

# Antimikrobiālo līdzekļu patēriņš un AMR: farmaceita perspektīva

Doc., *Dr. pharm.* Inese Sviestiņa



Konference «Kopā pret antimikrobiālo rezistenci»  
22.11.2018.



UM... WE'RE ALL OUT OF PENICILLIN,  
SO JUST LET THIS LOAF OF BREAD  
GET NICE AND RIPE AND TAKE TWO  
SLICES A DAY...





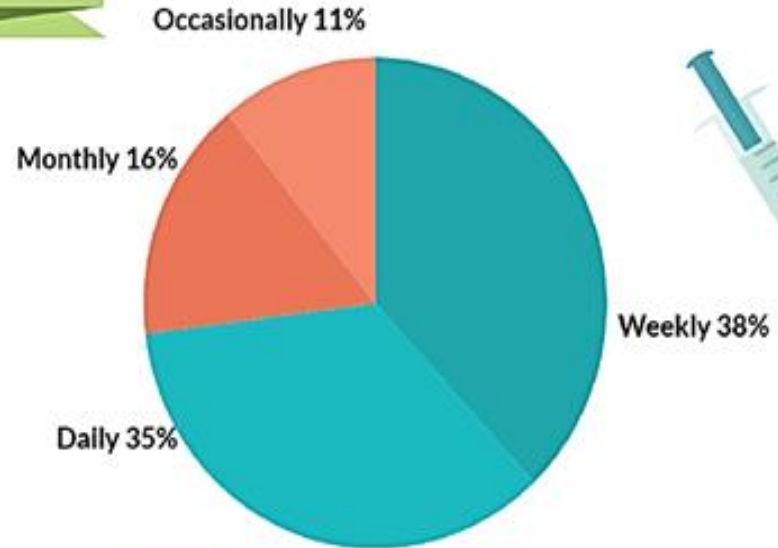
Are medicines shortages a current problem?  
**91.8% (2018) vs 86.2% (2014)**



**1.666 responses from 38 countries**



How often does your hospital pharmacy experience medicines shortages?



**5 Hours per week spent dealing with medicines shortages**



**2.2 months is the duration of a typical medication shortages**

### Types of medicines most frequently reported



**77%**  
**Antimicrobial agents**

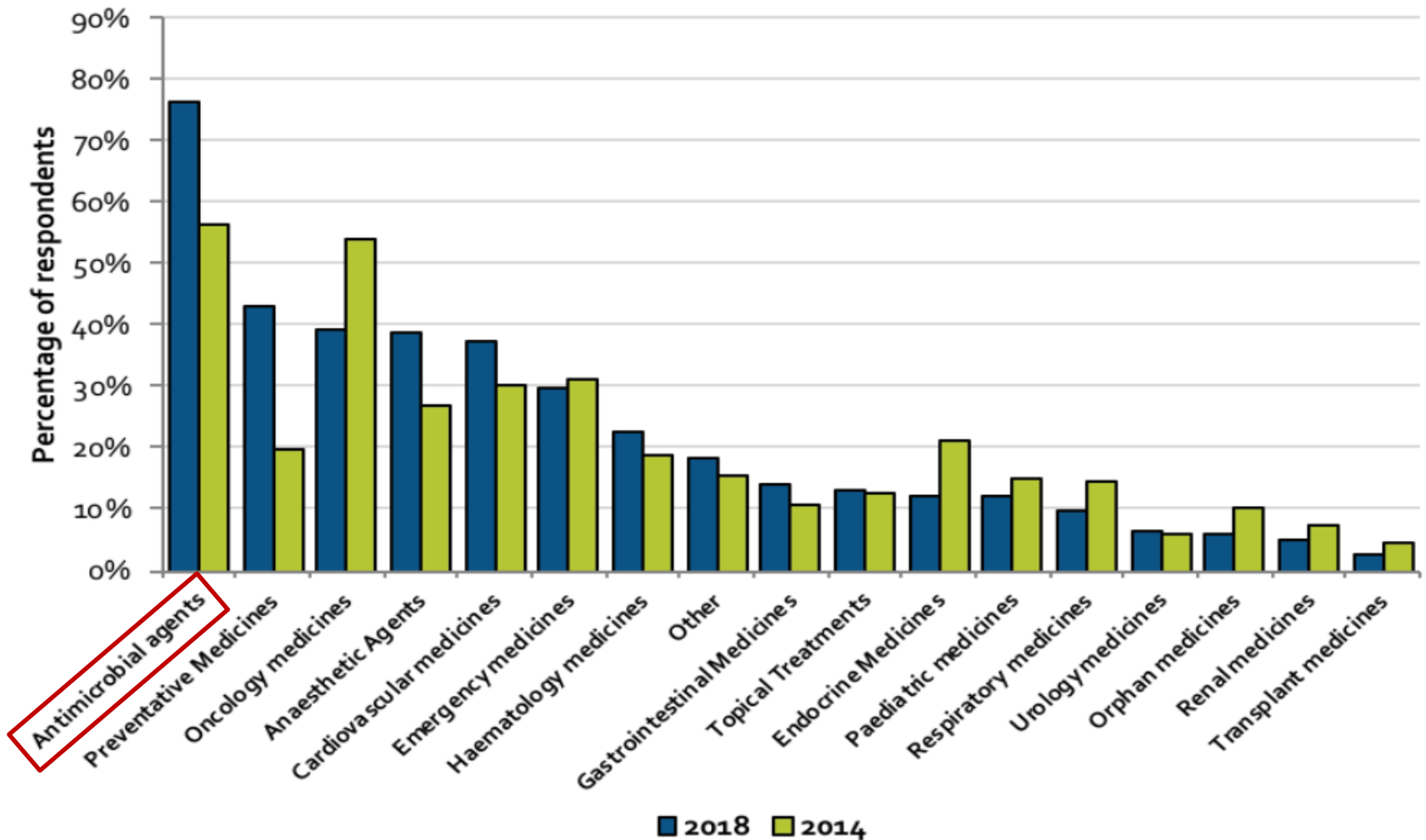


**43%**  
**Vaccinations**



**39%**  
**Oncology medicines**

Q5. In which area of medicine does your hospital experience shortage most commonly? Tick all that apply.



