēlamajām zāļu blakusparādībām un kopējā populācijā ir ziņots par apmēram 8% gadījumu. Ādas reakcijas, ieskaitot izsitumus un nātreni, ir visbiežāk ziņotās hipersensitivitātes reakcijas (15).

Beta laktāma antibiotikas, kas aptver penicilīnus, cefalosporīnus, karbapenēmus un monobaktāmus, ir antibiotiku grupa, par kuru visbiežāk ir ziņotas hipersensitivitātes reakcijas. Beta laktāma nevēlamās blakusparādības tiek novērotas 5-15% pacientu. Sulfonamīdi ir vēl viena antibiotiku grupa, kurai ir ziņots par antibiotiku alerģiju, nevēlamas zāļu blakusparādības ir dokumentētas 2-10% gadījumos. Pacienti, kuriem ir uzstādīta sulfa alerģija, iepriekš ir bijusi alerģija vai nu uz sulfonamīdu antibiotikām, vai uz neantibakteriāliem sulfonamīdiem, jāņem vērā arī tas, ka nepastāv korss-reaktivitāte starp sulfonamīda antibiotikām un neantibakteriāliem sulfonamīdiem. Sulfonamīdu antibiotikas ietekmē T šūnu mediētus izsitumus un smagas nevēlamas ādas reakcijas (SCAR). Trešdaļa no ziņotajiem Stīvena Džonsona sindroma un toksiskās epidermālās nekrolīzes gadījumiem, kas dokumentēti elektroniskajās sistēmās, ir attiecināti uz sulfonamīdu antibiotikām. Citas vērā ņemamas antibiotikas, kas ir izraisījušas hipersensitivitātes reakcijas, fluorhinoloni, makrolīdi, tetraciklīni un glikopeptīdi. Lai gan šīs antibiotiku grupas, galvenokārt, izraisa ādas reakcijas, glikopeptīds vankomicīns ir arī bieži sastopama antibiotika, kas iesaistās neIgE mediētās reakcijās un līdz pat 40% DRESS sindroma gadījumos (15).

Beta laktāma antibiotikas.

Nevēlamās blakusparādības uz penicilīniem ir relatīvi bieži, aprēķināts, ka 3 – 10% cilvēku ir alerģiski uz šīm zālēm. Penicilīni var izraisīt sliktu dūšu, vemšanu un caureju. Tie tiek arī saistīti ar zāļu izraisītu drudzi, izsitumiem, seruma slimību, intersticiālu nefrītu, hepatotoksicitāti, neiroloģisko toksicitāti un izmaiņām hematoloģijā. Nātrene, angioneirotiskā tūska un anafilakse var izpausties un ir attiecināmas kā tūlītējas hipersensitivitātes reakcijas. No šīm vislielākais risks ir anafilaksei, kas ir reta, bet dzīvībai bīstama reakcija. Pacienta alerģija uz vienu penicilīnu ir jāuztver kā alerģija uz visiem penicilīniem un kross reaktivitāte var izpausties uz citām beta laktāma antibiotikām (13). Pie agrīnajām penicilīnu alerģijām

pieskaita injekcijas vietas reakciju, seruma slimību un aizkavētās T šūnu mediētās ādas erozijas. Pētījumos uzrāda, ka penicilīnu reakcijas 0,5 – 5% parādās ievadīšanas laikā. Šobrīd 5 – 15% pacientu attīstītajās valstīs ir penicilīnu alerģija. Aminopenicilīnus, ko sāka lietot perorāli 1970 gados, atpazīst kā biežāko izraisītājus zāļu inducētiem, novēlotiem izsitumiem un zāļu mijiedarbībām, tie neregulāri izraisa arī īstas IgE mediētas reakcijas (15).

ASV cefalosprīnu nevēlamās zāļu blakusparādības ir dokumentētas 1 – 2% pacientu, izsitumi ir viena no visbiežāk minētajām reakcijām (15). Reti cefalosporīni izraisa tūlītējas hipersensitivitātes reakcijas, kā piemēram izsitumus, nātreni vai anafilaksi. Aptuveni 5 – 10% pacientiem ar alerģiju uz penicilīnu arī būs reakcija uz cefalosporīniem. Tādēļ pacientiem, kuriem anamnēzē ir smagas tūlītējas alerģiskas reakcijas uz penicilīniem, kā piemēram, nātrene vai anafilakse, netiek rekomendēts lietot cefalosporīnus. Citas retas blakusparādības iekļauj atgriezenisku neitropēniju, trombocitozi, hemolīzi, caureju un paaugstinātus aknu funkciju enzīmus (13).

Karbapenēmu lietošana tiek saistīta ar smagām nevēlamām blakusparādībām, ieskaitot sliktu dūšu un vemšanu, caureju, izsitumus. Daudz smagākās komplikācijas, kas ir saistītas ar karbapenēmu lietošanu, ir lēkmes. Līdz ar to pacientiem, kuriem jau ir kādas neiroloģiskas slimības un nieru mazspēja, pastāv augstāks risks šīm komplikācijām un medikamenti jālieto ar piesardzību (13).

Makrolīdi.

Makrolīdi ir salīdzinoši droši medikamenti, izraisa relatīvi vieglas nevēlamas blakusparādības. Eritromicīns ir kuņģa zarnu trakta simptomi, kā piemēram slikta dūša vemšana un caureja, bet klaritromicīns un azitromicīns parasti tiek panesti diezgan labi. Eritromicīns un klaritromicīns arī inhibē citohroma P450 sistēmu, tādejādi ietekmē citu zāļu koncentrāciju (13).

Tetraciklīni.

Tetraciklīni arī ir relatīvi droši medikamenti, bet vienmēr jāpatur prātā dažas kontraindikācijas. Viena no pamata lietām lietojot tetraciklīnus ir, ka tie ir spēcīgi metālu jonu (kalcijs) helātus veidojošas vielas. Tie var radīt pelēku līdz dzeltenīgu aktīvi augošu zobu nokrāsošanu un nogulsņēšanos kaulos. Šī iemesla dēļ tetraciklīnus nedrīkst lietot grūtniecēm un lieto ļoti piesardzīgi bērniem jaunākiem par 8 gadiem. Hipersensitivitātes reakcijas tādas kā izsitumi un anafilakse var rasties, bet reti. Tetraciklīni tiek saistīti arī ar fototoksicitāti. Kuņģa zarnu trakta blakusparādības kā caureja, vemšana un barības vada čūlas var tikt novērotas, kā arī hepatotoksicitāte (13).

Klindamicīns.

Vislielākās klindamicīna nevēlamās blakusparādības, kas ir ierobežojušas tā lietošanu ir *Clostridium difficile* kolīts, tas izpaužas 0,01 – 10% pacientu, kas lieto klindamicīnu. Klindamicīns iznīcina daudzas normālās mikrofloras baktērijas zarnās, ļaujot savairoties *Cl.difficile*, kas ir rezistenta uz klindamicīnu. Vismagākā kolīta forma ir pseidomembrānais kolīts (13).

3. ANTIBAKTERIĀLĀ TERAPIJA

3.1. Antibakteriālo līdzekļu lietošanas vadlīnijas biežāko infekcijas slimību gadījumos

2017. gadā ir izstrādāts Eiropas komisijas ziņojums “ES vadlīnijas par antimikrobiālo līdzekļu piesardzīgu lietošanu cilvēku ārstēšanā”, kurā ietverts norādījums izstrādāt un ievērot vadlīnijas visos posmos, kas varētu ietekmēt antibakteriālās rezistences veidošanos.

Sadzīvē iegūtas infekcijas, no kurām daļa ir elpceļu un urīnceļu infekcijas, gan pacientu skaita, gan komplikāciju dēļ rada nozīmīgu apgrūtinājumu lielai daļai veselības aprūpes sistēmu. Nepiemērotas antibakteriālās terapijas dēļ attīstās klīniski simptomi un rodas apdraudējums pacientam.

Sadzīvē iegūta pneimonija (SIP) tiek definēta kā pneimonija, kas iegūta ārpus slimnīcas vai ilgtermiņa aprūpes iestādes vai attīstās slimnīcā ne vēlāk kā 48 stundas pēc stacionēšanas. Pneimonija ir viens no galvenajiem iemesliem pieaugušo hospitalizācijai un nāves cēloņiem ASV. Latvijā 2015. gadā šādu pacientu bija 8446, no tiem 4158 pacienti bija vecāki par 60 gadiem. Turklāt mirstība slimnīcas posmā šo pacientu grupā bija ~7 % (16).

Visizplatītākie elpošanas sistēmas patogēni, kam novēro rezistences draudus, ir *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, atipiskā *Mycoplasma pneumoniae* un daži *Gram* negatīvi patogēni, piemēram, *Moraxella catarrhalis*, *Escherichia coli*, bet *Pseudomonas aeruginosa* un *Acinetobacter baumannii* (īpaši slimnīcās) bieži ir rezistentas pret ļoti daudzām antibiotikām (17).

Sarežģītākā problēma mūsdienās nav pneimonijas diagnozes noteikšana, bet gan divi citi uzdevumi:

- pneimonijas izsaucēja ātra identifikācija,
- pneimonijas izsaucēja jutības/rezistences pret antibiotikām noteikšana.

Vairākumā gadījumu diemžēl klīnicists nevar ātri paveikt ne pirmo, ne otro uzdevumu, - it īpaši jau ambulatoros apstākļos. Tāpēc šodien ārsti pneimonijas slimniekam bez kavēšanās uzsāk empīrisku antibakteriālo terapiju. Vēlāk, ja izdodas noskaidrot pneimonijas izraisītāju un noteikt tā jutību pret antibiotikām, ja ir nepieciešamība, veic atbilstošu antimikrobiālās terapijas korekciju (17).

