doi:10.25143/prom-rsu_2022-02_pd

Rīgas Stradiņa universitāte

Olga Kiseļova

Ekstemporālo zāļu pieejamība Latvijas aptiekās: situācijas kvantitatīvs un kvalitatīvs novērtējums un nākotnes perspektīva

Promocijas darbs zinātniskā doktora grāda
"zinātnes doktors (*Ph.D.*)" iegūšanai

Nozare – medicīnas bāzes zinātnes, tai skaitā farmācija
Apakšnozare – zāļu formu tehnoloģija

Rīga, 2022

Olga Kiseļova

ORCID 0000-0002-5002-7629

Ekstemporālo zāļu pieejamība Latvijas aptiekās: situācijas kvantitatīvs un kvalitatīvs novērtējums un nākotnes perspektīva

Promocijas darbs zinātniskā doktora grāda
"zinātnes doktors (*Ph.D.*)" iegūšanai

Nozare – medicīnas bāzes zinātnes, tai skaitā farmācija

Apakšnozare – zāļu formu tehnoloģija

Promocijas darba vadītāja:

Dr. pharm. asociētā profesore **Baiba Mauriņa**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Projekts Nr. 8.2.2.0/20/I/004 "Atbalsts doktorantu iesaistei zinātniski pētnieciskajā un studiju darbā"

Rīga, 2022

Anotācija

Saskaņā ar pēdējos piecos gados starptautiskajās citējamības datubāzēs iekļautajām zinātniskajām publikācijām ekstemporālās zāles joprojām tiek izrakstītas un izgatavotas visā pasaulē. Eiropā, Amerikas Savienotajās Valstīs un Austrālijā ekstemporālo zāļu sastāvi un izgatavošanas tehnoloģijas turpina attīstīties, tiek radīti jauni standartizētie priekšraksti, kā arī vadlīnijas un rekomendācijas drošai ekstemporālo zāļu izrakstīšanai un izgatavošanai. Arī Latvijā šī senākā aptiekas funkcija – ekstemporālo zāļu izgatavošana – ir saglabājusies līdz mūsdienām. Tomēr Latvijai nav savu standartizēto priekšrakstu un oficiālu informācijas resursu valsts valodā par ekstemporālo zāļu gatavošanu. Līdz promocijas darba uzsākšanas brīdim nebija pieejama apkopojoša informācija, kādi ekstemporālo zāļu sastāvi Latvijā tiek izrakstīti, kuru specialitāšu ārsti nosaka ekstemporālās zāles un kāds ir šo zāļu realizācijas daudzums.

Lai starptautiski veicinātu ar ekstemporālām zālēm saistīto procesu harmonizāciju, Eiropas Padomes Ministru komiteja 2011. gadā pieņēma un 2016. gadā atjaunoja dokumentu "Rezolūcija par aptiekās pagatavoto zāļu kvalitātes un drošuma nodrošināšanas prasībām". Eiropas Padomes dalībvalstis tiek aicinātas iekļaut šo rezolūciju nacionālajās vadlīnijās un normatīvajos aktos. Līdz šim ir veikti vairāki pētījumi par rezolūcijas ietekmi uz Eiropas valstu likumdošanu, tomēr par Baltijas valstīm šādu pētījumu trūkst. Pašreizējās situācijas izpēte Baltijas valstīs ir nepieciešama, lai izveidotu vienotu skatījumu par procesiem, saistītiem ar ekstemporālajām zālēm, visā Eiropas Savienības teritorijā.

Promocijas darba mērķis bija novērtēt zāļu izgatavošanas normatīvo regulējumu un izplatību, apkopot un analizēt ekstemporālās receptūras klāstu Latvijas aptiekās, salīdzinot to ar Vācijas, ASV un Austrālijas standartizētajiem priekšrakstiem, un, izmantojot šo valstu pieredzi, izveidot praktiskas rekomendācijas Latvijas aptiekās izgatavoto zāļu kvalitātes uzlabošanai un nozares attīstībai. Pirmo reizi informācija par ekstemporālo receptūru Latvijā kļuva pieejama starptautiskai zinātniskajai sabiedrībai. Galvenie promocijas darba rezultāti ir apkopoti piecās publikācijās starptautiski citējamos izdevumos, kas ļauj citu valstu pētniekiem iepazīties ar ekstemporālās receptūras tradīcijām Latvijā.

Promocijas darbā tika apkopots un analizēts ekstemporālās receptūras klāsts un realizācijas daudzums Latvijas aptiekās. Latvijas normatīvie akti, kas regulē zāļu izgatavošanu aptiekā, tika salīdzināti ar Eiropas Padomes Ministru komitejas rezolūciju par ekstemporālām zālēm. Pētījumā tika noskaidrots, kuru specialitāšu ārsti visbiežāk izraksta ekstemporālās receptes, kādas zāļu formas ir vispopulārākās un cik aktīvo vielu visbiežāk tiek kombinēts dažādās zāļu formās. Lai spriestu par Latvijā esošo ekstemporālo zāļu atbilstību mūsdienu Eiropas un pasaules praksei, receptēs identificētās aktīvās vielas, to kombinācijas un palīgvielas pirmo reizi tika salīdzinātas ar Vācijas, ASV un Austrālijas standartizētajiem priekšrakstiem.

Lai veicinātu drošu un efektīvu ekstemporālo zāļu izrakstīšanu, izgatavošanu un izsniegšanu, tika sniegtas praktiskas rekomendācijas Latvijas veselības aprūpes speciālistiem.

Līdz promocijas darba tapšanai nozares ekspertiem trūka apkopojošas informācijas, kā ekstemporālo zāļu joma pēdējo 30 gadu laikā Latvijā ir attīstījusies. Promocijas darbs parāda, ka Latvijā zāļu gatavošana joprojām tiek realizēta visos reģionos. Latvijas ārstu izrakstītajās receptēs tika izmantotas gan citur pasaulē šobrīd lietotās aktīvās vielas un palīgvielas, gan aktīvās vielas, kuru lietošana Vācijā, ASV un Austrālijā ir limitēta un pieļaujama tikai izņēmuma gadījumos.

Promocijas darba rezultāti var tikt izmantoti, gan veidojot jaunus, uz pierādījumiem balstītus mācību materiālus par ekstemporālajām zālēm, gan izglītojot veselības aprūpes speciālistus par ekstemporālo zāļu drošu izrakstīšanu, izgatavošanu un izsniegšanu, gan strādājot pie Latvijas standartizēto priekšrakstu izstrādes.

Atslēgvārdi: ekstemporālās zāles, zāļu izgatavošana, standartizētie priekšraksti, zāļu forma, vispārēja tipa aptiekas, dermatovenerologi, ģimenes ārsti, otolaringologi, Latvija.

Abstract

Availability of extemporaneous preparations in pharmacies in Latvia: a quantitative and qualitative assessment of the situation and future perspectives

According to the international scientific publications published in academic research databases over the last five years, extemporaneous preparations are still prescribed and compounded worldwide. In Europe, America and Australia compositions and compounding technologies of extemporaneous preparations continue to evolve, and new standardized formulations, as well as guidelines and recommendations on safe prescribing and compounding of extemporaneous preparations are being created. In Latvia the oldest pharmacy service, compounding of extemporaneous preparations, has also survived to the present day. However, Latvia has not established its own standardized formulations and official information resources in state language. Until now, it was not known what compositions of extemporaneous preparations are prescribed in Latvia, what specialties of physicians prescribe extemporaneous preparations and what is the sales volume of these medicines.

In order to promote cross-border harmonization of processes related to extemporaneous preparations, the Committee of Ministers of the Council of Europe adopted in 2011 and updated in 2016 the document "Resolution on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients". The member states of the Council of Europe are invited to implement this resolution in their national guidelines and legislation. After the adoption of the resolution several studies were carried out to determine how the resolution influenced national laws of several European countries, but there is a lack of such studies in the Baltic States. The study of the current situation in the Baltic States is needed to develop a shared vision across the European Union for processes related to the extemporaneous preparations.

The aim of the study was to assess the regulatory framework of extemporaneous compounding and the extent of this service, as well as to collect and analyse the assortment of extemporaneous formulations in Latvian pharmacies, comparing them with German, USA and Australian standardized formulations, and to develop practical recommendations for improving the quality of extemporaneous preparations compounded in Latvian pharmacies and for progressing the field. For the first time information about Latvian extemporaneous formulations became available to the international scientific community. The main results of the dissertation are summarized in five international publications, which allows researchers from other countries to get to know traditions of extemporaneous formulations in Latvia.

This thesis summarizes and analyses the assortment of extemporaneous formulations in pharmacies in Latvia and clarifies the sales volume of these medicines. Latvian legislation regulating the compounding of extemporaneous preparations was compared with the requirements of the resolution of the Committee of Ministers of the Council of Europe. This thesis revealed specialties of those physicians who prescribed extemporaneous prescriptions most often, the most popular dosage forms, as well as identified how many active ingredients most often were combined in different dosage forms. In order to compare the compliance of the extemporaneous preparations in Latvia with modern European and world practice, the active ingredients, their combinations and excipients identified in the prescriptions for the first time were compared with the professional literature of Germany, the USA and Australia. In order to promote safe and effective prescribing, compounding and dispensing of extemporaneous preparations, practical recommendations were provided to Latvian health care professionals.

Before this thesis, even field experts lacked general information on how prescription of extemporaneous preparations has developed in Latvia over the past 30 years. This thesis shows that the compounding of extemporaneous preparations is still offered in all regions of Latvia. The analyzed prescriptions of Latvian physicians contained active ingredients and excipients used in other countries, as well as active ingredients, the use of which in Germany, the USA and Australia is limited and is permissible only in exceptional cases.

The obtained results can be used in development of new, evidence-based instructional materials on extemporaneous preparations, as well as in education of health care professionals on safe prescribing, compounding, and dispensing of extemporaneous preparations, and in creation of Latvian standardized formulations.

Keywords: extemporaneous preparations, pharmaceutical compounding, standardized formulations, dosage form, community pharmacies, dermatovenerologists, general practitioners, otolaryngologists, Latvia.