**Figure 4** Percentage of participants in the survey who identified this area of medicine to be commonly in short supply. (N=1,348) (Note that this was a tick all that apply question)

Antimicrobial agents were reported to be commonly in short supply by 77% of the 1,348 respondents who answered this question in the 2018 survey.

# TOP 10 trūkušās zāles 2018. gada aptaujā

*“Multiple antibiotic shortages have led to delayed doses, suboptimal alternative therapy, increased length of stay.” – UK*

1.

- **Piperacilīns/tazobaktāms** – 272 atbildes, 18 valstis

4.

- **Cefalosporīni** – 86 atbildes, 20 valstis
- t. sk. ceftazidīms, cefepīms, cefuroksīms, cefotaksīms, ceftriaksons

5.

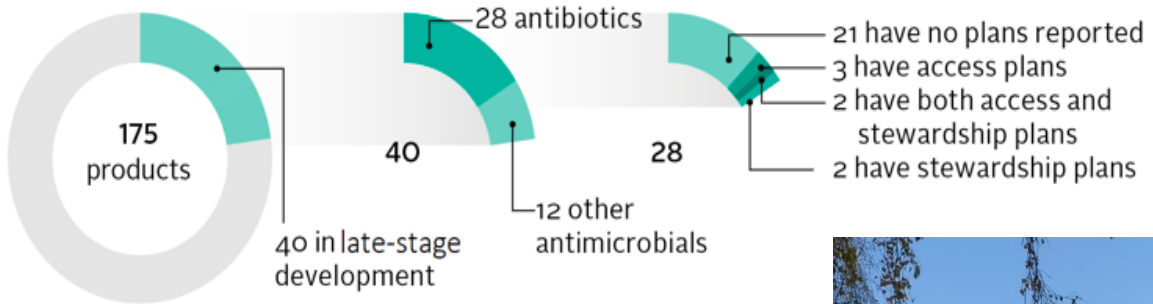
- **Gentamicīns** – 80 atbildes, 7 valstis

6.

- **Amoksicilīns/klavulānskābe** – 67 atbildes, 10 valstis

**Figure 12. Few late-stage antibiotics with access and stewardship plans.**

The Benchmark identified 28 antibiotics in clinical development that target pathogens posing significant threats due to AMR (according to WHO and CDC). Only two have plans in place to ensure they will be accessible, yet used prudently: eravacycline from Tetrphase and paediatric bedaquiline from Johnson & Johnson.



Jaunu antibiotiku atklāšana nav pietiekami strauja

Viens no risinājumiem: «mūsdienīgot», atbildīgi lietot jau esošās antibiotikas



# Kas ietekmē atbildīgu antibiotiku lietošanu?

**Table 2**

Reasons for noncompliance to antimicrobial therapy

Reasons	n	Incident rate, %
Unaware of the consequences of taking antimicrobial drugs without the doctor's advice	273	38.2
Take too many drugs varieties, forget correct order and dosage	289	40.5
Clinical pharmacists do not specify the administration method and dose	177	24.8
The smell and the shape of the drugs is difficult to accept	135	18.9
Fear of adverse effects caused by long-term use	437	61.2
Long-term administration	248	34.7
Too busy in study or work	382	53.5
Drug prices too high to afford	214	30.0
Do not know the exact effect of the drugs prescribed by the doctor	168	23.5
Inadequate knowledge about the illness and take the drugs passively	172	24.1
Lack of confidence in young doctors	82	11.5
Effect of drug wanes after a period of time	229	32.1
Drug manuals are too technical to understand	154	21.6
The prescribed doses are difficult to comply with (such as the need to break the tablet into 2 pieces)	88	12.3
Patients are too worried about the adverse effects described in the drug manual	252	35.3
Do not need to continue treatment once the condition improves	299	41.9
Patients consider that their condition does not require medication, and that they will recover by themselves	275	38.5
Preference for secret recipe or food therapy	52	7.3
Gullible to advertising, television broadcasting, or other means of promotion	123	17.2
New package of the drugs	67	9.4
Lack of attention from family members	109	15.2

# Antibiotiku blaknes



"I didn't experience any of the side effects listed in the enclosed literature. Should I be concerned?"



"The FDA now requires that we have an actor show you what kinds of side effects you might experience."