Pacientiem ar vieglu slimības formu, ko iespējams ārstēt ambulatoros (skat. pielikumu Nr.3) apstākļos, eksperti iesaka iekšķīgi lietojamu Amoxicillin 500 mg trīs reizes dienā, ja ir penicilīna nepanesība - makrolīdu grupas antibakteriālos līdzekļus (clarithromycin, erythromycin) vai kā alternatīvu doksiciklīnu, ja vien pacientam nav smagu blakus saslimšanas (komorbīds pacients) vai citādu risku inficēties ar penicilīna rezistentu *S. pneumoniae*. Šādos

gadījumā ārstēšana jāveic vispirms ar perorāli lietojamu beta-laktāmu grupas preparātu (amoxicillin, amoxicillin/clavulanate, cefuroxime), lietojot tos lielās devās, kā arī kombinējot tos ar makrolīdu grupas preparātiem (azithromycin, clarithromycin, erythromycin). *Piemēram – Amoksicilīns 500 mg (3 reizes dienā) vai amoksicilīns / klavulānskābe (500/125 mg trīs reizes dienā) plus makrolīdu grupas medikaments (clarithromycin, erythromycin) (18).*

Lai izvairītos no plaša spektra antibiotiku pārliekas izmantošanas, sadzīvē iegūtas pneimonijas gadījumā jāizmanto jaunas vērtēšanas sistēmas, ar kurām izvērtē multirezistentu patogēnu risku (17).

Augšējo elpceļu infekcijas ārstēšanas rekomendācijas

NICE 2019. gada publiskoja: «Antimikrobiālo zāļu izrakstīšanas kopsavilkums par biežāko infekciju pārvaldību», kurā ietilpst rekomendācijas gan akūts klepus, akūts sinusīts, iekaisušā kakla (akūta), augšējo un apakšējo urīnceļu, HOPS un citu akūtu sadzīvē iegūtu infekciju gadījumos.

Visām antibiotiku izrakstīšanas stratēģijām pacientiem ar elpceļu infekcijas (pašlimitējošas) jādod:

- ieteikumi par pašlimitējošo slimību dabisko norisi, ieskaitot vidējo kopējo slimības ilgumu (pirms un pēc ārsta apmeklējuma):
 - akūts vidusauss iekaisums: 4 dienas;
 - akūts iekaisis kakls / akūts faringīts / akūts tonsilīts: 1 nedēļa;
 - saaukstēšanās: 1,5 nedēļas;
 - akūts rinosinusīts: 2 ½ nedēļas;
 - akūts klepus / akūts bronhīts: 3 nedēļas
- padomi par simptomu, tostarp drudža (īpaši pretsāpju un pretdrudža līdzekļu) pārvaldīšanu (atbildīgu lietošanu) (35)

Augšējo elpceļu infekcijas ārstēšanas rekomendācijas (19) (skat. pielikumā Nr.4):

Ja antibiotikas netiek izrakstītas, pacientiem piedāvā (iesaka):

1. atkārtoti apliecinā, ka antibiotikas nav nepieciešamas nekavējoties, jo tās, visticamāk, nemazinās simptomiem, un no to lietošanas var rasties blakusparādības, piemēram, caureja, vemšana un izsitumi;
2. atkārtotu klīniska pārbaudi (konsultāciju), ja stāvoklis pasliktinās vai simptomi ieilgst.

Ja tiek izmantota aizkavētās (rezerves) antibiotiku izrakstīšanas stratēģijas pieņemšanas pacientiem piedāvā:

1. atkārtoti apliecinā, ka antibiotikas nav nepieciešamas nekavējoties, jo tās, visticamāk, nemazinās simptomiem, un no to lietošanas var rasties blakusparādības, piemēram, caureja, vemšana un izsitumi;

2. ieteikumi par aizkavētu (rezerves) receptu lietošanu, ja simptomi nemazinās saskaņā ar paredzamo slimības gaitu vai ja simptomi pastiprinās; par atkārtotu konsultēšanu, ja ir būtiska simptomu pasliktināšanās (pastiprināšanās) neraugoties uz rezerves antibiotiku lietošanu. Aizkavētu (rezerves) recepti ar norādījumiem var vai nu izsniegt pacientam, vai atstāt saskaņotā atrašanās vieta (vai attālināti sazinoties) no kuras tā jāpaņem (vai tiek sagatavota elektroniski) vēlāk (17).

NICE vadlīnijas antibakteriālo līdzekļu izvēlē **akūta klepus gadījumā** (skat. pielikumā Nr.4):

1. Pirmās izvēles antibiotika ir Doxycyclin 200 mg vienu reizi dienā, pēc tam 100 mg vienu reizi dienā 4 dienas (kopā 5-dienu kurss). Alternatīvas pirmās izvēles iespējai – Amoxicillin 500 mg trīs reizes dienā, 5 dienas vai Clarithromycin 250 mg līdz 500 mg divas reizes dienā, 5 dienas vai Erythromycin 250 mg līdz 500 mg četras reizes dienā vai 500 mg līdz 1000 mg divas reizes dienā, 5 dienas
2. Par devu pielāgošanu specifiskām pacientu grupām (piemēram nieru, aknu bojājumu gadījumos) jāseko līdzi katra medikamenta norādījumiem. Ja nav norādīts citādi, devas tiek ievadītas iekšķīgi, lietojot tūlītējas darbības zāles (ne prolongētas darbības).
3. Doksiciklīnu nedrīkst lietot grūtnieces un sievietēm reproduktīvā vecumā jāapsver grūtniecības iespēja. Grūtniecēm priekšroka tiek dota amoksicilīnam vai eritromicīnam (17).

Antibakteriālā terapija sākotnējai empīriskai antibakteriālajai terapijai pacientiem ar **akūtu bakteriālu rinosinusītu** (skat. pielikumā Nr.6 (19) un Nr. 7):

1. Fenoksimetilpenicilīns 500 mg četras reizes dienā, 5 dienas ir ieteicams sākotnējai empīriskai terapijai akūtas bakteriālās sinusīta ārstēšanai pieaugušajiem.
2. Pacientiem ar augstu risku iegūt penicilīnu rezistentu *S. pneumoniae*, pacientiem ar smagiem simptomiem, vecākiem pacientiem, pacientiem, kas nesen (pēdējos 3 mēnešos) ārstējušies slimnīcā, pacientiem, kuriem anamnēzē ir antimikrobiāla terapija pēdējā mēneša laikā un imūnkompromitētiem pacientiem jāiesaka amoksicilīna / klavulānskābes kombinācija - 500/125mg trīs reizes dienā, 5 dienas.
3. Pacienti, kas ir alerģiski pret penicilīnu: pacientiem ar 4. tipa paaugstinātu jutību (piemēram, izsitumi), var apsvērt doksiciklīnu vai klaritromicīnu vai eritromicīnu. (13).

NICE vadlīnijas sākotnējai empīriskai antibakteriālajai terapijai pacientiem ar **iekaisušu kaklu (akūtu)** (skat. pielikumā Nr.8):

1. Pirmā izvēle - Fenoksimetilpenicilīns 500 mg četras reizes dienā, 5-10 dienas
2. Alternatīvas pirmās izvēles iespējai, ja ir alerģija uz penicilīnu vai tā nepanesība - Clarithromycin 250 mg līdz 500 mg divas reizes dienā, 5 dienas vai Erythromycin

250 mg līdz 500 mg četras reizes dienā vai 500 mg līdz 1000 mg divas reizes dienā, 5 dienas. Grūtniecēm priekšroka tiek dota eritromicīnam (17).

Akūtas nekomplicētas apakšējo urīnceļu infekcijas ambulatorai ārstēšanai sievietēm vecumā no 16 gadiem, kas nav grūtnieces, var ieteikt šādas antibiotikas (skat. pielikumā Nr.9):

1. Nitrofurantoīns- ieteicamā deva: 100 mg vienā ievadīšanas reizē, divas reizes dienā, 3 dienas vai trimetoprimu, ja zems rezistences risks 200 mg divas reizes dienā, 3 dienas.
2. Fosfomicīna trometamols - ieteicamā deva: vienreizēja 3 g ievadīšana.
3. Pivmecillinam (penicillin) - sākotnējā deva - 400 mg, pēc tam - 200 mg trīs reizes dienā, 3 dienas

Antibiotiku izvēle grūtniecēm un meitenēm no 12 gadu vecuma (skat. pielikumā Nr.10):

1. Nitrofurantoīns- ieteicamā deva: 100 mg divas reizes dienā, 7 dienas.
2. Amoxicillin (tikai tad, ja kultūras rezultāti ir pieejami un jutīgi) 500 mg trīs reizes dienā, 7 dienas vai Cefalexin 500 mg, divas reizes dienā, 7 dienas
3. Fosfomicīna trometamols - ieteicamā deva: vienreizēja 3 g ievadīšana.
4. Asimptomātiskas bakteriūrijas ārstēšanai var izvēlēties no nitrofurantoīna, amoksicilīna vai cefaleksīna, ņemot vērā jaunākos kultūras un jutības rezultātus.

Antibiotiku izvēle vīriešiem no 16 gadu vecuma (skat. pielikums Nr.11):

1. Trimetoprim, 200 mg divas reizes dienā, 7 dienas
vai nitrofurantoīns 100 mg divas reizes dienā, 7 dienas.
2. Otrā izvēle, ja pacientam nav uzlabojumu pēc 48 stundu terapijas vai pirmo izvēli nav iespējams pielietot, apsveriet alternatīvas diagnozes un ievērojiet ieteikumus, kas ietverti NICE vadlīnijās par antibakteriālu zāļu izrakstīšanu pielonefrīta (akūta) vai prostatīta (akūta) gadījumos.

Profesionāls ārstnieciskais ieteikums ietekmē pacienta uztveri un attieksmi pret savu slimību, arī iedomāto nepieciešamību pēc antibiotikām, jo īpaši, ja izstāsta par gaidāmo slimības gaitu, tostarp par reālu atveseļošanās laiku un paša pacienta rīcību. Pētījumi liecina, ka pacientu apmierinājums primārajā aprūpē vairāk ir atkarīgs no efektīvas savstarpējās saziņas, nevis no izrakstītās antibiotiku receptes, turklāt antibiotiku izrakstīšana augšējo elpceļu infekciju gadījumā nesamazina turpmāko atkārtotu vizīšu skaitu (35).