Saturs

Darbā izmantotie saīsinājumi ... 8

Ievads ... 10
Darba mērķis ... 13
Darba uzdevumi ... 13
Darba hipotēzes ... 14
Darba novitāte ... 14

1. Literatūras apskats ... 15
1.1. Informācijas resursi par ekstemporālām zālēm Latvijā – situācijas raksturojums ... 15
1.2. Informācijas resursi par ekstemporālām zālēm Eiropā – situācijas raksturojums ... 17
1.2.1. Vācija ... 17
1.2.2. Nīderlande ... 18
1.2.3. Apvienotā Karaliste ... 20
1.2.4. Īrija ... 21
1.2.5. Ungārija ... 21
1.2.6. Visām ES valstīm saistošie dokumenti zāļu izgatavošanas jomā ... 21
1.3. Informācijas resursi par ekstemporālām zālēm ārpus Eiropas – situācijas raksturojums ... 22
1.3.1. ASV ... 22
1.3.2. Austrālija ... 24
1.4. Pasaules Veselības organizācijas informācijas resursi par ekstemporālajām zālēm ... 25

2. Materiāli un metodes ... 26
2.1. Latvijas normatīvo aktu, kas regulē zāļu izgatavošanu aptiekā, salīdzinājums ar Eiropas Padomes Ministru komitejas rezolūciju ... 26
2.2. Ekstemporālo zāļu realizācijas daudzums Latvijas aptiekās, kurām 2017. gadā licences pielikumā bija norādīts speciālās darbības nosacījums "zāļu izgatavošana aptiekā" ... 26
2.3. Pētījumā iekļauto Latvijas vispārējā tipa aptieku atlase ... 27
2.4. Pētījumā iekļautajās Latvijas vispārējā tipa aptiekās 2017. gada laikā izgatavoto ekstemporālo recepšu analīze ... 28
2.5. Latvijas ekstemporālās receptūras salīdzinājums ar Vācijas, ASV un Austrālijas receptūru ... 29
2.6. Datu apstrādes statistiskās metodes ... 30
2.7. Ētiskie aspekti ... 30

3. Rezultāti ... 31
3.1. Latvijas normatīvo aktu, kas regulē zāļu izgatavošanu aptiekā, atbilstība Eiropas Padomes Ministru komitejas rezolūcijas prasībām ... 31
3.2. Pārskats par ekstemporālo zāļu realizācijas daudzumu Latvijas aptiekās, kurām 2017. gadā licences pielikumā bija norādīts speciālās darbības nosacījums "zāļu izgatavošana aptiekā" ... 35
3.3. Latvijas aptiekās 2017. gada laikā izgatavotās ekstemporālās receptes ... 38
3.3.1. Ekstemporālās receptes izrakstījušās ārstniecības personas ... 38
3.3.2. Ārstniecības personu izrakstītās zāļu formas un aktīvo vielu skaits katrā zāļu formā ... 40
3.4. Latvijas dermatovenerologu izrakstītās aktīvās vielas, aktīvo vielu kombinācijas, palīgvielas un to salīdzinājums ar Vācijas, ASV un Austrālijas receptūru ... 42
3.4.1. Mīkstās zāļu formas ... 43
3.4.2. Suspensijas ... 52

3.4.3. Šķīdumi ārīgai lietošanai ... 59
3.4.4. Pulveri ārīgai lietošanai ... 63
3.4.5. Šķīdumi iekšķīgai lietošanai ... 64
3.5. Latvijas ģimenes ārstu un otolaringologu izrakstītās aktīvās vielas, aktīvo vielu kombinācijas, palīgvielas un to salīdzinājums ar Vācijas, ASV un Austrālijas receptūru ... 64
3.5.1. Deguna pilieni ... 65
3.5.2. Mīkstās zāļu formas intranazālai lietošanai ... 71
3.6. Latvijā izmantotās aktīvās vielas, kuru lietošanu aptiekas pagatavojumos Vācijā klasificē kā nedrošu ... 75
3.6.1. Borskābe un tās sāļi ... 77
3.6.2. Dzīvsudraba oksīds ... 78
3.6.3. Bromīdi ... 78
3.6.4. Fenols ... 80
3.6.5. Formaldehīds ... 81
3.7. Ar ekstemporālo zāļu izrakstīšanu, izgatavošanu un izsniegšanu saistītās problēmas Latvijā un rekomendācijas to novēršanai ... 82
3.7.1. Izvēle par labu ekstemporālajām zālēm vai rūpnieciski ražotajiem medikamentiem ... 82
3.7.2. Ekstemporālo zāļu derīguma termiņš un faktori, kas to ietekmē ... 82
3.7.3. Aktīvo vielu skaits ekstemporālajās zālēs ... 84
3.7.4. Ekstemporālo zāļu recepšu noformējums ... 84
3.7.5. Aktīvo vielu substances un rūpnieciski ražotas zāļu formas ekstemporālajās zālēs ... 86
3.7.6. Ekstemporālās zāles bērniem ... 86
3.7.7. Pareiza dozēšana, lietojot ekstemporālās zāles ... 87

4. Diskusija ... 89
4.1. Atšķirības Latvijas normatīvajos aktos, kas regulē zāļu izgatavošanu aptiekā, un Eiropas Padomes Ministru komitejas rezolūcijas rekomendācijās ... 89
4.2. Zāļu gatavošanas izplatība Latvijā un Eiropā ... 90
4.3. Ekstemporālās zāles izrakstījušās ārstniecības personas Latvijā, Eiropā, ASV ... 91
4.4. Diskutablie jautājumi Latvijas dermatovenerologu izrakstīto ekstemporālo recepšu sastāvos un to iespējamie risinājumi ... 91
4.5. Latvijas otolaringologu un ģimenes ārstu izrakstīto ekstemporālo zāļu intranazālai lietošanai īpatnības salīdzinājumā ar Eiropas, Amerikas un Austrālijas receptūru ... 94
4.6. Latvijā izmantotās nedrošās aktīvās vielas ... 96
4.7. Zāļu gatavošanas nākotnes perspektīva ... 97

Secinājumi ... 99

Publikācijas un ziņojumi par promocijas darba tēmu ... 101

Literatūras saraksts ... 102

Pielikumi ... 112

Darbā izmantotie saīsinājumi

ABDA	Vācijas Farmaceitu asociāciju federālā apvienība (abreviatūra no vācu valodas – *Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V.*)
AMK	Vācijas farmaceitu zāļu komisija (abreviatūra no vācu valodas – *Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker*)
APA	Amerikas Psiholoģijas asociācija (abreviatūra no angļu valodas – *American Psychological Association*)
APF	Austrālijas ārstniecības formulārs (abreviatūra no angļu valodas – *Australian Pharmaceutical Formulary*)
AS	akciju sabiedrība
ASV	Amerikas Savienotās Valstis
ATĶ kods	anatomiski terapeitiski ķīmiskais kods
CNS	centrālā nervu sistēma
DAC/NRF	Vācijas zāļu kodekss / Jaunais receptūras formulārs (abreviatūra no vācu valodas – *Deutscher Arzneimittel-Codex* / *Neues Rezeptur-Formularium*)
EAHP	Eiropas slimnīcu farmaceitu asociācija (abreviatūra no angļu valodas – *European Association of Hospital Pharmacists*)
EDQM	Eiropas Zāļu kvalitātes direktorāts (abreviatūra no angļu valodas – *European Directorate for the Quality of Medicines*)
ES	Eiropas Savienība
EUR	eiro
FDA	Pārtikas un zāļu pārvalde (abreviatūra no angļu valodas – *Food and Drug Administration*)
FIP	Starptautiskā Farmaceitu federācija (abreviatūra no franču valodas – *Fédération Internationale Pharmaceutique*)
FNA	Nīderlandes farmaceitu formulārs (abreviatūra no flāmu valodas – *Formularium der Nederlandse Apothekers*)
FoNo	standartizētie priekšraksti (abreviatūra no latīņu valodas – *Formulae Normales*)
GMP	laba ražošanas prakse (abreviatūra no angļu valodas – *good manufacturing practice*)
GPP Guide	labas prakses norādījumi zāļu izgatavošanai veselības aprūpes iestādēs (abreviatūra no angļu valodas – *Guide to good practice for the preparation of medicinal products in health care establishments*)
ICMJE	Starptautiskā medicīnas žurnālu redaktoru komiteja (abreviatūra no angļu valodas – *International Committee of Medical Journal Editors*)

IJPC	Starptautiskais žurnāls par zāļu izgatavošanu (abreviatūra no angļu valodas – *International Journal of Pharmaceutical Compounding*)
IK	individuālais komersants
KNMP	Nīderlandes Karaliskā farmaceitu biedrība (abreviatūra no flāmu valodas – *Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie*)
Latvijas PSR	Latvijas Padomju Sociālistiskā Republika
LNA	Nīderlandes farmaceitu laboratorija (abreviatūra no flāmu valodas – *Laboratorium der Nederlandse Apothekers*)
MK noteikumi	Ministru kabineta noteikumi
NHS	Nacionālais veselības dienests (abreviatūra no angļu valodas – *National Health Service*)
OAIs	orfānās aktīvās vielas (abreviatūra no angļu valodas – *orphan active ingredients*)
OGYI	Valsts farmācijas institūts (abreviatūra no ungāru valodas – *Országos Gyógyszerészeti Intézet*)
PIC/S	Farmaceitiskās inspekcijas konvencija un Farmaceitiskās inspekcijas sadarbības shēma (abreviatūra no angļu valodas – *Pharmaceutical inspection convention and Pharmaceutical inspection co-operation scheme*)
PSA	Austrālijas Farmaceitu biedrība (abreviatūra no angļu valodas – *Pharmaceutical Society of Australia*)
PSI	Īrijas Farmaceitu biedrība (abreviatūra no angļu valodas – *Pharmaceutical Society of Ireland*)
PSRS	Padomju Sociālistisko Republiku Savienība
PVN	pievienotās vērtības nodoklis
PVO	Pasaules Veselības organizācija
RPharmS	Lielbritānijas Karaliskā farmaceitu biedrība (abreviatūra no angļu valodas – *Royal Pharmaceutical Society of Great Britain*)
SIA	sabiedrība ar ierobežotu atbildību
USP	Amerikas Savienoto Valstu Farmakopeja (abreviatūra no angļu valodas – *United States Pharmacopeia*)
v/v	tilpums tilpumā (abreviatūra no angļu valodas – *volume by volume*)
WHO	Pasaules Veselības organizācija (abreviatūra no angļu valodas – *World Health Organization*)
ZVA	Zāļu valsts aģentūra

Ievads

Saskaņā ar zinātniskajām publikācijām, kas publicētas pēdējos piecos gados, ekstemporālās zāles joprojām tiek izrakstītas un izgatavotās visā pasaulē – Eiropā, Ziemeļamerikā, Dienvidamerikā, Austrālijā, Āzijā, kā arī Āfrikā.[1,2,3,4,5,6,7] Tas nozīmē, ka, neskatoties uz zāļu tirgū pieejamiem daudziem rūpnieciski ražotiem medikamentiem, ekstemporālajām zālēm joprojām ir sava niša aptieku piedāvāto pakalpojumu klāstā. Ārsti izraksta ekstemporālās zāles gadījumos, kad pacientam ir nepieciešama individuāla pieeja, jo rūpnieciski ražotie medikamenti nav pieejami piemērotā devā, zāļu formā, vēlamajā aktīvo vielu kombinācijā, vai ja pacientam ir alerģija pret kādu no rūpnieciski ražoto medikamentu palīgvielām.[5,8,9,10,11] Ekstemporālās zāles bieži tiek saistītas ar līdzīgām pieejamības problēmām, kā orfānzālēm un līdzjūtības zālēm.[12,13] Otolaringoloģija, dermatoloģija, pediatrija, oftalmoloģija un stomatoloģija ir tās medicīnas nozares, kurās visvairāk izmanto ekstemporālās zāles.[12]