## Zāļu blaknes jeb blakusparādības

Ne visiem cilvēkiem, kuri lieto zāles, radīsies blaknes. Tās var vispār nebūt vai arī var būt kāda no zāļu instrukcijā minētām (reizēm arī nenorādītām) blaknēm. Tāpēc katram medikamentam ir savs iespējamo zāļu blakņu biežums, kas norādīts gan zāļu lietošanas instrukcijā, gan arī aprakstā. Zāļu blaknes var būt:

- **ļoti biežas** (tādas blaknes novēro vairāk kā 1 no 10 pacientiem),
- **biežas** (novēro mazāk kā 1 no 10, bet vairāk kā 1 no 100 pacientiem),
- **retākas** (novēro mazāk kā 1 no 100, bet vairāk kā 1 no 1 000 pacientiem),
- **retas** (novēro mazāk kā 1 no 1 000 pacientu, bet vairāk kā 1 no 10 000 pacientu),
- **ļoti retas** (novēro mazāk kā 1 no 10 000 pacientu, tai skaitā atsevišķos individuālos gadījumos).

*Kurš drīkst ziņot?*

Ziņot par novērotu zāļu blakni, vai aizdomām par šādu zāļu blakni drīkst arī pacienti un viņu tuvinieki (jāziņo ir ārstniecības personām un farmaceitiem)

*Kur ziņot?*

Visvieglāk to izdarīt Zāļu valsts aģentūras mājaslapā <https://www.zva.gov.lv/lv/pacientiem-un-sabiedribai/zales/drosums/zinosana-par-zalu-blaknem>.

## KLARITORMICĪNS

**Ļoti biežas blaknes:** flebīts injekcijas vietā<sup>1</sup>

**Biežas blaknes:** caureja, vemšana, dispepsija, slikta dūša, sāpes vēderā, garšas izmaiņas, galvassāpes, bezmiegs, izsitumi, hiperhidroze, patoloģiski aknu funkcijas testi, sāpes injekcijas vietā<sup>1</sup>, iekaisums injekcijas vietā<sup>1</sup>, vazodilatācija<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots vienīgi saistībā ar zāļu formu - pulveris injekciju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

## "Septilin" – dabisks līdzeklis imunitātes stiprināšanai

© 05.10.2012 11:13



### Kā darbojas "Septilin"?

**"Septilin"** ir pēc ajūrvēdas principiem veidots draudzīgs preperāts, kas stimulē ķermeņa aizsargmehānismus. Tajā uzmantoti augi, kuriem piemīt pretmikrobu, pretiekaisumu un organismu spēcinoša iedarbība, tapēc tas ir iedarbīgs līdzeklis cīņā ar visdažādākajām saslimšanām. Bieži vien hronisku saslimšanu, atkārtotu infekciju gadījumā izmanto antibiotikas taču tās darbojas īstermiņā. "Septilin" sastāvs ir sakopots tā, ka to droši var saukt par dabisko antibiotiku. Lietojot šo augu preperātu, tiek sekmēta organisma dabiskā imunitāte, tapēc tas palīdz izvairīties no atkārtotas saslimšanas.

Zāļu formu, devu, ievades intervālu u.tml.  
pieraksta veida korektuma būtiskums

Metronidazols 2stab - x 2

Ampicilīni 500 x 4

Metronidazols 100 x 5

Ampicilīni 750,0 x 3 i/-

Pagātne BKUS – pieraksta veids

# Pamatojums antibiotiku nozīmējumam

Antibakteriālās (AB) terapijas nozīmēšanas vai maiņas pamatojums

Vecums: 2g. Svars: 15 Ārsts: \_\_\_\_\_ Datums: 12-11-2018

Alerģijas

Avots:  sadzīvē iegūta  hospitālī iegūta  ķirurģiskā profilakse Kultūras:  paņemtas pirms uzsākšanas  paņemtas pēc uzsākšanas  nav ņemtas Slimības diena, nozīmējot AB: 1

**Klīniskais sindroms / infekcijas lokalizācija:**

- Ķirurģiskā profilakse
- Elpošanas orgānu sistēma
- CNS
- Kardiovaskulārā
- Gremošanas org.
- ORL
- Kaulu - locītavu
- Uroģenitālā
- Āda, gļotādas un mīkstie audi
- neprecizēts

Empīriskā AB terapija  
 Definitīva AB terapija  
 Profilakse :

- 1x
- 24 h
- ilgāk par 24 h

**Izvēlēta AB :**

	Medikaments	Deva	Reizes dienn.	Ievades veids	Pirmais laiks
1	Amoxicillinum Pulveris injekcijas šķīduma pagatavošanai 1000 mg	400 Milligrami (mg)	3 reizes dienā x dienas	Vēnā	00:00 12.11.2018

**Izvēles pamatojums:**

Dinamika pieaug iekaisuma rādītāji, pieturas febrila temperatūra.

Drukāt Jauna Saglabāt Aizvērt

# Zāļu (ne)saderība – piemēri

- ✿ **Aminoglikozīdi** – citas antibiotikas, piemēram, penicilīnus, cefalosporīnus jāievada vismaz 1 h pirms vai pēc aminoglikozīdu ievades – pretējā gadījumā veidosies bioloģiski neaktīvi amīdi
- ✿ **Gentamicīns** – nedrīkst lietot maisījumā kopā ar
  - eritromicīnu, furosemīdu, heparīnu<sup>1</sup> - veidojas nogulsnes
    - gentamicīns (100 µg/ml) un heparīns (5000 DV/ml) NaCl 0,9% šķīdumā 4°C – nogulsnes nav izkritušas<sup>2</sup>
  - nātrija hidrogēnkarbonātu – var izdalīties CO<sub>2</sub>

<sup>1</sup>Gentamicin Krka 80 mg/2 ml šķīdums injekcijām vai infūzijām. Zāļu apraksts. 10.05.2018. Gentamicin Sopharma 40 mg/ml šķīdums injekcijām/infūzijām. Zāļu apraksts. 12.04.2018.