3.2. Izaicinājumi antibakteriālo līdzekļu nozīmēšanā

Antibiotiku parakstīšana pacientiem ir ētiska dilemma ārstiem, jo pacientu pašreizējās veselības vajadzības ir jāsabalansē ar bažām par ilgstošu mikrobu rezistences ierobežošanu sabiedrībā. Antibiotiku pārmērīga lietošana ir galvenais ceļš mikrobu rezistences attīstībai. Resursu trūkuma apstākļos, sarežģīta sociālā realitāte var ietekmēt antibiotiku izrakstīšanu

ārstu vidū. Šie sociālie faktori ir pacientu sociālekonomiskā klase, pacientu pieprasījums pēc antibiotikām, konkurence starp praktiķiem un interešu konflikts, kas izriet no ārsta sociālajām attiecībām ar viņa pacientu (19).

Lai palīdzētu veselības aprūpes speciālistiem atrast kompromisu starp pacienta, sabiedrības un savām dilemmām, starptautiskas organizācijas dažādos līmeņos veicina šīs problēmas atbildīgu un sabalansētu risināšanu, veidojot kompleksu atbalsta sistēmu objektīvai lēmumu pieņemšanai par antibakteriālās terapijas izvēli.

Eiropas Savienības Oficiālajā Vēstnesī (2017/C 212/01) ir publicēts Komisijas paziņojums – “ES vadlīnijas par antimikrobiālo līdzekļu piesardzīgu lietošanu cilvēku ārstēšanā”, kurās apkopoti uzdevumi un norādījumi visām iesaistītām pusēm – ES un nacionālām institūcijām, veselības aprūpes profesionāļu grupām (veselības aprūpes organizatori, ārsti – speciālisti, primārās aprūpes ārsti, farmaceiti, māsas, kontroles institūciju speciālisti), sabiedrības un pacientu organizācijām, zinātniskām organizācijām un starptautiskai sadarbībai (20).

Anibakteriālo līdzekļu uzraudzība (*Antimicrobial Stewardship*) ir definēta kā „optimālā izvēle” - devas un antimikrobiālās terapijas ilgums ārstēšanai vai profilaksei un ir labākais klīniskais iznākums ar minimālu toksicitāti pacientam un minimālu ietekmi uz turpmāko rezistenci. Antimikrobiālās uzraudzības mērķis ir 3 pakāpju:

Pirmais mērķis ir izvēlēties pareizu devu un ilgumu. Džozefs un Rodvolds rakstīja par „4 D optimālai antimikrobiālai terapijai” - pareizas Zāles, (*Drug*) pareizā Deva, De-eskalācija uz patogēnu vērstai terapijai (antibakteriālā līdzeklis ar visšaurāko spektru, kurš iekļauj izraisītāju) un pareizu terapijas ilgumu (*Duration of therapy*). Optimālā aprūpe nodrošina, ka inficētajam pacientam nozīmē pareizu antibakteriālu ārstēšanu - tādu, kam ir vismazākā varbūtība nodarīt kaitējumu (t.i. izraisot rezistenci pacientam vai viņa kontaktpersonām). Papildu ieguvums no programmas, kuras mērķis ir optimizēt antibiotiku lietošanu, ir izmaksu ietaupījumu, jo tiek izmantotas mazāk devu un izvēlētas lētākas antibiotikas.

Otrais mērķis ir novērst antibakteriālo līdzekļu pārmērīgu un ļaunprātīgu lietošanu. Gan slimnīcā, gan ambulatorā ārsti lieto antibiotikas, ja tās nav nepieciešamas - lieto pacientiem ar vīrusu infekcijām, neinfekcijas procesiem (piemēram pacientiem ar drudzi pie pankreatīta), bakteriālas infekcijas, kuras nav jāārstē ar antibiotikām (piemēram, mazs ādas absceses, kas ir atrisināms ar iegriezumu un drenāžu) un baktēriju kolonizāciju (piemēram, pozitīvs urīna mikrobiāls tests pacientam ar urīnpūšļa katetru). Antibiotikas ir arī bieži nepamatoti izmantotas, piemēram, ļoti izplatīts scenārijs ir plaša spektra antibiotiku lietošana sadzīvē iegūtu infekciju terapijā un nespēja pielāgot antibiotikas saskaņā ar mikrobu jutības testu datiem, tādējādi saglabājot pacientam terapiju, uz kuru izraisītājs nereaģē, vai izmantojot pārāk plaša spektra

antibakteriālos līdzekļus, kur pietiktu ar šaura spektra medikamentiem. Ļaunprātīga antibiotiku nozīmēšana ir grūtāk definējama, bet šis termins var būt attiecināms uz viena antibakteriāla līdzekļa prioritāru izvēli pār citiem, ko sekmējusi farmācijas kompānijas agresīva darbība.

Trešais mērķis ir samazināt rezistences attīstību. Gan individuālā pacienta līmenī, gan sabiedrības līmenī, antibiotiku lietošana maina jutīguma modeļus. Pacientiem, kas pakļauti antibiotikām, ir lielāks risks kļūt kolonizētiem vai inficētiem ar rezistentiem organismiem. Nesenā sistemātiskā pārskatā un metaanalīzes par ambulatoru antibiotiku nozīmēšanu secināts, ka izplatītāko (biežāk lietoto – *common*) antibiotiku lietošana bija saistīta ar ievērojamu antibiotiku rezistences attīstības risku, līdz 12 mēnešiem pēc antimikrobiālās terapijas lietošanas (21).

3.3. Antibakteriālo līdzekļu lietošana stacionārās ārstniecības iestādēs

Ar veselības aprūpi saistītās infekcijas Eiropas Savienības dalībvalstīs, kas ir sekas nepietiekoši drošai medicīniskai aprūpei, ietekmē vienu no 20 slimnīcas pacientiem katru gadu (kopumā 4.1 miljonu pacientu gadā (2010. gada dati)). Tiek lēsts, ka Eiropā 3.5% līdz 14.8% (vidēji 7.1%) no hospitalizētiem pacientiem tiek diagnosticēta nozokomiālā infekcija.(22) Četri visbiežāk izplatītie infekcijas tipi ir urīnceļu infekcijas (27%), dziļo elpceļu infekcijas (24%), infekcijas pēc ķirurģiskas iejaukšanās (17%) un ar asinsriti saistītas infekcijas (10.5%). Turklāt šīs infekcijas ir grūti ārstējamas to izraisītāju antimikrobiālās rezistences dēļ (23).

Vadlīnijas hospitālās infekcijas profilaksei iekļauj plašu procesu kopumu – inficēta pacienta ātru identificēšanu, izolēšanu, personāla higiēnas prasību stingru ievērošanu (ietverot pastiprinātu roku dezinfekciju, aizsargtērpa un masku lietošanu), telpu un iekārtu tīrīšanu un dezinfekciju, potenciālo inficēšanās risku pastiprinātu uzraudzību (piemēram, i/v un urīnkatetu lietošana), standartizētu protokolu izstrādi atkarībā no potenciālajiem inficēšanās riskiem (piemēram, apdegumu, imūnkompromitētu pacientu aprūpei), plašas daudzprofilu speciālistu komandas iesaisti procesos un, protams, atbilstošas antibakteriālās terapijas pielietošanu (24).

Slimnīcā iegūta pneimonija ir bieži iespējama komplikācija, tā var rasties vēlāk kā 5 dienas pēc hospitalizācijas, un to izraisa slimnīcā iegūtās baktērijas, piemēram, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, pret antibiotikām rezistentās enterālās gramnegatīvās baktērijas un MRSA, kā arī arī *Legionella pneumophila*. Sākotnējās empīriskās terapijas izvēle šajā gadījumā ir īpaši svarīga, jo nepiemērota ārstēšana (piemēram, antibiotikas, kas nav efektīvas pret izraisītāju) ir saistīta ar paaugstinātu mirstību, pat tad, ja turpmākā antibakteriālā terapija tiek pielāgota atbilstoši mikrobu jutības testam. Lai palielinātu iespējamību, ka tiek lietots vismaz viens līdzeklis, kas ir efektīvs pret ļoti rezistentām baktērijām, kas izraisa šāda veida pneimoniju, ieteicama kombinētā terapija, izmantojot antibiotikas no vismaz divām dažādām klasēm.

Turklāt šiem līdzekļiem vajadzētu būt iedarbīgiem pret *P. aeruginosa*, kas ir viens no visbiežāk sastopamajiem slimnīcā iegūtas pneimonijas cēloņiem(10). Ieteicamie ārstēšanas režīmi vidēji smagos gadījumos ietver cefalosporīnus (*ceftazidime*, *ceftriaxon* *cefepime*), karbapenēmus (*imipenem*, *meropenem*) vai piperacilīnu/tazobaktāmu kombināciju. Pacientiem, kuriem ir aizdomas par inficēšanos ar MRSA, terapijai jāpievieno *vancomycin* vai *teicoplanin*, *linezolid* (skat.pielikumā Nr.12) (13).

3.4. Antibiotiku rezistence

Antibiotiku rezistence ir globāla veselības problēma. Ir aprēķināts, ka 10 miljoni cilvēku 2050. gadā nomirs dēļ antibakteriālās rezistences. Antibiotiku izrakstīšana primārajā aprūpē ir ļoti augsta, lai gan daudzās situācijās, kurās tās tiek izrakstītas (kā piemēram, akūtas respiratoras infekcijas), antibiotikas sniedz minimālu efektu (25)(26). Rezistenci noteicošie gēni, galvenokārt kombinācijā, un multi-zāļu rezistentie (MDR) patogēni izplatās ar neparedzamu ātrumu. Labi zināmie rezistences nēsātāji ar augstu klīnisko ietekmi ir Gram (+) organismi *Staphylococcus aureus* un *Enterococcus spp.*, neskatoties uz to, tie joprojām ir ārstējami ar jaunākajām alternatīvajiem antibakteriālajiem līdzekļiem. Dažas Gram (-) baktērijas, it sevišķi, *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* un *Acinetobacter spp.*, ir attīstījušas rezistenci uz lielāko daļu vai visām pieejamajām antibiotikām (27).

Multi-zāļu rezistentie patogēni (*multi drug resistance* -MDR) tiek definēti, ka neuzņēmība uz antibiotikām ir attīstījusies vismaz uz vienu zāļu vielu trīs vai vairākās antibakteriālo līdzekļu grupās (28).