Tomēr ekstemporālās zāles ir paaugstināta riska produkts, jo vairāki faktori var ietekmēt to drošumu un efektivitāti.[5,14,15] Atšķirībā no rūpnieciski ražotiem medikamentiem ekstemporālo zāļu drošums un efektivitāte netiek klīniski novērtēta.[5,15] Bieži vien aptiekā ir ierobežotas kvalitātes kontroles metodes, lai pārbaudītu izgatavoto zāļu kvalitāti. Daudzos gadījumos vienīgā kvalitātes pārbaude ietver tikai farmaceita piezīmes, kurās ir uzskaitītas attiecīgo zāļu izgatavošanā izmantotās sastāvdaļas un to daudzumi.[16] Ir publicēti vairāki raksti un ziņojumi par kļūdām ekstemporālo zāļu izgatavošanā dažādās valstīs, kam bija nopietnas sekas.[17,18,19,20] Visbiežākās un arī vienas no bīstamākajām kļūdām ir nepareizi aprēķini vai pārrēķini, kad tiek ievērojami pārsniegta aktīvās vielas vai kādas citas sastāvdaļas koncentrācija, kā arī paaugstināts mikrobioloģiskais piesārņojums.[17,21] Gan Eiropā, gan ASV ir aprakstīti nāves gadījumi un nopietnas veselības problēmas, kas radušās šo kļūdu rezultātā.[17,19] Pat gadījumos, kad aptiekā gatavotajām zālēm ir prasībām atbilstoši mikrobioloģiskie rādītāji, visi aprēķini veikti korekti un izmantota atbilstoša gatavošanas tehnoloģija, pastāv risks, ka noteiktais sastāvs nebūs drošs un / vai efektīvs.[22]

Apzinoties ar ekstemporālo zāļu izrakstīšanu, izgatavošanu, izsniegšanu saistītos riskus un vienlaikus šo zāļu nepieciešamību, vairākas Eiropas valstis, ASV, Austrālija ir radījušas formulārus, kas satur ekstemporālo zāļu standartizētas monogrāfijas, kā arī vadlīnijas un rekomendācijas drošai ekstemporālo zāļu izrakstīšanai un izgatavošanai.[11,16,23,24,25] Ir izstrādātas arī vietēja un starptautiska mēroga datubāzes, piemēram, *CompoundingToday* un *Rezepturenfinder* datubāzes.[26,27] Katra standartizētā monogrāfija, kas iekļauta Vācijas galvenajā informācijas resursā par ekstemporālajām zālēm, turpmāk *DAC/NRF*, sniedz vismaz šādu informāciju: visas aktīvās vielas un palīgvielas, kas nepieciešamas zāļu gatavošanai,

gatavošanas tehnoloģija, sastāvam un zāļu formai atbilstošais iepakojums, nepieciešamais marķējums, stabilitātes prasības, derīguma termiņš, kvalitātes pārbaudes prasības, lietošanas indikācija, deva, lietošanas biežums.[23] Savukārt ASV izveidotais resurss *USP Compounding Compendium* ir daļa no ASV Farmakopejas. Resursā iekļautās monogrāfijas arī satur visu nepieciešamo informāciju par sastāvdaļām, gatavošanas tehnoloģiju, sastāvam un zāļu formai atbilstošu iepakojumu, marķējumu, derīguma termiņu un analīzes metodēm.[24] Kopš 1902. gada Austrālijas veselības aprūpes speciālistiem ir pieejams nacionālais formulārs, kurā ir atrodamas ne tikai Austrālijā izmantoto aktīvo vielu klīniskās monogrāfijas, bet arī ekstemporālo zāļu monogrāfijas. Formulāru publicē Austrālijas Farmaceitu biedrība (*PSA*), tā saturs tiek regulāri pārskatīts un atjaunots. Austrālijas ekstemporālo zāļu monogrāfijas sniedz informāciju ne tikai par visām sastāvdaļām, to daudzumiem, gatavošanas tehnoloģiju, iepakojumu un derīguma termiņu, bet arī par lietošanas indikāciju. Lielākā daļa monogrāfiju satur arī sadaļu "Piezīmes", kurā ir pievienota svarīga informācija, kam jāpievērš uzmanība saistībā ar attiecīgo sastāvu. Piemēram, ka izgatavotais šķīdums atstāj traipus uz ādas un uz drēbēm vai rada ādas kairinājumu.[25] Monogrāfijas rada priekšnosacījumus ārstam izvēlēties un farmaceitam izgatavot zāles ar tādām aktīvām vielām un aktīvo vielu kombinācijām, kuru lietošana attiecīgajās jomās ir pierādījumos balstīta, kā arī pārliecību, ka izgatavotais sastāvs būs stabils norādītā derīguma termiņa laikā. Lai arī šādu resursu esamība ir nozīmīga, to pārrobežu izmantošana ir ierobežota, jo visā pasaulē ekstemporālo zāļu izgatavošana attīstījusies atšķirīgi un vienoti standarti par šo zāļu izgatavošanu un kontroli neeksistē pat ES valstīs.[28] Dažādās Eiropas valstīs ir atšķirīgs arī vispārēja tipa aptieku īpatsvars, kas gatavo zāles. Piemēram, Portugālē un Vācijā visas vispārēja tipa aptiekas piedāvā pakalpojumu "zāļu izgatavošana aptiekā", savukārt Dānijā ekstemporālo zāļu gatavošana ir centralizēta trijās vispārēja tipa aptiekās.[29,30,31] Eiropas valstīs nav harmonizēti arī normatīvie akti, kas reglamentē zāļu izgatavošanu aptiekā.[32] Eiropas Padome uzsver, ka visiem Eiropas pacientiem ir tiesības saņemt līdzvērtīgas kvalitātes zāles. Lai novērstu kvalitātes un drošuma atšķirības, 2011. gadā Eiropas Padomes Ministru komiteja pirmo reizi pieņēma dokumentu "Rezolūcija par aptiekās pagatavoto zāļu kvalitātes un drošuma nodrošināšanas prasībām" (*Resolution CM/ResAP(2011)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients*). Dalībvalstīm tika rekomendēts pielāgot savus normatīvos aktus rezolūcijā izklāstītajiem principiem.[33]

Saistībā ar ekstemporālām zālēm dokumenti tiek radīti ne tikai atsevišķu valstu vai Eiropas Savienības, bet arī pasaules līmenī. Ievērojot, ka ne vienmēr ir pieejami rūpnieciski ražotie preparāti lietošanai pediatrijā, Pasaules Veselības organizācija (PVO) sadarbībā ar Starptautikso Farmaceitu federāciju (*FIP*) 2016. gadā izstrādāja vadlīnijas veselības aprūpes

speciālistiem, kur aprakstītas galvenās problēmas, kas saistītas ar ekstemporālām zālēm, un ir doti padomi, kā tās risināt.[34]

Eiropas Savienībā pēc rezolūcijas pirmreizējās pieņemšanas tika veikts pētījums, kur noskaidroja, vai un kā rezolūcija ietekmēja 12 Eiropas valstu (Beļģija, Čehijas Republika, Dānija, Somija, Īrija, Itālija, Nīderlande, Polija, Portugāle, Serbija, Šveices Konfederācija, Apvienotā Karaliste) nacionālo likumdošanu. Pētnieki secināja, ka "kopējie rezultāti norāda, ka pētījumā iesaistīto valstu vidū kopumā ir skaidra apņemšanās ieviest rezolūcijas rekomendācijas".[35] Dati par Latviju šajā pētījumā netika iekļauti. 2016. gadā rezolūcija tika atjaunota atkārtoti.[33] Tā kā lielākā daļa Latvijas normatīvo aktu, kas regulē attiecīgo jomu, pieņemti pirms rezolūcijas ieviešanas, rodas jautājums, kuri regulas punkti tiek izpildīti pilnībā vai daļēji un kuri netiek izpildīti.

Līdz 1991. gadam Latvija bija PSRS sastāvā un zāļu gatavošana Latvijā notika saskaņā ar PSRS pieņemto kārtību atbilstīgi PSRS Farmakopejai un standartizētajiem priekšrakstiem. Kopš Latvijas neatkarības atgūšanas ir pagājuši 30 gadi, bet Latvijā joprojām nav savu standartizēto priekšrakstu un oficiālu informācijas resursu valsts valodā. Nav zināms, ne tikai kādi ekstemporālo zāļu sastāvi tiek izrakstīti, bet arī kuru specialitāšu ārsti izraksta ekstemporālās zāles un kāds ir šo zāļu realizācijas daudzums dažādos Latvijas reģionos. Situācijā, kad valstī nav izveidoti ne standartizētie priekšraksti, ne vadlīnijas vai rekomendācijas ekstemporālo zāļu izrakstīšanai un gatavošanai, īpaši svarīgas kļūst ārsta zināšanas par ekstemporālajām zālēm un pieredze to izrakstīšanā. Līdz ar to būtiski zināt, kuru specialitāšu ārsti izraksta ekstemporālās zāles visvairāk. Savukārt ekstemporālo zāļu realizācijas daudzums dažādos Latvijas reģionos ļautu spriest par pakalpojuma "zāļu izgatavošana aptiekā" aktualitāti visā Latvijas teritorijā. Pašreiz Zāļu valsts aģentūras (ZVA) mājaslapā tiek publicēts saraksts ar aptiekām, kurām ir atļauja speciālās darbības nosacījumam "zāļu izgatavošana aptiekā".[36] Šis saraksts tomēr nesniedz informāciju par ekstemporālo zāļu realizācijas daudzumu Latvijas aptiekās, jo fakts, ka aptiekai ir atļauja izgatavot zāles, nenozīmē, ka attiecīgā aptieka izmanto šīs tiesības. Latvijā ir bijuši mēģinājumi pētīt tikai atsevišķu aptieku receptūru kursa darbu, bakalaura vai maģistra darbu ietvaros.[37,38,39] Pētījumi, kas apkopotu datus par izrakstītajām ekstemporālajām receptēm, raksturotu pašreizējo situāciju dažādos Latvijas reģionos un salīdzinātu Latvijas aptieku receptūru ar Eiropas valstu, ASV un Austrālijas standartizētiem priekšrakstiem, līdz šim nav veikti. Tā kā standartizētie priekšraksti, vadlīnijas un rekomendācijas rada priekšnosacījumus drošu un efektīvu zāļu izrakstīšanai un izgatavošanai, Latvijai ir svarīga attiecīgo dokumentu izveidošana. Pirms izlemt, vai Latvijas veselības aprūpes speciālistiem izstrādāt jaunus informācijas resursus vai izmantot citu valstu pieredzi, būtiski ir ne tikai identificēt Latvijā izrakstītos sastāvus un zāļu formas, bet arī saprast,

vai attiecīgās aktīvās vielas, aktīvo vielu kombinācijas un palīgvielas tiek lietotas arī citu valstu standartizētajos priekšrakstos.