<sup>2</sup>Bastani B. The myth of incompatibility of gentamicin and heparin revisited. J Nephrol. 2011 Mar-Apr;24(2):192-5.

<sup>3</sup><https://www.medicines.org.uk/emc/product/6531/smpc>

# Zāļu (ne)saderība – piemēri

☀ **Ceftriaksons** – nedrīkst vienlaicīgi lietot vai ievadīt maisījumā ar kalciju saturošiem šķīdumiem (piem., Ringera šķīdumu vai Hartmana šķīdumu) – veidosies nogulsnes<sup>1</sup>

☀ **Imipenēms/cislstatīns**

- nedrīkst šķīdināt ar laktātus saturošiem šķīdinātājiem
- zāles var ievadīt caur i/v sistēmām, caur kurām ticis lietots laktāta šķīdums<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ceftriaxon MIP 1 g pulveris injekciju/infūziju šķīduma pagatavošanai. Zāļu apraksts. 11.01.2018.

<sup>2</sup>Imipenem/Cilastin Ranbaxy 500 mg/500 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai. Zāļu apraksts. 01.02.2018.

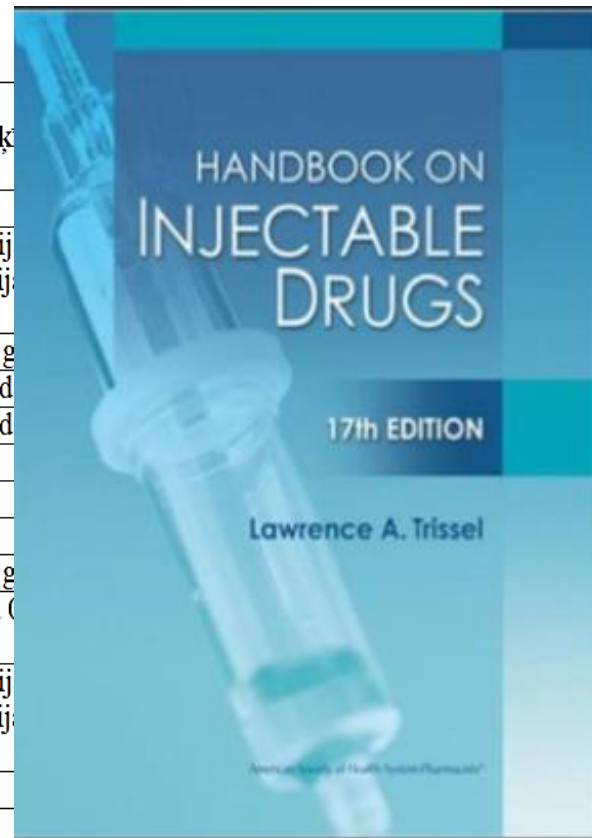
# Gentamicīna IV saderība – BKUS rekomendāciju piemērs

## Gentamicin sulfate<sup>1</sup>

Saderība ar infūziju šķīdumiem – nesaderība nav minēta

Saderība maisījumā ar citām zālēm: 2 vai vairāk zāles (additive compatibility)

Nosaukums	Otra medikamenta koncentrācija/L	Gentamicīna koncentrācija/L	Infūzijas šķīdums	
Amphotericin B	200 mg	320 mg	5% dekstroze	
Ampicillin sodium	8 g	160 mg	5% dekstroze 0,225% Nātrija hlorīda šķīdumā, 5% glikoze, Nātrija hlorīda šķīdums	
	1 g	100 mg	TPN: aminoskābes 1,5% + glikoze	
Cefazolin sodium <sup>f</sup>	10 g	800 mg	5% dekstroze, Nātrija hlorīda šķīdums	
Cefepime HCl	40 g	1,2 g	5% dekstroze, Nātrija hlorīda šķīdums	
Ceftazidime	50 mg	6 un 9 mg	5% dekstroze	
Ceftriaxone sodium	100 mg	9 mg	5% dekstroze	
	100 mg	6 mg	5% dekstroze	
Clindamycin phosphate	400 mg	75 mg	TPN: aminoskābes 1,5% + glikoze	
Clindamycin phosphate <sup>g</sup>	9 g	800 mg	5% glikoze, Nātrija hlorīda šķīdums	
Cloxacillin sodium	4 g	160 mg	5% dekstroze 0,225% Nātrija hlorīda šķīdumā, 5% glikoze, Nātrija hlorīda šķīdums	
	100 mg	80 mg	5% dekstroze	
Cytarabine	300 mg	240 mg	5% dekstroze	
	800 mg	2 g	5% dekstroze	S
Dopamine HCl	800 mg	320 mg	5% dekstroze	N
	10%	160 mg	nav	N
Floxacillin sodium	20 g	8 g	Nātrija hlorīda 0,9% šķīdums	N
	10 g	8 g	Nātrija hlorīda 0,9% šķīdums	S
	10 g	8 g	5% dekstroze	N
Furosemide	800 mg	1,6 g	5% dekstroze, Nātrija hlorīda 0,9% šķīdums	N
	1 g	8 g	Nātrija hlorīda 0,9% šķīdums	S



# Gentamicīna IV saderība

D5W (D5W-Dextrose 5%)



Caution: Variable

D10W (Dextrose 10%)



Compatible

D5LR (Dextrose 5% in lactated Ringers)



Not Tested

D5NS (Dextrose 5% in sodium chloride 0.9%)



Not Tested

D5W - 1/2 NS (Dextrose 5% in sodium chloride 0.45%)