Ekstensīvie-zāļu rezistentie patogēni (*extensive drug resistance* XDR) tiek definēti, ka nejutīgums pret vismaz vienu vielu visās, izņemot divas vai mazāk antimikrobiālo līdzekļu grupas (respektīvi, patogēni joprojām ir jutīgi tikai pret vienu vai divām grupām) (28).

Pandrug- rezistents (PDR) tiek definēts kā nejutīgums pret visām vielām visās antibakteriālo līdzekļu grupās (28).

Klīniskās efektivitātes priekšnoteikums ir antibiotiku aktivitāte pret baktēriju patogēniem. Šajā gadījumā antibiotiku aktivitāte pret baktēriju patogēniem tiek mērīta ar standartizētām laboratorijas metodēm jutības un rezistences noteikšanai.

Baktēriju celmu klasifikācija uz jutību vai rezistenci notiek balstoties uz references vērtībām – minimālajai inhibējošai koncentrācijai (MIC), kas norādīti kā klīniskie *breakpoints* (29).

Bioķīmiskie mehānismi pēc kuriem veidojas baktēriju rezistence uz antibakteriālajiem līdzekļiem ir:

- Antibiotikas inaktivējošu enzīmu klātbūtne
- Modifikācijas (mutācijas vai pēc translācijas mehānisms, kas samazina antibiotiku piesaisti pie mērķa) antibiotiku mērķa vietās (piesaistes vietās)
- Funkciju, kas atkarīgas no antibiotiku darbības mērķa, apiešana ar alternatīviem enzīmiem, kas nav jutīgi uz antibiotikām
- Samazināta antibiotiku uzņemšana šūnās, samazinātas caurlaidības šūnas sienā dēļ (29).

Ja rezistences mehānisms ir un funkcionē lielākajā daļā baktēriju sugas celmos, tad suga tiek klasificēta kā iekšēji rezistenti pret antibiotikām, ko ietekmē šis mehānisms. Iegūtā rezistence parādās, kad celmi no jutīgām sugām iegūst vienu vai vairākus rezistences mehānismus. Iegūtā rezistence nav paredzama no sugas identifikācijas un *in vitro* testēšanas mērķis ir identificēt iegūto rezistenci starp patogēniem, kas izolēti no klīniskajiem paraugiem, lai spētu izvēlēties atbilstošu antimikrobiālo terapiju. Iegūto rezistenci var izraisīt hromosomu gēnu mutācijas vai rezistences noteicošo faktoru iegūšana ar horizontālo gēnu pārnesšanas mehānismu. Pārnesamie rezistences gēni parasti tiek pārnesti ar plazmīdām vai cita veida mobiliem ģenētiskiem elementiem (MGE), un tiem ir būtiska loma antibakteriālo līdzekļu rezistences attīstībā (29).

3.5. Pareiza un atbildīga antibakteriālā terapija īpašām pacientu grupām

Infekcijas slimība ir galvenais nāves cēlonis trešdaļai 65 gadus un vecākiem cilvēkiem, kā arī daudziem citiem. Tai ir arī izteikta ietekme uz saslimstību gados vecākiem pieaugušajiem, kas saasina jau esošās slimības un izraisa organisma funkciju pasliktināšanos. Daudzu medikamentu uzsūkšanās metabolisms un izdalīšanās ir izmainīta ar vecumu. No visām farmakokinētiskajām izmaiņām, kas novērotas gados vecākiem cilvēkiem vissvarīgākais ir glomerulārās filtrācijas ātruma (GFR) jeb kreatinīna klīrensa (CrCl) samazināšanās (30).

Vienkāršais ieteikums “sākt ar zemāko devu un paaugstināt pakāpeniski” ir piemērots lielākajai daļu medikamentu dozējot vecākiem pacientiem, bet ne antibiotikām. Daži antimikrobiālie līdzekļi (piemēram, fluorhinoloni), kam ir no koncentrācijas atkarīga aktivitāte, darbojas vislabāk, ja zāļu līmenis pārsniedz minimālo inhibējošo koncentrāciju, un ir būtiski panākt veiksmīgus rezultātus gados vecākiem pieaugušajiem. Turklāt pārskatītie “*breakpoint*”, ko izmanto, lai noteiktu jutību pret penicilīnu, amoksicilīnu un citām beta laktāma antibiotikām, ir balstīti uz seruma līmeni, kas sasniegts, lietojot ieteicamo diapazona augstākās devas. Tādējādi ir svarīgi, lai gados vecāki pacienti ar nopietnu infekciju saņemtu pirmo antibiotikas

devu augstākajā līmenī ar zināmu drošības profilu, un turpmāko devu, lai uzturētu zāļu līmeni terapeitiskajā diapazonā. Ja iespējams, jāpārbauda zāļu līmenis, lai izvairītos no toksicitātes vai subterapeitiskās devas. Tas ir īpaši svarīgi antibiotiku koncentrācijai, kurām ir šaurs terapeitiskais indekss, piemēram, aminoglikozīdi, ar paaugstinātu risku pacientiem ar samazinātu GFR (30).

Pacientu līdzestība noteiktajām zālēm var būt ierobežota daudzu faktoru dēļ, kas biežāk sastopami gados vecākiem pieaugušajiem, tostarp slikta kognitīvā funkcija, traucēta dzirde vai redze, polifarmācija, blakusparādības medikamentiem un ekonomiskie jautājumi (nespēja atļauties lietot zāles) (30).

Gados vecākiem pacientiem mijiedarbības ar antibiotikām var būt daudziem medikamentiem, īpaši tiem medikamentiem, kuriem ir šaurs terapeitiskais indekss. Sekojošiem medikamentiem ir novērotas nozīmīgas mijiedarbības ar parasti izrakstītām antibiotikām: digoksīns, varfarīns, orālie pretdiabēta līdzekļi, teofilīns, anacīdi un H₂ receptoru antagonisti, lipidus pazeminošie līdzekļi, lipofilie beta blokatori un nedihidropiridīna kalcija kanālu blokatori (30).

Mijiedarbības virziens var būt grūti prognozējams un var būt pat divfāzisks (piemēram, rifampīns palielina dažu zāļu koncentrāciju sākotnēji, bet aknu enzīmu indukcija dažu dienu laikā var samazināt zāļu koncentrāciju). Atrofisks gastrīts un H₂ blokatoru vai protonu sūkņa inhibitoru lietošana var samazināt dažu antibiotiku (piemēram, itrakonazola) absorbciju. Zāļu mijiedarbība, piemēram, fluorhinoloni un antacīdi, var arī samazināt antibiotiku absorbciju (30).

Grūtnieces

Bakteriūrijas sastopamība grūtniecēm ir aptuveni tāda pati kā sievietēm, kas nav grūtnieces, tomēr atkārtota bakteriūrija ir biežāka grūtniecības laikā. Turklāt pielonefrīta biežums ir lielāks nekā vispārējā populācijā, iespējams, sakarā ar fizioloģiskām izmaiņām urīnceļu grūtniecības laikā. Asimptomātiska bakteriūrija rodas 2 līdz 7% grūtnieču. Tas parasti notiek grūtniecības sākumā, tikai aptuveni ceturtdaļa gadījumu konstatēti otrajā un trešajā trimestrī. Faktori, kas saistīti ar lielāku bakteriūrijas risku, ir iepriekšēja urīnceļu infekcija, iepriekš pastāvošs cukura diabēts, paaugstināta paritāte un zems sociālekonomiskais statuss. Bez ārstēšanas 20 līdz 35% grūtnieču ar asimptomātisku bakteriūriju grūtniecības laikā attīstīs simptomātisku urīnceļu infekciju (UCI), ieskaitot pielonefrītu. Akūts cistīta parādās aptuveni 1 līdz 2% grūtnieču, un aplēstā akūta pielonefrīta sastopamība grūtniecības laikā ir 0,5 līdz 2%. Vairums pielonefrīta gadījumu parādās otrajā un trešajā trimestrī (31).

Asimptomātiska bakteriūrija grūtniecības laikā palielina pielonefrīta risku un ir saistīta ar nelabvēlīgiem grūtniecības rezultātiem, piemēram, priekšlaicīgu dzemdību un zema dzimšanas

svara zīdaiņiem. Antimikrobiālā ārstēšana samazina turpmākās pielonefrīta attīstības risku un ir saistīta ar uzlabotiem grūtniecības rezultātiem (31).

Asimptomātisku bakteriūriju ārstē ar antibiotikām, kas ir pielāgota patogēna jutībai. Iespējamās antibiotikas ir beta-laktāma, nitrofurantoīns un fosfomicīns. Izvēloties antimikrobiālo līdzekli, jāņem vērā arī drošība grūtniecības laikā (ieskaitot konkrēto grūtniecības posmu). Optimāls antibiotiku ilgums asimptomātiskai bakteriūrijai ir neskaidrs. Lai mazinātu augļa antimikrobiālo iedarbību, ieteicams lietot īsus antibiotiku kursus. Īsa kursa antibiotiku terapija parasti ir efektīva, lai izskaustu asimptomātisku grūtniecības bakteriūriju, lai gan vienreizējas devas režīms var nebūt tik efektīvs kā nedaudz ilgāks režīms. Līdz 30% gadījumos pēc īsa terapijas kursa nav iespējams atbrīvoties no asimptomātiskas bakteriūrijas. Tādējādi atkārtota kultūra parasti ir ieteicama kā kontrole, ko var veikt nedēļu pēc asimptomātiskas bakteriūrijas terapijas pabeigšanas (31).

Drošākais veids ir izmantot antibiotikas, kurām grūtniecības laikā ir labi zināmi drošības profili, un ierobežot antibiotiku lietošanu gadījumos, kad nav drošākas alternatīvas (31).