Latvijai kā Eiropas Savienības (ES) dalībvalstij būtu svarīgi tiekties uz vienotu pieeju attiecībā uz ekstemporālajām zālēm. Tā kā pieeja ir atkarīga no valstī pieņemtajiem normatīvajiem aktiem, būtiska ir Latvijas normatīvo aktu, kas regulē attiecīgo jomu, analīze un to salīdzinājums ar Eiropas Padomes Ministru komitejas rezolūciju.

Pētījums par ekstemporālo zāļu pieejamību Latvijas aptiekās varētu ne tikai palīdzēt novērtēt pašreizējo situāciju un sniegt ieskatu par ekstemporālo zāļu perspektīvākajiem attīstības virzieniem, bet arī sniegt ieguldījumu ar ekstemporālajām zālēm saistīto procesu harmonizācijā Eiropā.

Darba mērķis

Novērtēt zāļu izgatavošanas normatīvo regulējumu un izplatību, apkopot un analizēt ekstemporālās receptūras klāstu Latvijas aptiekās, salīdzinot to ar Vācijas, ASV un Austrālijas standartizētajiem priekšrakstiem, un, izmantojot šo valstu pieredzi, izveidot praktiskas rekomendācijas Latvijas aptiekās izgatavoto zāļu kvalitātes uzlabošanai un nozares attīstībai.

Darba uzdevumi

Promocijas darba mērķa sasniegšanai izvirzīti šādi uzdevumi:

1. Salīdzināt Latvijas normatīvos aktus, kas regulē zāļu izgatavošanu aptiekā, ar Eiropas Padomes Ministru komitejas rezolūciju.
2. Noskaidrot ekstemporālo zāļu realizācijas daudzumu Latvijas aptiekās, kurām 2017. gadā licences pielikumā bija norādīts speciālās darbības nosacījums "zāļu izgatavošana aptiekā".
3. Analizēt Latvijas aptiekās 2017. gada laikā izgatavotās ekstemporālās receptes, identificējot receptes izrakstījušos ārstus-speciālistus, zāļu formas, aktīvās vielas, to skaitu zāļu formās, palīgvielas.
4. Salīdzināt iegūtos datus par izrakstītajām zāļu formām, izmantotajām aktīvajām vielām, palīgvielām ar Vācijas, ASV un Austrālijas datiem, stabilitātes pētījumiem un vadlīnijām.
5. Identificēt un aprakstīt ar ekstemporālo zāļu izrakstīšanu, izgatavošanu un izsniegšanu saistītās problēmas Latvijā, salīdzināt tās ar citu ES valstu, ASV un Austrālijas pieredzi.

6. Sniegt praktiskas rekomendācijas, lai veicinātu drošu un efektīvu ekstemporālo zāļu izrakstīšanu, izgatavošanu un izsniegšanu.

Darba hipotēzes

- Latvijas aptiekās ekstemporālā receptūra ir atšķirīga no Vācijas, ASV un Austrālijā izmantotās receptūras aktīvo vielu un palīgvielu ziņā.
- Ekstemporālajā receptūrā Latvijā plaši (> 50 %) izmanto divas un vairāk aktīvās vielas vienā zāļu formā, kam trūkst pētījumu par stabilitāti un sastāvdaļu saderību.

Darba novitāte

Ekstemporālo zāļu izgatavošana ir senākā aptiekas funkcija, kas saglabājusies līdz mūsdienām. Gan ES, gan ASV un Austrālijā šo zāļu sastāvi un gatavošanas tehnoloģijas turpina attīstīties, tiek radīti jauni standartizētie priekšraksti. Tomēr katrā valstī zāļu izgatavošana ir veikusi savu attīstības ceļu, ir izveidota sava nacionāla veselības aprūpes sistēma, kurā zāļu gatavošanai ir paredzēta atšķirīga loma un normatīvais regulējums. Līdz šim ir veikti vairāki pētījumi, kas sniedz ieskatu par situāciju ekstemporālo zāļu jomā dažādās ES valstīs. Tomēr par Baltijas valstīm (Latvija, Lietuva un Igaunija) šādu pētījumu trūkst, piemēram, 2017. gadā publicētajā pētījumā par rezolūcijas ietekmi uz Eiropas valstu likumdošanu Baltijas valstis nav iekļautas.[35] Baltijas valstu īpatnība salīdzinājumā ar pārējām ES dalībvalstīm ir tā, ka šīs valstis līdz 1991. gadam ietilpa PSRS sastāvā un zāļu gatavošana notika saskaņā ar PSRS pieņemto kārtību atbilstīgi PSRS Farmakopejai un standartizētajiem priekšrakstiem. Pašreizējās situācijas izpēte Baltijas valstīs ir būtiska, lai izveidotu vienotu skatījumu par procesiem, saistītiem ar ekstemporālajām zālēm visā ES teritorijā. Šajā pētījumā pirmo reizi tiek raksturota pašreizējā situācija ekstemporālo zāļu jomā dažādos Latvijas reģionos. Latvijas aptieku receptūra tiek salīdzināta ar Eiropas valstu, ASV un Austrālijas standartizētiem priekšrakstiem, lai spriestu par ekstemporālo zāļu drošumu Latvijas pacientiem.

1. Literatūras apskats

1.1. Informācijas resursi par ekstemporālām zālēm Latvijā – situācijas raksturojums

Latvijā ir maz informācijas resursu valsts valodā par ekstemporālajām zālēm. Pieejamo literatūru var sadalīt divās hronoloģiskās grupās – līdz Latvijas neatkarības atgūšanai izdotās grāmatas, kas atspoguļo situāciju Latvijas PSR, un pēc Latvijas neatkarības izdotās, kurās redzams gan atskats uz PSRS praksi, gan centieni pārņemt ārvalstu pieredzi. Starp abu grupu izdevumiem ir pagājuši vairāki gadu desmiti. Līdz šī promocijas darba uzsākšanas brīdim Latvijā nav izveidoti ne standartizētie priekšraksti, ne vadlīnijas vai rekomendācijas ekstemporālo zāļu izrakstīšanai un izgatavošanai.

Viena no grāmatām latviešu valodā, kurā tiek pieminētas ekstemporālās zāles, ir M. Melzoba, A. Paliņa un J. Baltkāja grāmata "Receptūra". Grāmata tika izdota Rīgā 1981. gadā. Tā ir domāta ārstiem un farmaceitiem. Grāmatā ne tikai iekļauta informācija par dažādu zāļu formu raksturojumu, bet arī pievērsta uzmanība recepšu izrakstīšanas noteikumiem un nesaderības jautājumiem. Priekšvārdā autori atzīst: Latvijas PSR receptūras analīze parādīja, ka tieši šie aspekti bieži radījuši grūtības ārstiem. Šā iemesla dēļ autori aprakstīja pareizu recepšu izrakstīšanu Latvijas PSR un izveidoja tabulas, kurās tika atspoguļota dažādu aktīvo vielu farmaceitiskā nesaderība. Grāmatas beigās ir ievietoti ekstemporālo zāļu priekšraksti. Priekšraksti sadalīti četrās galvenajās grupās: līdzekļi sirds un asinsvadu slimību farmakoterapijai; gastroenteroloģijā izmantojamie līdzekļi; oftalmoloģijā izmantojamie līdzekļi (acu pilieni); dermatoloģijā izmantojamie līdzekļi. Katra grupa ir sadalīta apakšgrupās, piemēram, dermatoloģijā izmantojamie līdzekļi ir sadalīti šādās apakšgrupās: šķīdumi un suspensijas, ziedes, pastas, losjoni taukainai ādai, losjoni sausai ādai, līdzekļi taukainai sejas ādai, balinošie krēmi, barojošie krēmi, aizsargkrēmi, līdzekļi taukainiem matiem, līdzekļi sausiem matiem, pretblaugznu līdzekļi.[40] Jāpiebilst, ka šī grāmata sniedz situācijas raksturojumu saistībā ar ekstemporālajām zālēm grāmatas izdošanas brīdī. Kopš publicēšanas ir pagājuši 40 gadi, mainījies normatīvais regulējums un līdz ar to mainījušies arī recepšu izrakstīšanas noteikumi. Šajā periodā izmaiņas skārušas arī farmakoterapiju, vairākas izrakstītās aktīvās vielas un to kombinācijas ir novecojušas un vairs neatbilst mūsdienu drošuma un efektivitātes prasībām.

Mihaila Maškovska (*Михаил Машковский*) grāmatas "Ārstniecības līdzekļi" izdevumi krievu valodā, kas izdoti no 1957. līdz 1986. gadam, tika izmantoti Latvijā līdz PSRS sabrukumam. Grāmatās ir atrodamas PSRS teritorijā lietoto aktīvo vielu monogrāfijas. Par katru aktīvo vielu ir atrodama vismaz šāda informācija: ķīmiskā formula, sinonīmi, farmakoloģiskās īpašības, lietošanas indikācijas, devas, iespējamās blakusparādības, pieejamie rūpnieciski

ražotie medikanti, kā arī ekstemporālo zāļu priekšraksti.[41,42,43,44,45,46] Arī par šo informācijas avotu līdzīgi iepriekšējam jāmin, ka tā izmantošana mūsdienās ir diskutabla.