Not Tested

NS (Normal saline- Sodium chloride 0.9%)



Compatible

1/2 NS (Sodium chloride 0.45%)



Not Tested

Lactated Ringer's Injection



Compatible

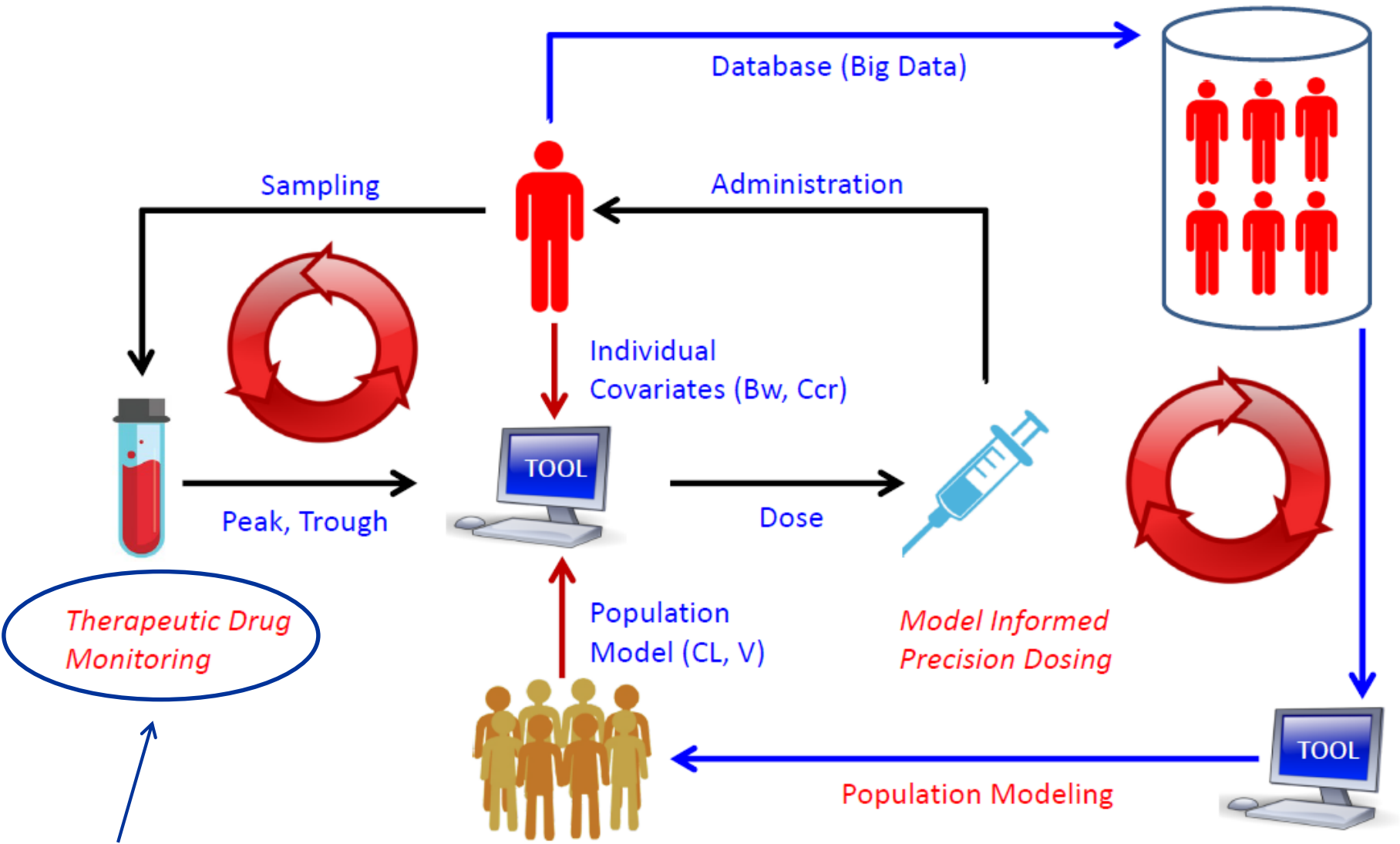
Ringer's injection



Compatible



# Therapeutic drug monitoring (TDM) kā klīniskais process atbildīgai antibiotiku lietošanai



**Kur šobrīd atrodamies**

# Antibiotiku (AB) sagatavošana ievadei slimnīcas aptiekā



AB sagatavošana ievadei  
speciāli apmācīta personāla =  
farmaceitu uzraudzībā

Pacientam drošs  
pagatavojums

Iespējama racionālāka zāļu  
izlietošana un līdz ar to  
finansiāli ietaupījumi  
Iespējama uzglabāšanas  
ilguma paildzināšana,  
salīdzinot ar nodaļā gatavoto  
u.c.