Penicilīni (ar beta-laktamāzes inhibitoriem vai bez tiem), cefalosporīni un aztreonāms ir droši grūtniecības laikā. Tomēr zāles ar ļoti augstu proteīnu saistīšanos, piemēram, ceftriaksonu, var būt nepiemērotas dienā pirms dzemdībām, jo ir iespējama bilirubīna pārvietošanās un tālākas komplikācijas. Daži pētījumi ar karbapenēmiem pierādīja, ka imipenēma-cilastatīna ietekme uz augli ir nelabvēlīga, tāpēc meropenēms, ertapenēms vai doripenēms ir izvēles karbapenēmi lietošanai grūtniecības laikā. Fosfomicīnu parasti uzskata par drošu grūtniecības laikā. Vairākos pētījumos ar vienreizēju fosfomicīna devu grūtniecības laikā tas bija labi panesams, un netika novērota nevēlama ietekme uz augli. Nitrofurantoīnu bieži lieto grūtniecības laikā, lai gan pastāv dažas iespējamās kontrindikācijas. Vēlams ir izvairīties no nitrofurantoīna lietošanas pirmajā trimestrī, ja ir pieejamas citas drošas un efektīvas antibiotikas (31).v

Trimetoprima-sulfametoksazola lietošana parasti ir ierobežota līdz grūtniecības vidum, izvairoties no pirmā trimestra un pēdējām nedēļām. Pirmajā trimestrī parasti jāizvairās no trimetoprima, jo tas ir folskābes antagonists, izraisa traucētu embriju attīstību eksperimentos ar dzīvniekiem. Tomēr tas nav pierādīts teratogēns cilvēkiem. Sievietēm grūtniecības laikā regulāri tiek ordinēta folijskābe; tas var būt īpaši svarīgi tiem, kas lieto trimetoprimu. No sulfonamīdiem ir jāizvairās pēdējās dienās pirms bērna dzimšanas, jo tas var izspiest bilirubīnu no plazmas saistošām vietām jaundzimušajam, teorētiski palielinot *kernicterus* risku, lai gan nekad nav ziņots par kernicterus, kas saistīts tikai ar utero sulfonamīda iedarbību (31).

Aminoglikozīdi tiek saistīti ar ototoksicitāti pēc ilgstošas iedarbības uz augli, un tādēļ jāizvairās, ja vien nepanesamība vai rezistence neļauj izmantot mazāk toksiskus līdzekļus (31).

Tetraciklīnus nedrīkst lietot, un fluorhinoloni parasti netiek lietoti grūtniecības laikā (31).

3.6. Antibakteriālo līdzekļu nākotne

Skatoties nākotnē, ir divi virzieni, ko nepieciešams attīstīt – pirmais un galvenais – veicināt mikrobu rezistences attīstības ierobežošanu un atbildīgu antibakteriālo līdzekļu lietošanu, otrs – jaunu antibakteriālo līdzekļu izstrāde, pētniecība un ieviešana praksē.

Atbildīga un piesardzīga antimikrobiālo līdzekļu izmantošana gan cilvēku, gan dzīvnieku veselības jomā ir viena no galvenajām ES prioritātēm, tādēļ 2017. gada 29. jūnijā EK ir pieņēmusi jaunu rīcības plānu “Eiropas “Viena veselība” rīcības plāns pret antimikrobiālajiem līdzekļiem izveidojušās rezistences apkarošanai”. Minētais rīcības plāns balstās uz pieeju “Viena veselība”. Ar terminu “Viena veselība” saprot principu, kas atzīst, ka cilvēka un dzīvnieku veselība ir savstarpēji saistītas un ka slimības tiek pārnestas no dzīvniekiem uz cilvēku un otrādi un tās jāapkaro gan vienā, gan otrā jomā. Vienas veselības pieeja aptver arī vidi, kas ir vēl viena saikne starp cilvēkiem un dzīvniekiem un līdzīgā veidā potenciāls jaunu rezistentu mikroorganismu avots. Šī rīcības plāna virsmērķis ir saglabāt iespēju rezultatīvi ārstēt cilvēku un dzīvnieku infekcijas slimības. Šī rīcības plāna galvenie darbības pīlāri ir - 1. padarīt ES par labās prakses reģionu antimikrobiālās rezistences (AMR) ierobežošanā, ieviešot labāku AMR ierobežošanas pasākumu koordināciju un uzraudzību, kā arī efektīvākus kontroles pasākumus; 2. veicināt zinātni un inovāciju ieviešanu; 3. veicināt ES centienus vispasaules mērogā, iesaistoties vispasaules mēroga aktivitātēs AMR ierobežošanai. Šī rīcības plāna aktivitāšu ieviešanai EK 2017. gadā izveidoja AMR vienas veselības sadarbības tīklu, iesaistot valdību pārstāvjus, cilvēku veselības, dzīvnieku veselības un vides aizsardzības jomā, kā arī ES aģentūras, kas nodarbojas ar zinātnes attīstību cilvēku un dzīvnieku veselībai (ECDC, EMA un EFSA).

Eiropas Rīcības plāns Antimikrobās rezistences ierobežošanai 7 darbības virzieni:

1. Saprātīga antibiotiku lietošana cilvēkiem un dzīvniekiem;
2. Infekciju profilakse un izplatīšanās ierobežošana (infekciju kontrole);
3. Jaunu efektīvu antibiotiku un terapijas alternatīvu radīšana;
4. Starptautiskas sadarbības stiprināšana;
5. Uzraudzības uzlabošana;
6. Pētniecības veicināšana;
7. Informēšana, izglītošana un apmācība (32).

Skatoties jaunu preparātu radīšanas virzienā arī saskaramies ar problēmām. Pagājušā gadsimta 80-tajos gados tika apstiprinātas desmitiem jaunas antibiotikas, bet tagad mums ir paveicies redzēt vienu vai divus produktus. Lai gan sabiedrība vēlas, lai farmācijas uzņēmumi pētītu un izstrādātu jaunas antibiotikas, politikas veidotāji nevēlas, lai veselības aprūpes speciālisti tos izmantotu. Citiem vārdiem sakot, produktiem vajadzētu sēdēt uz plaukta, līdz pacientiem tos patiešām vajadzētu pretmikrobu rezistences problēmas dēļ, proti, kā sekas no antibiotiku nepamatotas izmantošana gadu gaitā. Turklāt, ja tiek izmantotas antibiotikas, tās parasti lieto īstermiņā, nevis kā ilgtermiņa terapijas, kas palīdz uzņēmumiem gūt ieņēmumus. „Pētījumu izmaksas ir tik augstas, un sabiedrība nevēlas maksāt augsto cenu par antibiotikām; tas ir paradokss. Sabiedrība vēlas lētāku antibiotiku, bet attīstības izmaksas ir augstas. Tāpēc mums jāpārvalda šīs divas pretrunīgās vajadzības. Pēdējos gados jaunās antibiotikas ir cīnījušās, lai nonāktu tirgū, jo ir grūti pierādīt efektivitāti, vai arī tām bija nepieņemamas blakusparādības. Turklāt, lai iegūtu licenci, jauniem antibakteriāliem līdzekļiem ir jāpierāda, ka tie nav sliktāki par esošajām zālēm gadījumos, ja ir pieejams salīdzinošais līdzeklis. Tas padara šo tirgus daļas realizāciju sarežģītu. Rezultāts ir tāds, ka jaunu antibakteriālo līdzekļu rezerves ir gandrīz tukšas.” „Attīstības paradokss ir tāds, ka ir nepieciešams liels skaits pacientu ar šīm infekcijām, lai izveidotu jaunas antibiotikas, novēršot iespēju epidēmijas gadījumā laikus saņemt terapeitiskus risinājumus.” Ir jāatrod veidi, kā finansēt un stimulēt šo darbu. Mūsu atbildei ir jārisina vairāki galvenie uzdevumi: mēs vēlamies samazināt visu antibiotiku lietošanu; mēs vēlamies saņemt jaunas antibiotikas pēc nepieciešamības; mēs vēlamies, lai šīs antibiotikas tiktu radītas pirms epidēmijas.” Lai gan tiek atviegloti reglamentējošie šķēršļi, sabiedrībai ir jāizlemj, kādu cenu tā ir gatava maksāt par jauniem produktiem, vai arī nākotnē cilvēki sāks mirst no vienkāršām infekcijām, kad pašreizējās antibiotikas vairs nebūs iedarbīgas. ES un Eiropas Farmācijas rūpniecības un asociāciju federācija (EFPIA) ir izveidojušas kopīgu projektu ar nosaukumu „Inovatīvo zāļu iniciatīva”, kas arī strādā pie problēmas risināšanas, tā pat ES un ASV arī strādā pie problēmas risināšanas, izmantojot Transatlantiskās antimikrobiālās rezistences darba grupu (TATFAR), kurā galvenā uzmanība pievērsta antibakteriālo līdzekļu atbilstošai terapeitiskai izmantošanai un jaunu antibakteriālo līdzekļu rezervju uzlabošanas stratēģijām (33).

„Globālā vienošanās” ir prasība ne tikai nozarei (farmācijas industrijai), bet arī valdībām, ārstiem un farmaceitiem apvienot spēkus, lai saglabātu jaunās zāles, kas nepieciešamas mūsu bērniem un mazbērniem,” sacīja Bergström. „Neviens atsevišķs rīks neatrisinās problēmu. Patiešām ir vajadzīgs stimulu kopums, kas risina vairākus šķēršļus, kas kavē panākumus”(34).