Vairākas grāmatas latviešu valodā izdevusi Latvijas Dermatoveneroloģijas asociācija un Latvijas Dermatoveneroloģijas fonds. Kā piemērus var minēt A. Rubina un līdzautoru 2002. un 2010. gadā izdotās grāmatas "Ādas Slimības un to Terapija" un "Dermatoveneroloģija". Šajās grāmatās līdztekus slimību raksturojumam (epidemioloģijai, klīniskai ainai un diagnostikai) tiek aprakstīta arī ārstēšana, tai skaitā ar ekstemporālām zālēm.[47,48] Jāpiebilst, ka ārstēšana galvenokārt tiek balstīta uz rūpnieciski ražotiem medikamentiem, bet noteiktu diagnožu gadījumā tiek izmantotas arī ekstemporālās zāles. 2020. gadā A. Rubina redakcijā tika izdots grāmatas "Dermatoveneroloģija" otrais papildinātais izdevums. Šī izdevuma pielikumā ir tabulas ar ekstemporālo receptūru dermatoloģijā. Tabulās ir doti ne tikai sastāvi, bet arī farmakoloģiskā grupa, darbības mehānisms, indikācijas, lietošana un derīguma termiņš. Norādītais tabulu avots – SIA "Saules aptieka".[49]

Kā agrāks piemērs ārstu un farmaceitu sadarbībai jāpiemin A. Beleviča un R. Karla grāmata "Dermatoloģija", kuru SIA "Saules aptieka" izdeva jau 2009. gadā. Priekšvārdā ir rakstīts: "Grāmata ir paredzēta ārstiem dermatologiem, dermatoloģijas rezidentiem, studentiem, visiem, kas ikdienā sastopas ar dermatoloģiskām saslimšanām, un viens no tās publicēšanas mērķiem ir veicināt ārsta un farmaceita sadarbību, lai uzlabotu lokālās terapijas rezultātus." Grāmatā ir iekļauti dažādu ekstemporālo zāļu formu priekšraksti. Piemēram, pūderu, šķīdumu, losjonu, suspensiju, ziežu, pastu, krēmu, linimentu, gelu, ārstnieciso ziepju un šampūnu priekšraksti.[50]

Zāļu izgatavošana aptiekā ir pieminēta Latvijas Farmācijas likumā un vairākos Ministru kabineta noteikumos (MK noteikumos), kuri reglamentē attiecīgo zāļu izrakstīšanas, izgatavošanas un kontroles procesus. Šajos avotos ir atrodamas dažādas tabulas, kas ir nepieciešamas, zāles izrakstot un izgatavojot. Piemēram, MK noteikumos Nr. 304 "Noteikumi par zāļu ražošanas un kontroles kārtību, par zāļu ražošanu atbildīgās amatpersonas kvalifikācijas prasībām un profesionālo pieredzi un kārtību, kādā zāļu ražošanas uzņēmumam izsniedz labas ražošanas prakses sertifikātu" ir iekļauts pielikums "Stipras iedarbības vielu augstākās vienreizējās un diennakts devas, kuras lieto zāļu izgatavošanai aptiekā".[51] Tomēr arī šo tabulu pamatā ir PSRS laika avoti.

Raksturojot situāciju Latvijā, jāpiemin, ka 2020. gadā Eiropas Savienības fonda projekta Nr. 9.2.6.0/17/I/001 "Ārstniecības un ārstniecības atbalsta personāla kvalifikācijas uzlabošana" ietvaros tika organizēta neformālās izglītības programma farmaceitiem un farmaceita asistentiem "Labas ražošanas prakses piemērošana zāļu izgatavošanā aptiekās".[52] Programmas ietvaros tika izveidots metodiskais materiāls valsts valodā.

1.2. Informācijas resursi par ekstemporālām zālēm Eiropā – situācijas raksturojums

Eiropā ir izveidoti informācijas resursi par ekstemporālām zālēm gan atsevišķu valstu līmenī, gan Eiropas Padomes līmenī.

1.2.1. Vācija

Vācijā ir pieejams bagātīgs informatīvo materiālu klāsts vācu valodā saistībā ar ekstemporālām zālēm. Pirmkārt, Vācijas zāļu kodekss / Jaunais receptūras formulārs (*DAC*/*NRF*). Resursa vēsture meklējama pagājušā gadsimta sešdesmitajos gados. Pirms zāļu izgatavošanas obligāti jāpārbauda izejvielu identitāte un tīrība. Vācijas farmaceiti zāļu izgatavošanā lietoja vairākas izejvielas, kuru kvalitātes noteikšanas metodes nebija aprakstītas ne Eiropas Farmakopejā, ne Vācijas Farmakopejā. Lai risinātu šo situāciju, Vācijas Farmaceitu asociāciju federālā apvienība (*ABDA*) 1967. gadā uzsāka darbu pie Vācijas zāļu kodeksa (*DAC*) radīšanas. 1972. gadā tika publicēts pirmais izdevums. Šobrīd kodeksā aprakstītās kvalitātes kontroles metodes tiek izmanotas rūpnieciskajā ražošanā. Pēc izejvielas pārbaudes, izmantojot resursā aprakstītās metodes, izejvielai tiek piešķirts kvalitāti apliecinošs sertifikāts. Savukārt Jaunais receptūras formulārs (*NRF*) pirmo reizi tika publicēts 1983. gadā. Pirmais izdevums saturēja tikai 30 ekstemporālo zāļu monogrāfijas. *DAC* un *NRF* tika regulāri atjaunoti, un 2013. gadā abi resursi tika apvienoti vienā un ieguva nosaukumu – *DAC*/*NRF*. Šobrīd papildinājumi ar jaunākiem datiem un receptūru tiek publicēti reizi pusgadā.[12] *DAC*/*NRF* ir izveidota arī elektroniskā versija. Elektroniskās versijas lietotājiem tiek piedāvātas papildu iespējas – *DAC*/*NRF* uzturētā ekstemporālo zāļu priekšrakstu datubāze (*Rezepturenfinder*) un *DAC*/*NRF* uzturētā informācijas datubāze (*DAC*/*NRF-Rezepturhinweise*).[27,53] Priekšrakstu datubāzē ir iespējams atrast ne tikai standartizētos priekšrakstus, bet arī iepriekš lietotus un mūsdienās aktualitāti zaudējušus vai nesaderīgus priekšrakstus. Datubāzē ir atrodami paskaidrojumi, kāpēc attiecīgo sastāvu šobrīd nav ieteicams vai pat aizliegts izgatavot.[27] Informācijas datubāzē ir iespējams atrast ekstemporālo zāļu gatavošanā izmantoto vielu sinonīmus, fizikālās īpašības, relatīvo molekulmasu, šķīdību dažādos šķīdinātājos, stabilitātes datus, kvalitātes pārbaudes metodes, izmantošanu medicīnā. Jāpiebilst, ka ir dotas saites ne tikai uz *DAC*/*NRF* iekļautajiem standartizētajiem priekšrakstiem, bet arī aprakstīta šo vielu izmatošana ekstemporālajos pagatavojumos citās valstīs, visbiežāk Nīderlandē.[53] Līdz ar to *DAC*/*NRF-Rezepturhinweise* dod ieskatu arī Nīderlandes ekstemporālajā receptūrā.

DAC/*NRF* ir kvalitatīvs, bet ļoti apjomīgs informācijas resurss. Lai atvieglotu veselības aprūpes speciālistiem darbu, tiek izdotas arī kabatas formāta grāmatas, kurās ir ietverta konkrētam speciālistam nepieciešama informācija. Piemēram, ārstiem tiek izdotas grāmatas,

kurās ir ietverti *DAC/NRF* iekļautie priekšraksti, norādītas attiecīgo priekšrakstu lietošanas indikācijas un derīguma termiņi. Atšķirībā no *DAC/NRF* tajās nav aprakstītas gatavošanas tehnoloģijas, stabilitātes prasības un katras sastāvdaļas farmakoloģiskās īpašības.[54] Ir publicētas vairākās grāmatas, kuras domātas tieši dermatologiem,[55,56] jo vairāk nekā puse *DAC/NRF* recepšu ir paredzēta dermatoloģiskajām indikācijām.[8]

Vācu aptiekāru izdevniecība ir publicējusi grāmatu, kurā alfabēta secībā ir uzskaitītas zāļu gatavošanā izmantojamās aktīvās vielas un par katru vielu ir dota svarīgākā ekstemporālo zāļu gatavošanai nepieciešamā informācija – pieļaujamās koncentrācijas, darbībai nepieciešamie pH diapazoni, nesaderības ar citām aktīvām vielām vai palīgvielām, piemērotie rūpnieciski ražotie pamati katras vielas ievadīšanai zāļu formā.[57] Ekstemporālo zāļu gatavošanā izmantotajām palīgvielām tiek pievērsta īpaša uzmanība, tiek izdotas arī grāmatas par zāļu gatavošanā izmantotajām palīgvielām.[58]

Vācijā vairāki uzņēmumi rūpnieciski ražo dažādus pamatus, kuros ir iespējams iestrādāt aktīvās vielas. Kā piemēru var minēt uzņēmumu *Dr. Wolff International GmbH*. Uzņēmums ne tikai piedāvā plašu pamatmasu klāstu, bet arī publicē receptūras brošūras, kurās ir atrodama informācija par pamatmasās iestrādājamām aktīvajām vielām, to koncentrācijām un pagatavojumu derīguma termiņiem.[59]

Tā kā dermatoloģija ir viena no tām medicīnas nozarēm, kurās visvairāk izmanto ekstemporālās zāles, Vācijas Dermofarmācijas biedrība ir izstrādājusi vadlīnijas par dermatoloģijā lietojamo receptūru. Vadlīniju saturs tiek regulāri atjaunots, tās ir paredzētas gan ārstiem, gan farmaceitiem. Šajās vadlīnijās tiek uzskaitīti un pamatoti ekstemporālo zāļu recepšu izrakstīšanas noteikumi, noteikti gadījumi, kad farmaceitam ir jāsazinās ar ārstu pirms zāļu izgatavošanas, piedāvāti informācijas resursi ekstemporālo zāļu sastāva novērtēšanai, kā arī pievērsta uzmanība nesaderības jautājumiem.[60]

1.2.2. Nīderlande

Nīderlandē tāpat kā Vācijā ekstemporālā receptūra ir attīstīta, par ko liecina fakts, ka grāmata flāmu valodā *Recepteerkunde* kļuva par pamatu izdevumam angļu valodā kā Eiropas mēroga mācību grāmatai. Grāmatu *Recepteerkunde* publicē Nīderlandes Karaliskā farmaceitu biedrība (*KNMP*), un tajā tiek sniegta pamatinformācija par zāļu formu tehnoloģiju. Tiek apskatīti arī tādi jautājumi kā izrakstīto recepšu novērtēšana un nesaderība. Faktu, ka farmaceiti daudzās Eiropas valstīs izjūt nepieciešamību pēc informācijas resursiem par ekstemporālo zāļu izgatavošanu, aktualizēja Eiropas Zāļu kvalitātes direktorāta (*EDQM*) simpozijā par sadarbību un sinerģiju Eiropā, kā arī Eiropas slimnīcu farmaceitu asociācijas (*EAHP*) rīkotajos tālākizglītības kursos. Kursu laikā dalībnieki piekrita, ka grāmata *Recepteerkunde* satur

ekstemporālās zāles gatavojošam farmaceitam nepieciešamas zināšanas un tā būtu labs avots grāmatai angļu valodā.[61] Rezultātā 2015. gadā tapa grāmata *Practical Pharmaceutics: An International Guideline for the Preparation, Care and Use of Medicinal Products*. Grāmatas pamatu veido *Recepteerkunde* devītais izdevums, kas publicēts 2009. gadā, bet, lai garantētu, ka grāmata būs piemērota Eiropas veselības aprūpes speciālistu vajadzībām, tās tapšanā tika iesaistīti ne tikai Nīderlandes farmaceiti, bet arī eksperti no citām Eiropas valstīm.[61] Šāda aktivitāte apliecina, ka resursu koplietošanā ļoti būtiska ir valoda, kādā informācijas resurss ir pieejams. Arī šī promocijas darba tapšanā tika izmantoti galvenokārt avoti angļu un vācu valodā, par Nīderlandes priekšrakstiem informācija tika iegūta vācu valodā, izmantojot jau iepriekš minēto Nīderlandes un Vācijas sadarbību zāļu izgatavošanas jomā.