Nepieciešami ieguldījumi  
aseptiskā bloka izbūvei un  
speciālistu apmācībai –  
nedrīkst cerētu uz tūlītēju  
finansiālu ieguvumu

Papildus speciālisti  
(gatavošana, kontrole)

Farmaceitu kā tādu trūkums  
(farmācijā nav bezdarbs)

## Antibiotiku atšķaidīšana un ievades laiks

### 1. Vispārīga informācija

- 1.1. Pulvera izšķīdināšana jāveic aseptiskos apstākļos, izmantojot turpmāk minētos šķīdinātājus. **Pirms lietošanas šķīdums jāpārbauda vizuāli, vai nav nogulsnes un krāsas izmaiņas** (ja vien ražotājs nav minējis, ka krāsu izmaiņas ir pieļaujamas). **Šķīdumu drīkst lietot tikai tad, ja tas ir dzidrs un bez nogulsnēm.**
- 1.2. **NB!** Medicīnas personāla pienākums ir regulāri iepazīties ar ievadāmo medikamentu ražotāja anotācijām, jo īpaši gadījumos, kad lietošanā tiek ieviests jauns medikaments. Medikamenta ražotāja anotācijā minētie ievades dati var atšķirties no zemāk rekomendētajiem. Šādā gadījumā ražotāja sniegtie dati uzskatāmi par primāriem!
- 1.3. Zemāk minētie antibakteriālo līdzekļu atšķaidīšanas un ievades dati var nesakrist ar neonatoloģiskiem pacientiem rekomendētajiem. Šādā gadījumā par primāriem jāuzskata neonatoloģiskiem pacientiem domātās rekomendācijas!
- 1.4. Īpaša uzmanība jāpievērš pacientiem ar dehidratāciju vai pacientiem ar ierobežotu šķidruma uzņemšanu, kas būtiski var ietekmēt ievadāmā medikamenta izraisīto nevēlamo reakciju.
- 1.5. Ievades biežums norādīts biežāk sastopamajām infekcijām, ko ārstē ar attiecīgo antibiotiku un pacientiem ar normālu nieru darbību.

Starptautiskais nosaukums	Ražotāja nosaukums	Ievades veids / Ar ko atšķaidīt	Kādā daudzumā	Ievadīšanas laiks	Cik reizes dienā
Citas antibiotikas (AB) kā penicilīnus, cefalosporīnus ievadīt vismaz 1h pirms vai pēc	BNFC <sup>1</sup>	i/v infūzija 0,9% NaCl vai glikozes šķīdums	-	>30 min	Katras 24h vai katras 12h – jaundzimušo sepsis Katras 24h: 1 mēn – 18 g.v., <b>izņemot endokardītu un meningītu</b> Katras 12h: 1 mēn – 18 g.v., smagas Gram- infekcijas, rezistentas pret gentamicīnu (smagos gadījumos ik 8h no 12 g.v.)
	Lexi-comp <sup>2</sup>	Intermitējoša infūzija (lēna)	≤ 10 mg/ml (galīgā konc – nedrīkst pārsniegt)	>30 min	Katras 18-24h: 0-4 ned, svars <1200g Katras 12 h: postnatālais vecums ≤7 dienas, svars 1200->2000g Katras 8-12h: postnatālais vecums >7 dienas, svars 1200-2000g Katras 8-12h: postnatālais vecums >7 dienas, svars >2000g Katras 8h: zīdaiņi un bērni Katras 8-12 h: pusaudži
	Amikacin B.Braun 5 mg/ml un 10 mg/ml	i/v infūzija: lietošanai gatava zāļu forma, kas nav iāsamaisa ne ar vienu citu zāļu prenarātu.	—	vēlamais ilgums 30 min. var ievadīt līdz 60	Ik pēc 12h: neiznēsāti jaundzimušie Piesātinošā deva, tad ik pēc 12h –

## Atšķaidītu antibiotiku uzglabāšana

Minētie uzglabāšanas ilgumi attiecas uz fizikālo un ķīmisko stabilitāti. No mikrobioloģiskās drošības viedokļa pagatavotie šķīdumi ir izlietojami nekavējoties, jo īpaši, ja nav sagatavoti aseptiskos apstākļos.

Šķīdums pirms lietošanas jāpārbauda vizuāli, lai pārliecinātos, ka tajā nav neizšķīdušu daļiņu un tas nav mainījis krāsu. Šķīdumu drīkst lietot tikai tad, ja tas ir dzidrs un nesatur neizšķīdušas daļiņas.

Nosaukums	Ar ko atšķaidīts	Koncentrācija	Uzglabāšanas laiks pēc sagatavošanas lietošanai	T°	Piezīmes
<b>Doxycyclinum</b>					
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NaCl</li> <li>• 5% glikoze</li> </ul>	0.1–1 mg/ml	≤48 h	25°C	Neuzglabājot tiešos saules staros [1]
			≤72 h		Uzglabājot ledusskapī un sargājot no gaismas (mākslīgas/ saules). Izņemot no ledusskapja, jāizlieto 12 h laikā (nedrīkst likt atpakaļ ledusskapī) [1]
	≤12 h		Istabas t°	neuzglabājot tiešos saules staros [1]	
	≤72 h		2° - 8°C	sargāt no gaismas (mākslīgas/saules). Izņemot no ledusskapja, jāizlieto 12 h laikā (nedrīkst likt atpakaļ ledusskapī) [1]	
	Ringera šķīdums				
<b>Ampicillinum</b>					
I/m vai i/v injekcija			≤1 h [13]	Istabas t°	Neuzglabāt ledusskapī [1,2]
P/o suspensija			≤14 dienām	2° - 8°C [13]	
<b>Amoxicillinum</b>					
Injekciju šķīdums	NaCl 0.9% šķīdums		≤6 h		Uzglabāšanas režīms nav minēts [3]
	glikozes šķīdumu (% nav minēts)		≤1 h		
p/o suspensija			≤12 dienas	2° - 8°C [4]	
			≤14 dienām	≤25°C: 14 dienas [5-7] vēlams 2° - 8°C, bet nav obligāti [1; 13]	
Nosaukums	Ar ko atšķaidīts	Koncentrācija	Uzglabāšanas laiks pēc sagatavošanas lietošanai	T°	Piezīmes
<b>Benzylpenicillinum</b>					