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. История развития учения об инфекционных болезнях [Internet]. [cited 2019 Apr 11]. Available from: <http://www.bibliotekar.ru/med-3/2.htm>
2. Norkin LC, editor. Virology [Internet]. American Society of Microbiology; 2010 [cited 2019 Apr 11]. Available from: <http://www.asmscience.org/content/book/10.1128/9781555814533>
3. Slimību profilakses un kontroles centrs. Pasaules antibiotiku nedēļa [Internet]. [cited 2019 Apr 11]. Available from: <https://www.spkc.gov.lv/lv/tavai-veselibai/veselibas-veicinasana/tematiskas-veselibas-dienas/antibiotiku-nedela>
4. Latvijas Republikas Veselības ministrija. Kopā pret antimikrobiālo rezistenci [Internet]. [cited 2019 Apr 11]. Available from: http://www.vm.gov.lv/lv/aktualitates/preses_relizes/5864_mekles_veidu_ka_mazinat_antibiotiku_lietosanu
5. Anna Machowska, Lundborg CS. DRIVERS OF IRRATIONAL USE OF ANTIBIOTICS IN EUROPE [Internet]. 2018. Available from: <https://haiweb.org/wp-content/uploads/2018/03/Report-Drivers-of-Irrational-Use-of-Antibiotics.pdf>
6. Veselības ministrija. Antimikrobiālās rezistences ierobežošanas un piesardzīgas antibiotiku lietošanas plāns “Viena veselība” 2019.-2020.gadam [Internet]. 2019. Available from: <http://tap.mk.gov.lv/mk/tap/?pid=40472125>
7. Up to 1 in 5 antibiotics may be prescribed inappropriately [Internet]. Nhs. 2018. Available from: <https://www.nhs.uk/news/medication/1-5-antibiotics-may-be-prescribed-inappropriately/>
8. Jonathan Cohen, Steven M Opal WGPM. INFECTIOUS DISEASES Third edition. MOSBY, Elsevier Limited; 2010. 1-2016 p.
9. Fritz H. Kayser, Kurt A. Bienz, Johannes Eckert RMZ. Medical Microbiology. Thieme, Stuttgart - New York Kayser,; 2005. 1-724 p.
10. Hina Naushad. Leukocyte Count (WBC): Reference Range, Interpretation, Collection and Panels [Internet]. 2015 [cited 2019 Apr 11]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2054452-overview>
11. Reeves G. Abnormal laboratory results: C-reactive protein. Aust Prescr [Internet]. 2007 Jun 1;30(3):74–6. Available from: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/magazine/30/3/74/6>
12. Rhee C, K.Mansour M. Procalcitonin use in lower respiratory tract infections. UpToDate. 2019;

13. Hauser AR. Antibiotic Basics for Clinicians: The ABCs of Choosing the Right Antibacterial Agent Second edition. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2013. 1-322 p.
14. M Lindsay Grayson ed. K. The Use of Antibiotics. 6th ed. Hodder Arnold/ASM Press; 2010. 3223 p.
15. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. Lancet (London, England) [Internet]. 2019;393(10167):183–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30558872>
16. Krustiņš E, Šetlere L. Sadzīvē iegūtas bakteriālas infekcijas. Rezistence pret antibiotikām [Internet]. Doctus. 2018. Available from: <https://www.doctus.lv/2017/12/sadzive-iegutas-bakterialas-infekcijas-rezistence-pret-antibiotikam>
17. Sadzīvē iegūta pneimonija. I daļa [Internet]. Doctus. 2007 [cited 2019 Apr 11]. Available from: <https://www.doctus.lv/2007/9/sadzive-ieguta-pneimonija-i-dala>
18. Community Acquired Pneumonia Guidelines - Infectious Disease Advisor [Internet]. 2018 [cited 2019 Apr 11]. Available from: <https://www.infectiousdiseaseadvisor.com/home/clinical-charts/community-acquired-pneumonia-guidelines/>
19. Basu S, Garg S. Antibiotic prescribing behavior among physicians: ethical challenges in resource-poor settings. J Med ethics Hist Med [Internet]. 2018;11:5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30258555>
20. ES vadlīnijas par antimikrobiālo līdzekļu piesardzīgu lietošanu cilvēku ārstēšanā [Internet]. Eiropas Savienības Oficiālais Vēstnesis. Available from: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/LV/TXT/HTML/?uri=CELEX:52017XC0701\(01\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/LV/TXT/HTML/?uri=CELEX:52017XC0701(01)&from=EN)
21. Doron S, Davidson LE. Antimicrobial stewardship. Mayo Clin Proc. 2011;86(11):1113–23.
22. Dell. Pacientu drošība parvaldības ziņojums [Internet]. [cited 2019 Apr 11]. Available from: <http://who.int/patientsafety/about/en/index.html>
23. A brief synopsis on patient safety [Internet]. 2010 [cited 2019 Apr 11]. Available from: <http://www.euro.who.int/pubrequest>
24. Mehta Y, Gupta A, Todi S, Myatra S, Samaddar DP, Patil V, et al. Guidelines for prevention of hospital acquired infections. Indian J Crit Care Med [Internet]. 2014 Mar;18(3):149–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24701065>
25. Bakhit M, Del Mar C, Scott AM, Hoffmann T. An analysis of reporting quality of

- prospective studies examining community antibiotic use and resistance. *Trials*. 2018;19(1):1–8.
26. Bell BG, Schellevis F, Stobberingh E, Goossens H, Pringle M. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2014 Jan 9;14:13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24405683>
 27. Theuretzbacher U. Global antibacterial resistance: The never-ending story. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2013 Jun;1(2):63–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213716513000398>
 28. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2012 Mar;18(3):268–81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X14616323>
 29. Rossolini GM, Arena F, Giani T. Mechanisms of Antibacterial Resistance. In: *Infectious Diseases* [Internet]. Elsevier; 2017. p. 1181–1196.e1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780702062858001386>
 30. Lona M. Evaluation of infection in the older adult. UpToDate. 2019;
 31. Hooton TM, Kalpna G. Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria in pregnancy. UpToDate. 2019;
 32. Ar veselības aprūpi saistītas infekcijas un antibakteriālo līdzekļu lietošana Latvijas slimnīcās Elīna Dimiņa [Internet]. [cited 2019 Apr 11]. Available from: <https://antibiotic.ecdc.europa.eu/en>
 33. Why are there so few antibiotics in the research and development pipeline? *Pharm J* [Internet]. 2013 [cited 2019 Apr 11]; Available from: <http://www.pharmaceutical-journal.com/news-and-analysis/features/why-are-there-so-few-antibiotics-in-the-research-and-development-pipeline/11130209.article>
 34. WHO | Race against time to develop new antibiotics. WHO. 2011;

PIELIKUMI

1.pielikums

Penicilīnu antibakteriālā jutība

Grupa	Parektnerālie	Orālie	Antimikrobiālā aktivitāte
Īstie penicilīni	Penicilīns G	Penicilīns V	Gram(+) - <i>S.pyogenes</i> , <i>S.pneumoniae</i> , daži enterokoki; Gram(-) <i>Neisseria meningitidis</i> , dažas <i>Haemophilus influenzae</i> ; anaerobās baktērijas – klostrīdijas, izņemot <i>Cl.difficile</i>
Antistafilokokālie penicilīni	Nafcillin, Oxacillin	Dicloxacillin	Gram (+) dažas <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i>
Aminopenicilīni	Ampicillin	Amoxicillin, ampicillin	Gram(+) - <i>S.pyogenes</i> , <i>S.pneumoniae</i> , daži enterokoki; Gram(-) <i>Neisseria meningitidis</i> , dažas <i>Haemophilus influenzae</i> ; anaerobās baktērijas – klostrīdijas, izņemot <i>Cl.difficile</i>
Aminopenicilīni un beta laktamāzes inhibitori	Ampicillin-sulbactam Amoxicillin-clavulanate	Ampicillin-sulbactam Amoxicillin-clavulanate	Gram(+) – <i>S. aureus</i> , <i>S.pyogenes</i> , <i>S.pneumoniae</i> , daži enterokoki; Gram(-) <i>Neisseria spp.</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , daudzas <i>Enterobacteriaceae</i> ; anaerobās baktērijas – klostrīdijas, izņemot <i>Cl.difficile</i>
Plaša spektra penicilīni	Piperacillin, ticarcillin		Gram(+) – <i>S. aureus</i> , <i>S.pyogenes</i> , dažas <i>S.pneumoniae</i> , daži enterokoki; Gram(-) <i>Neisseria spp.</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , lielākā daļa <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; anaerobās baktērijas – klostrīdijas, izņemot <i>Cl.difficile</i> , <i>Bacterioides spp.</i>
Plaša spektra penicilīni un beta laktamāzes inhibitori	Piperacillin-tazobactam, Ticarcillin-clavulanate		

2.pielikums

Cefalosporīnu antibakteriālā jutība

Paaudze	Parenterālās	Orālās	Antimikrobiālā aktivitāte
1.paaudze	Cefazolīns	Cefadroksils, cealeksīns	Gram(+) <i>S.pyogens</i> , dažas streptokoku sugas, dažā <i>S.aureus</i> , dažā <i>S. pneumoniae</i> , Gram (-) dažas <i>E.coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus mirabilis</i>
2.paaudze	Cefomicīni (cefotetāns, cefoksitīns), cefuroksīms	Cefaklors, cefprozils, cefuroksīma aksetils, loracerbef	Gram(+) <i>S.pyogens</i> , dažas streptokoku sugas, dažā <i>S.aureus</i> , dažā <i>S. pneumoniae</i> ; Gram(-) <i>E.coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Nisseria spp.</i>
3.paaudze	Cefotaksīms, ceftazidīms, ceftriaksons	Cefdinīrs, cefditorens, cefpodoksīms, ceftibutēns, cefiksīms	Gram(+) <i>S.pyogens</i> , dažas streptokoku sugas, dvidēja aktivitāte pret <i>S.aureus</i> , daudzas <i>S. pneumoniae</i> ; Gram(-) <i>E.coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Nisseria spp.</i> dažas <i>Enterobacteriaceae</i>
4.paaudze	Cefepīms		Gram(+) <i>S.pyogens</i> , dažas streptokoku sugas, dvidēja aktivitāte pret <i>S.aureus</i> , daudzas <i>S. pneumoniae</i> ; Gram(-) <i>E.coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Nisseria spp.</i> dažas <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
5.paaudze	Ceftarolīns		Gram(+) <i>S.pyogens</i> , dažas streptokoku sugas, <i>S. pneumoniae</i> , safilokoki; Gram(-) <i>E.coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus spp</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Nisseria spp.</i> dažas <i>Enterobacteriaceae</i> , Anaerobās- Dažas <i>Clostridium spp.</i>