Nīderlandē ir izveidots formulārs ar standartizētiem ekstemporālo zāļu priekšrakstiem – *Formularium der Nederlandse Apothekers* (*FNA*). To sastādīja Nīderlandes farmaceitu laboratorija (*LNA*) un to regulāri atjaunina. Formulārs ietver ne tikai instrukcijas ekstemporālo zāļu pagatavošanai, bet arī sniedz informāciju par lietošanas indikāciju, derīguma termiņu, stabilitāti.[62] Priekšraksti pirms iekļaušanas *FNA* tiek rūpīgi izstrādāti, lai nodrošinātu to, ka, izgatavojot zāles saskaņā ar formulārā aprakstīto gatavošanas tehnoloģiju, tiek garantēta pagatavojuma kvalitāte.[63]

Nīderlandē līdzīgi kā Vācijā ir uzņēmumi, kuri ražo pamatus aktīvo vielu iestrādāšanai. Kā Eiropā pazīstamāko piemēru var minēt kompāniju *Fagron*, kura tika dibināta Roterdamā 1990. gadā. Šobrīd *Fagron* produkti tiek izmantoti ne tikai Nīderlandē, bet arī daudzās citās Eiropas valstīs, kā arī ASV, Austrālijā, Āzijā un Āfrikā.[64] Šī farmaceitiskā kompānija piedāvā pamatmasas gan iekšķīgajām zāļu formām, gan mīkstajām zāļu formām. *Fagron* tiek pieminēts tāpēc, ka kompānija izstrādā ekstemporālo recepšu priekšrakstus, kuri ir pieejami kompānijas datubāzē. Jebkurš farmaceits var reģistrēties un iegūt piekļuvi *Fagron* izstrādātajiem priekšrakstiem. Informācija ir angļu valodā, kas padara šo datubāzi par viegli izmantojamu Eiropas valstīs un ASV. Datubāzes lietotājiem ir pieejama informācija par priekšraksta sastāvdaļām, gatavošanas tehnoloģiju, atbilstošu iepakojumu, uzglabāšanas apstākļiem, derīguma termiņu, pagatavojuma fizikālajām īpašībām un pH. Bieži tiek pievienoti arī papildu komentāri par lietām, kam farmaceitam jāpievērš uzmanība, zāles gatavojot vai izsniedzot. Lai arī priekšraksti veidoti, sastāvā iekļaujot konkrētas kompānijas produktus, tomēr katram priekšrakstam tiek pievienots kvalitatīvas izmantotās zinātniskās literatūras saraksts.[65]

1.2.3. Apvienotā Karaliste

Apvienotajā Karalistē arī ir izveidoti informācijas resursi par ekstemporālajām zālēm. Lielbritānijas Karaliskās farmaceitu biedrības (*RPharmS*) izdevniecība *Pharmaceutical Press* publicē grāmatas par dažādiem farmācijas jautājumiem, tai skaitā par ekstemporālajām zālēm. *Pharmaceutical press* izdevumi ir gan mācību grāmata par ekstemporālo zāļu izgatavošanas galveniem principiem *Pharmaceutical Compounding and Dispensing*,[66] gan grāmata ar ekstemporālo zāļu priekšrakstiem *Handbook of Extemporaneous Preparation*.[19] Pēdējā satur priekšrakstus ar 50 aktīvajām vielām, kuras bieži tiek izmantotas ekstemporālajos pagatavojumos Nacionālā veselības dienesta (*NHS*) ārstniecības iestādēs. Grāmatā īpaša uzmanība ir pievērsta stabilitātes jautājumiem, visa informācija pamatojas pierādījumos balstītos informācijas resursos.[19] Pasaules Veselības organizācijas (PVO) un Starptautiskās Farmaceitu federācijas (*FIP*) vadlīnijās par bērniem domātām zālēm, kurām nav reģistrētu analogu, tieši šī grāmata ir pieminēta kā ieteicamais informācijas resurss veselības aprūpes speciālistiem.[34] Jāpiebilst, ka grāmatā nav zāļu formu lietošanai dermatoloģijā vai rinoloģijā, tajā galvenokārt ir aprakstīti šķīdumi iekšķīgai lietošanai un mutes skalojamie līdzekļi.[19]

Pharmaceutical Press izdod arī informācijas resursu *Martindale: The Complete Drug Reference,* kas tiek regulāri pārskatīts un papildināts. Pirmo reizi grāmatu izdeva 1883. gadā, šobrīd grāmatai jau ir 40 izdevumi. Pēdējais izdevums publicēts 2020. gadā, tajā ir iekļautas vairāk nekā 6400 aktīvo vielu monogrāfijas.[67] Monogrāfijās ir norādes, kuru valstu farmakopejās attiecīgās vielas ir iekļautas. Ja vielas ir iekļautas Eiropas Farmakopejā un / vai ASV Farmakopejā, tad tiek pievienota informācija par vielu fizikālajām īpašībām tieši no šīm farmakopejām. Monogrāfijās ir arī iekļauta informācija par vielu farmakoloģiskajām īpašībām, izmantošanas iespējām dažādu slimību ārstēšanā, kā arī par farmakokinētiku, blakusparādībām un piesardzības pasākumiem. Tā kā grāmatā ir informācija ne tikai par vielu izmantošanu Lielbritānijā, bet arī citās Eiropas valstīs, ASV, Austrālijā un Ķīnā,[68] šī grāmata ir vērtīgs informācijas resurss par dažādu aktīvo vielu izmantošanas paradumiem visā pasaulē. Grāmata ir noderīga zāļu gatavošanā, jo tajā viegli un ātri atrodama informācija par aktīvo vielu fizikālajām īpašībām, farmakoloģisko darbību, kā arī gadījumiem, kad attiecīgo vielu lietošana ir ierobežota vai kontrindicēta. Jāpiebilst, ka iepriekš minētā Nīderlandes kompānija *Fagron* bieži izmanto šo grāmatu savu ekstemporālo zāļu priekšrakstu atsaucēs.[65]

1.2.4. Īrija

Īrijas Farmaceitu biedrība (*PSI*), reaģējot uz ekstemporālo zāļu izrakstīšanas gadījumu skaita palielināšanos un ievērojamu skaitu jautājumu saistībā ar ekstemporālām zālēm, 2015. gadā izstrādāja vadlīnijas farmaceitiem par ekstemporālo zāļu izsniegšanu. Vadlīnijas ir angļu valodā, tajās tiek apskatīti šādi jautājumi: farmaceita atbildība saistībā ar ekstemporālajām zālēm, lēmuma pieņemšanas process par ekstemporālo zāļu gatavošanu, riska novērtēšana, derīguma termiņi, marķējums.[16]

1.2.5. Ungārija

Ungārijā ir izstrādāti standarizēti ekstemporālo zāļu priekšraksti *Formulae Normales* (*FoNo*). Ir pieejami divi izdevumi: viens paredzēts farmaceitiem, otrs – ārstiem. Abi izdevumi ir izstrādāti tā, lai veselības aprūpes speciālists varētu ātri atrast nepieciešamo informāciju. Izdevumā, kas paredzēts farmaceitiem, priekšraksti ir sakārtoti alfabēta secībā, savukārt izdevumā, kas paredzēts ārstiem, priekšraksti grupēti pēc lietošanas indikācijām. Abus izdevumus rediģēja Ungārijas Valsts farmācijas institūts (*OGYI*). Katram priekšrakstam ir pievienota informācija par devām, iepakojumu, marķējumu, terapeitisko efektivitāti, blakusparādībām, iespējamām mijiedarbībām, aktīvo vielu raksturojumu un derīguma termiņu. Kaut arī informācija par priekšrakstiem ir ungāru valodā, priekšraksti rakstīti latīņu valodā, kas dod iespēju ar Ungārijas receptūru iepazīties visiem, kuri ir apguvuši latīņu valodu. 2011. gadā Debrecenas Universitātes Zāļu formu tehnoloģijas katedrā tika izstrādāts metodiskais materiāls par ekstemporālajām zālēm. Materiāls ir angļu valodā, tajā katrai zāļu formai ir veltīta atsevišķa sadaļa. Pēc katras zāļu formu raksturojuma seko vairāki priekšraksti no *FoNo*.[69] Izveidotais materiāls ļauj ne tikai iepazīties ar Ungārijas receptūru, bet arī iegūt detalizētu informāciju par populārākiem priekšrakstiem no *FoNo*.

1.2.6. Visām ES valstīm saistošie dokumenti zāļu izgatavošanas jomā

Eiropas Farmakopejā ir iekļauta sadaļa par ekstemporālajām zālēm. Tajā ir dota ekstemporālo zāļu definīcija, apskatīti ētiskie apsvērumi saistībā ar ekstemporālajām zālēm, kā arī to izgatavošanas process, iepakošana, stabilitāte un metodes kvalitātes pārbaudei.[70] Informācija izklāstīta ļoti konspektīvi tikai pāris lappusēs, tomēr uzmanības vērts ir pats fakts, ka Eiropas Farmakopeja iekļauj sadaļu par ekstemporālajām zālēm un atzīst to nepieciešamību atsevišķos gadījumos.

Eiropas Padomes Ministru komiteja 2011. gadā pieņēma un 2016. gadā atjaunoja dokumentu "Rezolūcija par aptiekās pagatavoto zāļu kvalitātes un drošuma nodrošināšanas prasībām" (*Resolution CM/Res(2016)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients*). Dokumenta pirmajos punktos ir aprakstīta tā piemērošanas joma un paskaidroti visi izmantotie termini. Pēc tam apskatīti šādi jautājumi:

- Aptiekās izgatavoto zāļu pievienotā vērtība un veselības aprūpes speciālistu pienākumi;
- Izgatavošanas process;
- Produkta portfolio;
- Tirdzniecības atļauja;
- Marķējums;
- Atbilstība farmakopejas prasībām;
- Zāļu sagatavošana lietošanai veselības aprūpes iestādēs;
- Speciālas atļaujas nepieciešamība aptiekām vai uzņēmumiem, kuri izgatavo zāles;
- Caurskatāmība un drošums;
- Komunikācija un informācija pacientiem;
- Aptiekā izgatavoto zāļu izplatīšana.