# Antibiotiku sagatavošana ievadei BKUS slimnīcas aptiekā

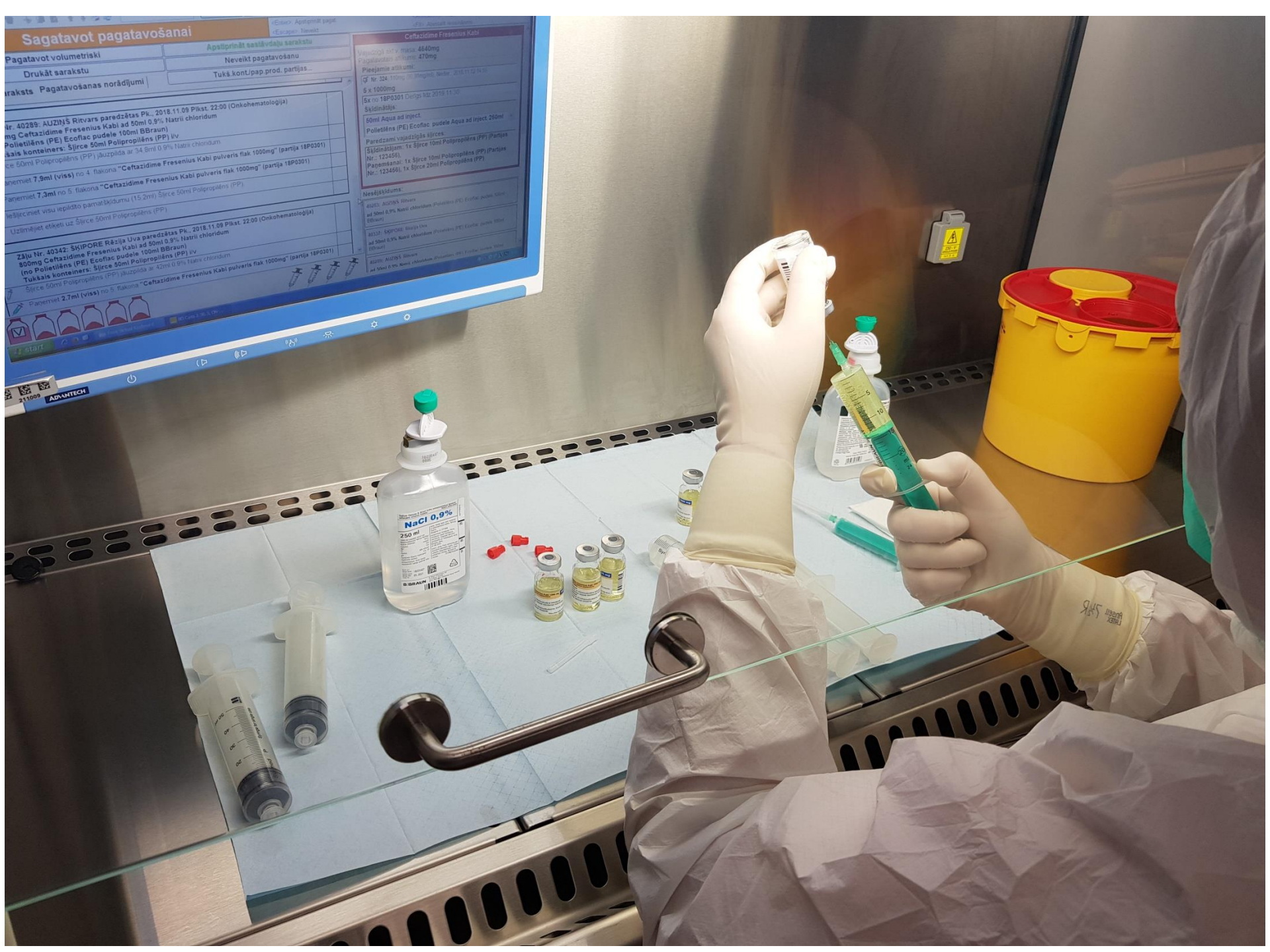
✦ Šobrīd antibiotikas tiek sagatavotas  
onkohematoloģijas nodaļai – kopš 2017. gada  
jūnija

 **Telstar**  
Bio II Advance



CLASS II CABINET  
CERTIFIED ACCORDING  
EN-12469-2000





# Sagatavot pagatavošanai

Pagatavot volumetriski	Apstiprināt sastāvdaļu sarakstu
Drukāt sarakstu	Neveikt pagatavošanu
Araksts	Tuks.kont./pap.prod.partijas...
Pagatavošanas norādījumi	

Nr.	40289: AUZINŠ	Ritvars paredzētas Pk.	2018.11.09 Pkist.	22:00 (Onkohematoloģija)
mg	Ceftazidime Fresenius Kabi ad 50ml 0,9% Natrii chloridum			
	Polietilēns (PE) Ecoflac pudelē 100ml B Braun			
	Tukšais kontainers: Sīrce 50ml Polipropilēns (PP) Iiv			
	Sīrce 50ml Polipropilēns (PP) jāuzpilda ar 34 8ml 0,9% Natrii chloridum			
	Parņemiet 7,9ml (viss) no 4 flakona "Ceftazidime Fresenius Kabi pulveris flak. 1000mg" (partija 18P0301)			
	Parņemiet 7,3ml no 5 flakona "Ceftazidime Fresenius Kabi pulveris flak. 1000mg" (partija 18P0301)			
	Parņemiet visu nepieciešamo pamatšķidumu (15,2ml) Sīrce 50ml Polipropilēns (PP)			
	Uzliktmāciet etikeru uz Sīrce 50ml Polipropilēns (PP)			