3.pielikums

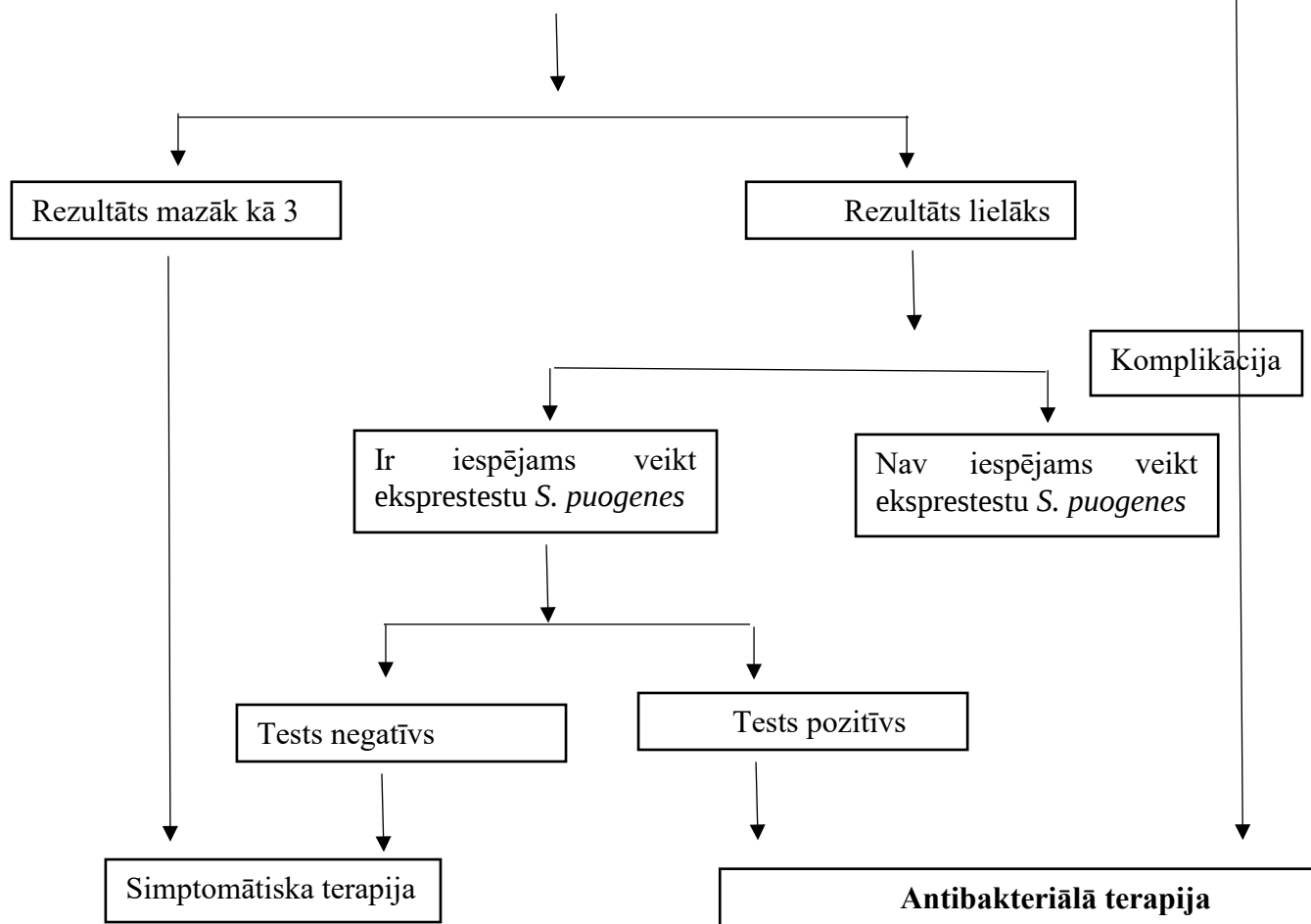
Empīriskā terapija ambulatoriem pacientiem ar SIP

Pacients bez pavadošām slimībām, nav papildus riska faktoru	Pirmā izvēle : Amoxicillin 500 mg trīs reizes dienā Alternatīva, ja penicilīna nepanesība Clarithromycin 500 mg divas reizes dienā vai Doxycyclin 200 mg –pirmā deva, tad 100 mg vienu reizi dienā vai Erythromycin 500 mg četras reizes dienā (īpaši grūtniecēm)	5 dienas (ar novērtējumu pēc 3 dienām) 7 līdz 10 dienas, ja simptomi saglabājas
Pirmās izvēles perorālās antibiotikas, ja tās ir vidējas smaguma pakāpes (pamatojoties uz klīnisko vērtējumu)	Pirmā izvēle: Amoxicillin 500 mg trīs reizes dienā PLUS Clarithromycin 500 mg divas reizes dienā vai Erythromycin 500 mg četras reizes dienā (īpaši grūtniecēm) Alternatīva, ja penicilīna nepanesība: Doxycyclin 200 mg – pirmā deva, tad 100 mg vienu reizi dienā Clarithromycin 500 mg divas reizes dienā	5 dienas
Komorbīds pacients (ir pavadošas saslimšanas diabēts, hroniskas sirds, plaušu, aknu vai nieru slimības, alkoholisms, ļaundabīgi audzēji, asplēnija, imūnsupresīvi stāvokļi, antibakteriālo līdzekļu lietošana pēdējos 3 mēnešos vai citi riski inficēties ar medikamentu rezistentu <i>S. Pneumoniae</i>).	Pirmā izvēle: Co-Amoxicillin 500/125mg mg trīs reizes dienā vai 1.2g trīs reizes dienā PLUS Clarithromycin 500 mg divas reizes dienā vai Doxycyclin 200 mg –pirmā deva, tad 100 mg vienu reizi dienā Alternatīva Levofloxacin 500 mg divas reizes dienā p/o vai i/v.	5 dienas

4.pielikums

Augšējo elpceļu infekcijas ārstēšanas rekomendācijas

Klīniskās izpausmes (McIsaac skala) izvērtējums	
Simptomi	Punkti
Ķermeņa temperatūra virs 38°C	1
Nav klepus	1
Pietūkuši, jutīgi priekšējie kakla limfmezgli	1
Mandeļu eksudāts vai pietūkums	1
Vecums 3-14 gadi	1
Vecums 15 – 44 gadi	0
Vecums virs 45 gadiem	-1



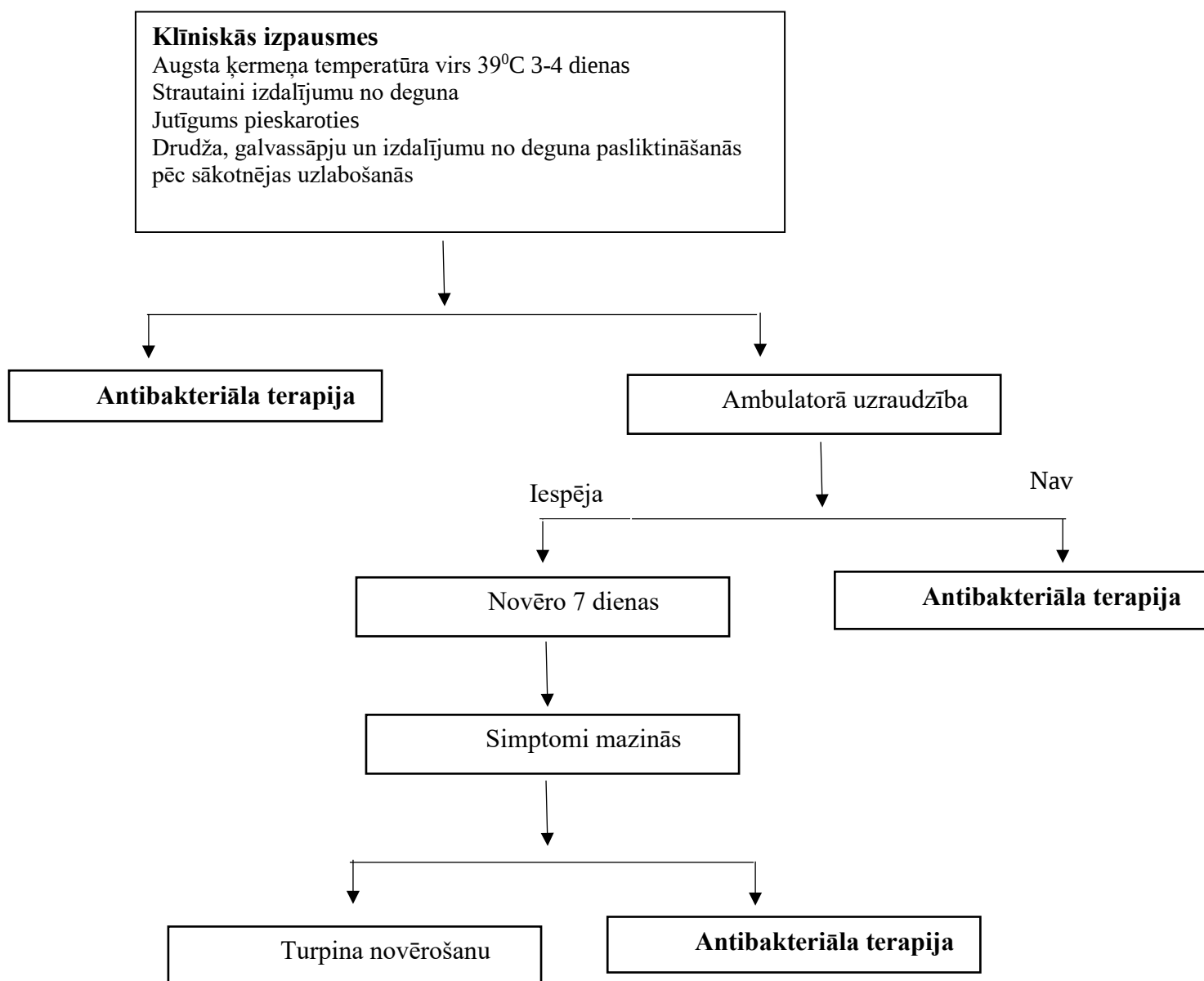
5.pielikums

NICE vadlīnijas Akūts klepus antibiotiku izvēle pieaugušajiem no 18 gadu vecuma

Antibiotka	Devas un lietošanas ilgums
Pirmā izvēle	
Doxycyclin	200 mg vienu reizi dienā, pēc tam 100 mg vienu reizi dienā 4 dienas (kopā 5-dienu kurss)
Alternatīvas pirmās izvēles iespējai	
Amoxicillin	500 mg trīs reizes dienā, 5 dienas
Clarithromycin	250 mg līdz 500 mg divas reizes dienā, 5 dienas
Erythromycin	250 mg līdz 500 mg četras reizes dienā vai 500 mg līdz 1000 mg divas reizes dienā, 5 dienas

6.pielikums

Augšējo elpceļu infekcijas ārstēšanas rekomendācijas - Rinosinusīts



Pirmā izvēle Beta- laktāma grupas antibiotikas Pacientiem, kuri ir alerģiski pret penicilīnu: apsvērt lietot doksiciklīnu vai klaritromicīnu, eritromicīnu Beta-laktāma nedrīkst lietot tikai gadījumos, kad anamnēzē ir anafilaktiska reakcija uz penicilīna grupas preparātiem.