Pārskatot un atjaunojot normatīvo regulējumu par zāļu izgatavošanu, ieteicams izmantot visus pieejamos informācijas resursus, un rezolūcija ir viens no tiem. Eiropas Padomes dalībvalstis tiek aicinātas iekļaut šo rezolūciju nacionālajās vadlīnijās un normatīvajos aktos, lai veicinātu ar ekstemporālām zālēm saistīto procesu starpvalstu harmonizāciju.[35]

1.3. Informācijas resursi par ekstemporālām zālēm ārpus Eiropas – situācijas raksturojums

Promocijas darba tapšanā tika izmantoti informācijas avoti angļu valodā no Eiropai radniecīgām valstīm – ASV, Austrālijas, kurās zāļu gatavošana norit līdzīgi Eiropai un kuru pieredze var izrādīties noderīga Latvijas situācijā.

1.3.1. ASV

ASV ekstemporālo zāļu izgatavošana tiek ļoti attīstīta, veltot tās pilnveidei ievērojamus finansiālos resursus. Galvenais informācijas resurss par ekstemporālajām zālēm ir *USP Compounding Compendium*, kurš ir daļa no ASV Farmakopejas.[71] *USP Compounding Compendium* saturs tiek regulāri pārbaudīts, papildināts un atjaunots. Resursa lietotāji saņem

papildinājumus trīs reizes gadā. *USP Compounding Compendium* satur vairāk nekā 200 ekstemporālo zāļu priekšrakstus. Piemēram, izdevums, kas tika publicēts 2019. gada novembrī, bet stājās spēkā 2020. gadā maijā, iekļāva 228 priekšrakstus.[24] ASV Farmakopeja iegulda finansiālos resursus, lai attīstītu ekstemporālo zāļu izgatavošanu un radītu pēc iespējas vairāk standartizētu ekstemporālo zāļu priekšrakstu. Piemēram, laikā no 2014. līdz 2018. gadam 2,7 miljoni dolāru tika iztērēti to sastāvu stabilitātes pētījumiem, kuri lietoti ASV, bet kuriem pietrūka stabilitātes datu. 2018. gadā ASV farmaceiti Starptautiskās Farmaceitu federācijas (*FIP*) pasaules kongresā stāstīja par *USP Compounding Compendium* un aicināja citas valstis izmantot ASV izveidoto resursu.[72]

ASV kopš 1997. gada tiek izdots žurnāls ar nosaukumu *International Journal of Pharmaceutical Compounding* (*IJPC*). *IJPC* ir zinātnisks un profesionāls žurnāls, kurš pēdējos gados tiek publicēts reizi divos mēnešos un kurā visas publikācijas ir par aptiekā izgatavojamām zālēm un ar tām saistītiem jautājumiem.[73] Šajā žurnālā tiek publicēta aktuālākā informācija par zāļu gatavošanu ne tikai ASV, bet arī Eiropā, Austrālijā, Āzijā un Āfrikā.[2,74,75,76,77] Iespējamais iemesls žurnāla popularitātei visā pasaulē varētu būt skaidrojams ar faktu, ka šis ir gandrīz vienīgais ekstemporālajām zālēm veltītais žurnāls, kas iekļauts starptautiskajās datubāzēs. Periodisku un zinātniski kvalitatīvu izdevumu par zāļu izgatavošanu aptiekā trūkst. Jāuzsver, ka tieši šo žurnālu Pasaules Veselības organizācija (PVO) un Starptautiskā Farmaceitu federācija (*FIP*) ieteica izmantot kā uzticamu informācijas resursu attiecīgajā jomā.[34] Meklējot starptautiski citējamas publikācijas par ekstemporālajām zālēm, konstatēju, ka publikācijas par šo tēmu visbiežāk ir atrodamas *IJPC* vai tādos farmaceitiskajos žurnālos, kuri nav specializējušies ekstemporālu zāļu jomā. Piemēram, dermatoloģijas vai rinoloģijas problēmām veltītos žurnālos dažreiz ir iespējams atrast publikācijas par ekstemporāliem pagatavojumiem attiecīgajās nozarēs. Žurnālos, kas ietver veselības aprūpes politikas un menedžmenta tēmas, ir iespējams atrast publikācijas par normatīvo regulējumu saistībā ar ekstemporālajām zālēm.

CompoundingToday datubāze arī tika radīta ASV. To izveidoja un uztur *IJPC*. Šīs datubāzes bibliotēkā ir atrodami vairāk nekā 3000 ekstemporālo zāļu priekšrakstu. Par katru priekšrakstu ir iespējams atrast šādu informāciju: farmakoloģiskā darbība, pagatavošanas metode, iepakojums, uzglabāšanas apstākļi, stabilitātes dati, lietošanas norādījumi. Jāpiebilst, ka datubāzē ir iekļauti ne tikai ASV teritorijā lietotie priekšraksti, bet arī citu valstu priekšaraksti. Dažu priekšrakstu gadījumā ir pievienots brīdinājums, ka priekšraksts nav atļauts lietošanai ASV un Kanādā, jo satur substanci, kuras izmantošana aptiekas pagatavojumos attiecīgajās valstīs ir aizliegta. Iepriekš minētais apliecina, ka priekšrakstu un aktīvo vielu lietošanas sinhronizācijas jomā vēl ir daudz darāmā. *CompoundingToday* lietotāji tiek aicināti ņemt vērā konkrētās valsts normatīvo regulējumu pirms datubāzes priekšrakstu izmantošanas.

CompoundingToday piedāvā ne tikai ekstemporālo zāļu priekšrakstus, bet arī standartizētas operatīvās procedūras. Tajās ir detalizēti aprakstīti visi ar ekstemporālajām zālēm saistītie procesi, darbinieku pienākumi un atbildība.[26]

ASV arī tiek publicēta profesionālā literatūra par ekstemporālajām zālēm, kur ir atrodama informācija par dažādām zāļu formām, to pagatavošanas tehnoloģiju, priekšrakstu piemēriem, izmantotajām palīgvielām un to lomu ekstemporālās zāļu formas efektivitātē, stabilitātē un drošumā.[21,78] Šie avoti tiek izmantoti ne tikai ASV, bet arī citās valstīs. Piemēram, L. Allena (*Loyd V. Allen Jr.*) grāmata *The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding* bieži tiek citēta Nīderlandes farmaceitiskās kompānijas *Fagron* priekšrakstos.[65]

1.3.2. Austrālija

Austrālijas galvenais informācijas resurss par ekstemporālajām zālēm Austrālijas ārstniecības formulārs (*APF*) tika radīts 1902. gadā, un kopš tā laika notiek regulāra formulāra attīstība.[79] Laikā no 1902. līdz 2021. gadam ir izdoti 25 izdevumi.[80] Austrālijas farmaceiti 2013. gadā publicēja pētījumu, kurā apskatīts, kā mainījušies ekstemporālo zāļu priekšraksti laika periodā no 1902. līdz 2012. gadam. Autori identificēja 1197 dažādus ekstemporālo zāļu priekšrakstus. Pirmais izdevums sastāvēja galvenokārt no ekstemporālo zāļu priekšrakstiem (81 % no visām lappusēm), bet, attīstoties rūpniecisko medikamentu ražošanai, ekstemporālo zāļu priekšrakstu skaits ievērojami samazinājās. Salīdzinājumam – 2012. gadā ekstemporālo zāļu priekšrakstiem tika atvēlēti tikai 4 % no visām lappusēm. Visvairāk ekstemporālo zāļu priekšrakstu (496 priekšraksti) ir atrodami 1934. gada izdevumā. Pēc tam formulārā iekļauto ekstemporālo zāļu priekšrakstu skaits pakāpeniski samazinājās, galvenokārt tāpēc, ka trūka datu par efektivitāti un drošumu, kā arī Austrālijas tirgū kļuva pieejams plašāks rūpnieciski ražoto medikamentu klāsts.[79] Jaunākie formulāri satur apmēram 130 ekstemporālo zāļu priekšrakstu.[5] Jāpiebilst, ka katra izdevuma saturs tiek pārskatīts un atjaunots. Strādājot ar Austrālijas ārstniecības formulāra (*APF*) 24. izdevumu, kurš bija spēkā līdz 2021. gada janvārim, un 25. izdevumu, kurš ir spēkā šobrīd, identificēju vairākas izmaiņas ekstemporālo zāļu priekšrakstos, piemēram, tika izslēgti vairāki acu pilienu priekšraksti.[25,81] Tā kā Austrālijas valsts valoda ir angļu valoda, tad šis formulārs varētu tikt izmantots arī citās valstīs.

Austrālijas farmaceitu profesionālā asociācija (*Pharmacy Board of Australia*) ir publicējusi vadlīnijas ekstemporālo zāļu izgatavošanai. Vadlīnijas ir paredzētas farmaceitiem, tajās ir izklāstīti būtiski jautājumi par ekstemporālajām zālēm. Piemēram, skaidroti tie gadījumi, kad farmaceitam ir jāizgatavo ekstemporālās zāles un kādos gadījumos zāles nedrīkst izgatavot. Austrālijā šim jautājumam ir pievērsta īpaša uzmanība. Vadlīnijās ir uzsvērts, ka zāļu cena nedrīkst būt iemesls pacienta drošības apdraudēšanai un rūpnieciski ražotu medikamentu

aizvietošanai ar lētākām ekstemporālajām zālēm. Vadlīnijās ir norādīts, ka drīkst izgatavot tikai tādas ekstemporālās zāles, kurām ir pieejami dati par to drošumu un efektivitāti.[11] Austrālijas farmaceiti tiek aicināti izmantot nacionālo formulāru (*APF*) kā ekstemporālo zāļu priekšrakstu avotu, bet vadlīnijās piedāvāts papildus *APF* izmantot arī citu valstu izstrādātos materiālus, piemēram, vairākus jau iepriekš pieminētus ASV un Apvienotajā Karalistē publicētus resursus:

- Žurnālu *International Journal of Pharmaceutical Compounding* (*IJPC*);
- L. Allena (*Loyd V. Allen Jr.*) grāmatu *The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding*;
- *Pharmaceutical Press* grāmatu *Martindale: The Complete Drug Reference*.[11]