Nr.	40342: SKIPORE	Rēzija Uva paredzētas Pk.	2018.11.09 Pkist.	22:00 (Onkohematoloģija)
500mg	Ceftazidime Fresenius Kabi ad 50ml 0,9% Natrii chloridum			
	Polietilēns (PE) Ecoflac pudelē 100ml B Braun			
	Tukšais kontainers: Sīrce 50ml Polipropilēns (PP) Iiv			
	Sīrce 50ml Polipropilēns (PP) jāuzpilda ar 42ml 0,9% Natrii chloridum			
	Parņemiet 2,7ml (viss) no 5 flakona "Ceftazidime Fresenius Kabi pulveris flak. 1000mg" (partija 18P0301)			

Ceftazidime Fresenius Kabi
Vienība: 100mg, 200mg, 400mg
Pagatavošanas tilpums: 470mg
Piesūcjamie atlikumi:
Gl. Nr. 304 100mg, 200mg, 400mg, 2018.11.02 14:30
5 x 1000mg
5x no 18P0301 Derīgā līdz 2019.11.30
Šķīdinātāja:
50ml Aqua ad inject.
Polietilēns (PE) Ecoflac pudelē Aqua ad inject 200ml
Paredzamā vajadzīgā šķīrce:
Šķīdinātājam: 1x Sīrce 10ml Polipropilēns (PP) (Partija Nr.: 123456)
Papildinātājam: 1x Sīrce 10ml Polipropilēns (PP) (Partija Nr.: 123456), 1x Sīrce 20ml Polipropilēns (PP) (Partija Nr.: 123456)

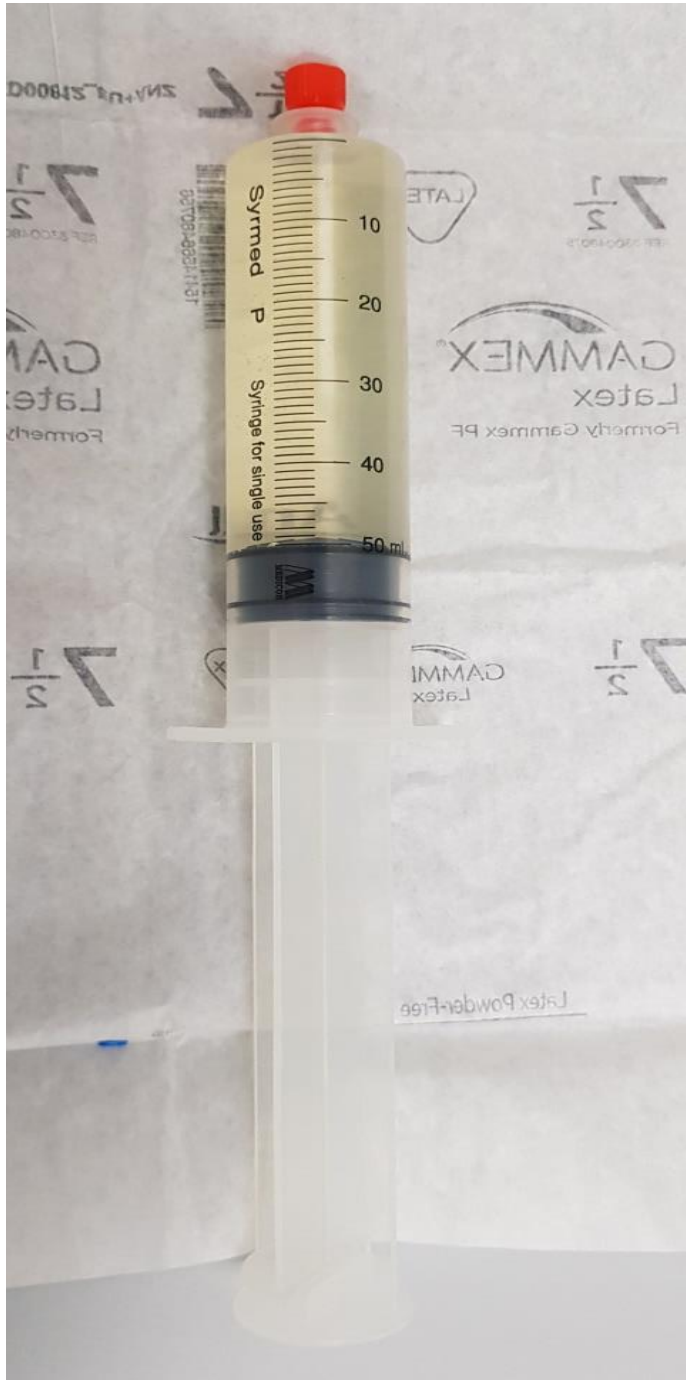
Neapstrādājumi:
40289: AUZINŠ Ritvars ad 50ml 0,9% Natrii chloridum (Polietilēns (PE) Ecoflac pudelē 100ml B Braun)
40342: SKIPORE Rēzija Uva ad 50ml 0,9% Natrii chloridum (Polietilēns (PE) Ecoflac pudelē 100ml B Braun)

NaCl 0,9%  
250 ml









# Paldies par uzmanību!

Ilūzijas par antimikrobiālās rezistences apjomiem

Reālā situācija