7.pielikums

NICE vadlīnijas Sinusīts Antibiotiku izvēle pieaugušajiem no 18 gadu vecuma

Antibiotika	Devas un lietošanas ilgums
Pirmā izvēle	
Phenoxymethylpenicillin	500 mg četras reizes dienā, 5 dienas
Pirmā izvēle, ja pacientam ir sistēmiski smags stāvoklis, nopietnākas slimības simptomi vai pazīmes vai augsts komplikāciju risks	
Co-amoxiclav (amoxicillinum, acidum clavulanicum)	500/125mg trīs reizes dienā, 5 dienas
Alternatīvas pirmās izvēles iespējai alerģijas pret penicilīnu vai tā nepanesības gadījumā	
Doxycyclin	200mg vienu reizi dienā, pēc tam 100mg vienu reizi dienā 4 dienas (kopā 5-dienu kurss)
Clarithromycin	500 mg divas reizes dienā, 5 dienas
Erythromycin	250 mg līdz 500 mg četras reizes dienā vai 500 mg līdz 1000 mg divas reizes dienā, 5 dienas
Otrā izvēle (simptomu pastiprināšanās, lietojot pirmo izvēli 2-3 dienas)	
Co-amoxiclav (amoxicillinum, acidum clavulanicum)	500/125 mg trīs reizes dienā, 5 dienas
Alternatīvas otrajai izvēlei, ja ir alerģija pret penicilīnu vai tā nepanesības gadījumā	
Jākonsultējas ar vietējo mikrobiologu. <i>Latvijā (RAKUS rekomendācijas) - Ja ir ja ir alerģija pret beta laktāmiem vai neefektīva ārstēšana ar beta laktāmiem– makrolīdus - Azithromycin 500 mg ik 24 stundas, 3 dienas vai Doxycyclin 100mg ik 12 stundas 5-10 dienas vai Moxifloxacin 400 mg ik 24 stundas, 5-10 dienas. (18)</i>	

8.pielikums

NICE vadlīnijas Iekaisis kals (akūts) antibiotiku izvēle pieaugušajiem no 18 gadu vecuma

Antibiotka	Devas un lietošanas ilgums
Pirmā izvēle	
Phenoxymethylpenicillin	500 mg četras reizes dienā vai 1000 mg divas reizes dienā, 5 – 10 dienas
Alternatīvas pirmās izvēles iespējai, ja ir alerģija uz penicilīnu vai tā nepanesība	
Clarithromycin	250 mg līdz 500 mg divas reizes dienā, 5 dienas
Erythromycin	250 mg līdz 500 mg četras reizes dienā vai 500 mg līdz 1000 mg divas reizes dienā, 5 dienas

9.pielikums

NICE vadlīnijas Urīnceļu infekcija (apakšējo) Antibiotiku izvēle sievietēm, kas nav grūtnieces vecumā no 16 gadiem

Antibiotika	Devas un lietošanas ilgums
Pirmā izvēle	
Nitrofurantoin ja GFA $\geq$ 45ml/min.	100 mg ilgstošas darbības divas reizes dienā (vai 50 mg četras reizes dienā), 3 dienas
Trimethoprim, ja zems rezistences risks	200 mg divas reizes dienā, 3 dienas
Otrā izvēle, ja pacientam nav uzlabojumu pēc 48 stundu terapijas vai pirmo izvēli nav iespējams pielietot	
Nitrofurantoin ja GFA $\geq$ 45ml/min. un to nelieto kā pirmo izvēli	100 mg ilgstošas darbības divas reizes dienā (vai 50 mg četras reizes dienā), 3 dienas
Pivmecillinam (penicillin)	sākotnējā deva - 400 mg, pēc tam - 200 mg trīs reizes dienā, 3 dienas
Fosfomycin	3 g vienreizējā devā

10.pielikums

NICE vadlīnijas Urīnceļu infekcija (apakšējo) Antibiotiku izvēle grūtniecēm un meitenēm no 12 gadu vecuma.

Antibiotika	Devas un lietošanas ilgums
Pirmā izvēle	
Nitrofurantoin ja GFA $\geq$ 45ml/min.	100 mg ilgstošas darbības divas reizes dienā (vai 50 mg četras reizes dienā), 7 dienas
Otrā izvēle, ja pacientam nav uzlabojumu pēc 48 stundu terapijas vai pirmo izvēli nav iespējams pielietot	
Amoxicillin (tikai tad, ja kultūras rezultāti ir pieejami un jutīgi)	500 mg trīs reizes dienā, 7 dienas
Cefalexin	500 mg, divas reizes dienā, 7 dienas
Fosfomicin	3 g vienreizējā devā
Alternatīva otrā izvēle	Konsultējieties ar vietējo mikrobiologu, izvēlieties antibiotikas, pamatojoties uz kultūru un jutības rezultātiem
Asimptomātiskaa bakteriūrijas ārstēšana	
Izvēlieties no nitrofurantoīna, amoksicilīna vai cefaleksīna, ņemot vērā jaunākos kultūras un jutības rezultātus	

11.pielikums

NICE vadlīnijas Urīnceļu infekcija (apakšējo) Antibiotiku izvēle vīriešiem no 16 gadu vecuma

Antibiotika	Devas un lietošanas ilgums
Pirmā izvēle	
Trimethoprim	200 mg divas reizes dienā, 7 dienas
Nitrofurantoin ja GFA $\geq$ 45ml/min.	100 mg ilgstošas darbības divas reizes dienā (vai 50 mg četras reizes dienā), 7 dienas
Otrā izvēle, ja pacientam nav uzlabojumu pēc 48 stundu terapijas vai pirmo izvēli nav iespējams pielietot	
Apsveriet alternatīvas diagnozes un ievērojiet ieteikumus, kas ietverti NICE vadlīnijās par antibakteriālu zāļu izrakstīšanu pielonefrīta (akūta) vai prostatīta (akūta) gadījumos.	

12. pielikums

NICE vadlīnijas Empīriskā antibakteriālā terapija slimnīcā iegūtas pneimonijas ārstēšanai pieaugušiem no 18 gadu vecuma

Antibiotika	Devas un lietošanas ilgums*
Pirmā izvēle perorāli lietojamām antibiotikām, ja vispārējais stāvoklis nav smags un nav augsts rezistences risks (vadās pēc mikrobioloģiskiem rezultātiem, ja tie ir pieejami)	
Co-amoxiclav (amoxicillinum, acidum clavulanicum)	500/125 mg trīs reizes dienā, 5 dienas
Alternatīva perorāli lietojamām antibiotikām, ja vispārējais stāvoklis nav smags un nav augsts rezistences risks, bet ir penicilīna nepanesība vai nav iespējams izmantot Co-amoxiclav.	
Doxycyclin	200 mg vienu reizi dienā, pēc tam 100mg vienu reizi dienā 4 dienas (kopā 5-dienas)
Cefalexin (piesardzīgi, ja ir alerģija pret penicilīnu)	500 mg divas vai trīs reizes dienā (var palielināt devu no 1 g līdz 1,5 g trīs vai četras reizes dienā), 5 dienas
Co- trimoxazol	960 mg divas reizes dienā, 5 dienas
Levofloxacin (tikai tad, ja pāriet no IV levofloksacīna ar speciālista norādījumu un apsverot drošības jautājumus)	500 mg divas reizes dienā, 5 dienas
Pirmās izvēles intravenozās antibiotikas, ja ir smags vispārējais stāvoklis vai bīstami simptomi (piemēram, aizdomas par sepsi) vai ja ir lielāks rezistences risks. Pārskatiet IV antibiotikas pēc 48 stundām un apsveriet pāreju uz perorālām antibiotikām, kurss 5 dienas, pēc tam pārskatīt	
Piperacillin ar tazobactam	4.5 g trīs reizes dienā (var palielināt līdz 4.5 g četras reizes dienā, ja ir ļoti smaga infekcija)
Ceftazidim	2 g trīs reizes dienā

Ceftriaxon	2 g vienu reizi dienā
Cefuroxim	750 mg trīs līdz četras reizes dienā (var palielināt līdz 1.5 g trīs vai četras reizes dienā)
Meropenem	0.5 g līdz 1 g trīs reizes dienā
Ceftazidie ar avibactam	2/0.5 g trīs reizes dienā
Levofloxacin (apsverot drošības jautājumus)	500 mg vienu vai divas reizes dienā (ja ir smaga infekcija, lietojiet lielākas devas)
Antibiotikas, kas jāpievieno, ja ir aizdomas vai apstiprināta MRSA infekcija (dubulta terapija ar iepriekš norādītu IV antibiotiku)	
Vancomycin	15 mg/kg līdz 20 mg/kg divas vai trīs reizes dienā (smagākos gadījumos var lietot piesātinošo devu 25 mg/kg līdz 30 mg/kg), bet ne vairāk kā 2 g vienreizējā devā.
Teicoplanin	Sācumā 6 mg/kg ik pēc 12 stundām – 3 devas, pēc tam 6 mg/kg vienreiz dienā.
Linezolid (ja vankomicīnu nevar lietot; tikai ar speciālistu norādījumiem)	600 mg divas reizes dienā perorāli vai intravenozi.

* Pārskatiet ārstēšanu pēc 5 dienu antibiotiku lietošanas kursa un apsveriet iespēju pārtraukt antibiotiku lietošanu, ja stāvoklis ir klīniski stabils