1.4. Pasaules Veselības organizācijas informācijas resursi par ekstemporālajām zālēm

2011. gadā Pasaules Veselības organizācijas (PVO) ekspertu komitejas sanāksmē saistībā ar pirmās nepieciešamības medikamentiem tika atzīmēts, ka lielākajai daļai medikamentu nav vecumam atbilstošu formu lietošanai pediatrijā. Šī iemesla dēļ PVO pirmās nepieciešamības medikamentu ekspertu komiteja aktualizēja jautājumu, vai PVO varētu apsvērt iespēju izveidot vadlīnijas par ekstemporālo zāļu gatavošanu lietošanai pediatrijā. Viedokļi bija atšķirīgi. Daļa dalībnieku pauda bažas, ka izveidotās vadlīnijas varētu veicināt ekstemporālo zāļu lietošanu pediatrijā un vienlaikus kavēt bērna vecumam atbilstošu rūpnieciski ražotu zāļu formu attīstību. Tomēr tika nolemts izstrādāt un publicēt vadlīnijas, lai nodrošinātu terapiju bērniem gadījumos, kad nav pieejami piemēroti rūpnieciski ražotie medikamenti. Jāpiebilst, ka diskusijās tika ierosināts izvairīties no termina "ekstemporālās zāles" un izmantot terminu "bērniem paredzētas zāles, kas nav pieejamas kā reģistrēti produkti". Tika apsvērta iespēja piesaistīt kādu citu farmaceitisko organizāciju un publicēt šo dokumentu kopā ar to.[82] 2016. gadā Pasaules Veselības organizācijas un Starptautiskās Farmaceitu federācijas (*FIP*) sadarbības rezultātā tapa dokuments "FIP–PVO tehniskās vadlīnijas: Punkti, kas jāņem vērā, veselības aprūpes speciālistiem nodrošinot bērniem paredzētas zāles, kas nav pieejamas kā reģistrēti produkti" (*FIP–WHO technical guidelines: Points to consider in the provision by health-care professionals of children-specific preparations that are not available as authorized products*). Kaut arī vadlīnijas ir izstrādātas kā reakcija uz rūpnieciski ražoto medikamentu trūkumu pediatrijā, tomēr tajās iekļautā informācija ir izmantojama, gatavojot zāles arī citām vecuma grupām. Piemēram, vispārīgi padomi, izmantojot rūpnieciski ražotu medikamentu aktīvās vielas substances vietā.[34]

2. Materiāli un metodes

2.1. Latvijas normatīvo aktu, kas regulē zāļu izgatavošanu aptiekā, salīdzinājums ar Eiropas Padomes Ministru komitejas rezolūciju

Lai salīdzinātu Latvijas normatīvo regulējumu ar Eiropas Padomes Ministru komitejas rezolūcijas prasībām, tika analizēts Latvijas Farmācijas likums[83] un Ministru kabineta noteikumi (MK noteikumi), kas reglamentē ekstemporālo zāļu izrakstīšanas, izgatavošanas un kontroles procesus vispārēja tipa aptiekās:

- 2005. gada 31. maija MK noteikumi Nr. 377 "Spirta aprites kārtība farmaceitiskās darbības uzņēmumos, veterinārfarmaceitiskās darbības uzņēmumos, aptiekās, ārstniecības iestādēs un veterinārmedicīnā" ar grozījumiem;[84]
- 2006. gada 17. janvāra MK noteikumi Nr. 57 "Noteikumi par zāļu marķēšanas kārtību un zāļu lietošanas instrukcijai izvirzāmajām prasībām" ar grozījumiem;[85]
- 2006. gada 18. aprīļa MK noteikumi Nr. 304 "Noteikumi par zāļu ražošanas un kontroles kārtību, par zāļu ražošanu atbildīgās amatpersonas kvalifikācijas prasībām un profesionālo pieredzi un kārtību, kādā zāļu ražošanas uzņēmumam izsniedz labas ražošanas prakses sertifikātu" ar grozījumiem;[51]
- 2006. gada 9. maija MK noteikumi Nr. 376 "Zāļu reģistrēšanas kārtība" ar grozījumiem;[86]
- 2007. gada 26. jūnija MK noteikumi Nr. 416 "Zāļu izplatīšanas un kvalitātes kontroles kārtība" ar grozījumiem;[87]
- 2010. gada 23. marta MK noteikumi Nr. 288 "Aptieku darbības noteikumi" ar grozījumiem;[88]
- 2011. gada 2. augusta MK noteikumi Nr. 610 "Aptieku un aptieku filiāļu izvietojuma kritēriji" ar grozījumiem;[89]
- 2011. gada 19. oktobra MK noteikumi Nr. 800 "Farmaceitiskās darbības licencēšanas kārtība" ar grozījumiem;[90]
- 2013. gada 25. jūnija MK noteikumi Nr. 344 "Aktīvo vielu importēšanas un izplatīšanas kārtība" ar grozījumiem.[91]

2.2. Ekstemporālo zāļu realizācijas daudzums Latvijas aptiekās, kurām 2017. gadā licences pielikumā bija norādīts speciālās darbības nosacījums "zāļu izgatavošana aptiekā"

2017. gadā 50,07 % vispārēja tipa Latvijas aptiekām bija atļauja speciālās darbības nosacījumam "zāļu izgatavošana aptiekā".[92] Fakts, ka aptiekai bija atļauja izgatavot zāles, nenozīmē, ka attiecīgā aptieka izmantoja šīs tiesības. Informācija par ekstemporāli izgatavoto

zāļu realizācijas daudzumu šajās aptiekās nav publiski pieejama. Šā iemesla dēļ, lai raksturotu ekstemporālo zāļu realizācijas daudzumu Latvijas aptiekās 2017. gadā, ieguvu piekļuvi Zāļu valsts aģentūras (ZVA) nepublicētiem datiem par ekstemporālo zāļu apgrozījumu 2017. gadā visos Latvijas statistiskajos reģionos.[93] Saskaņā ar Ministru kabineta rīkojumu Nr. 271 "Par Latvijas Republikas statistiskajiem reģioniem un tajos ietilpstošajām administratīvajām vienībām" Latvija ir iedalīta sešos statistiskajos reģionos: Rīgas statistiskais reģions, Pierīgas statistiskais reģions, Vidzemes statistiskais reģions, Kurzemes statistiskais reģions, Zemgales statistiskais reģions, Latgales statistiskais reģions. Savukārt reģioni sastāv no republikas pilsētām un novadiem.[94] Lai apkopotu ZVA nepublicētu informāciju par ekstemporāli izgatavojamo zāļu apgrozījumu 2017. gadā visos Latvijas statistiskajos reģionos, katram statistiskam reģionam tika izveidota atsevišķa *Microsoft Excel* izklājlapa. Katrā *Microsoft Excel* izklājlapā tika apkopoti šādi dati par katru attiecīgajā reģionā ekstemporālās zāles gatavojošu aptieku:

- Aptiekas nosaukums;
- Uzņēmējsabiedrības nosaukums, kurai pieder attiecīga aptieka;
- Novads vai republikas pilsēta, kurā aptieka atrodas;
- Naudas summa (EUR, bez PVN), kuru aptieka ieguvusi no ekstemporālo zāļu realizācijas fiziskām un juridiskām personām;
- Procentos izteikta daļa no kopējās naudas summas (EUR, bez PVN), kuru aptieka ieguva no ekstemporālo zāļu realizācijas fiziskām un juridiskām personām. Tā kā ir zināms kopējais visu Latvijas vispārēja tipa aptieku realizācijas daudzums par ekstemporālajām zālēm (EUR, bez PVN), procentos izteikta katras aptiekas daļa no kopējās realizācijas.

Dati tika anonimizēti, lai nevarētu identificēt atsevišķu pakalpojuma "zāļu izgatavošana aptiekā" sniedzēju.

Pētījumā netika iekļautas slēgta tipa aptiekas, jo nav pieejami dati par šajās aptiekās pagatavoto ekstemporālo zāļu apgrozījumu.

2.3. Pētījumā iekļauto Latvijas vispārējā tipa aptieku atlase

2017. gadā 384 Latvijas vispārēja tipa aptiekām bija atļauja speciālās darbības nosacījumam "zāļu izgatavošana aptiekā".[92] Kā jau rakstīts 2.2. apakšnodaļā, atļaujas esamība nenozīmē, ka attiecīgā aptieka izgatavoja ekstemporālās zāles. Lai noskaidrotu, kurās vispārējā tipa aptiekās un kuros statistiskajos reģionos 2017. gadā tika izgatavotas ekstemporālās zāles, izmantoju ZVA datus par ekstemporālo zāļu apgrozījumu. Tā kā, analizējot ZVA datus,

noskaidroju, ka ekstemporālās zāles tika realizētas visos Latvijas statistiskajos reģionos, vispārēja tipa aptiekas tika atlasītas pēc ģeogrāfiskā sadalījuma. Sākotnēji, izvērtējot un apzinoties recepšu ievadei nepieciešamo laika patēriņu promocijas darba tapšanas ietvaros, tika uzrunātas 165 aptiekas, līdzdalībai pētījumā piekrita 17 aptiekas. Pētījumā iekļautās aptiekas pārstāvēja visus sešus statistiskos reģionus, četras republikas pilsētas un septiņus novadus:

- Rīgas statistiskais reģions – pētījumā iekļautas septiņas aptiekas;
- Pierīgas statistiskais reģions – pētījumā iekļautas piecas aptiekas, kas pārstāvēja Ādažu novadu, Salacgrīvas novadu, Carnikavas novadu, Salaspils novadu, Inčukalna novadu;
- Vidzemes statistiskais reģions – pētījumā iekļauta viena aptieka, kas pārstāvēja Alūksnes novadu;
- Kurzemes statistiskais reģions – pētījumā iekļautas divas aptiekas, kas pārstāvēja republikas pilsētu Ventspili un Kuldīgas novadu;
- Zemgales statistiskais reģions – pētījumā iekļauta viena aptieka, kas pārstāvēja republikas pilsētu Jelgavu;
- Latgales statistiskais reģions – pētījumā iekļauta viena aptieka, kas pārstāvēja republikas pilsētu Daugavpili.

Pētījumā iekļautās aptiekas pārstāvēja dažādus komersantus – trīs dažādas SIA.

Pētījumā netika iekļautas aptiekas, kuras izgatavo homeopātiskās zāles.

2.4. Pētījumā iekļautajās Latvijas vispārējā tipa aptiekās 2017. gada laikā izgatavoto ekstemporālo recepšu analīze

Promocijas darbā tika izmantoti primārie dati – ekstemporālās receptes. Lai apkopotu informāciju par ekstemporālām receptēm, tika izveidota datubāze, kurā tika ievadīti dati par visām receptēm, kas tika izgatavotas atlasītajās aptiekās 2017. gadā. Dati tika iegūti, klātienē apmeklējot aptiekas vai aptieku tīklu birojus, un uz vietas ievadīti datubāzē. Dati iegūti no 2017. gada 25. decembra līdz 2019. gada 12. janvārim.

Par katru recepti apkopoti šādi dati:

- Aptieka, kurā zāles izgatavotas;
- Statistiskais reģions un republikas pilsēta vai novads, kurā aptieka atrodas;
- Mēnesis, kurā recepte izgatavota;
- Ārstniecības personas, kura izrakstīja recepti, specialitāte atbilstoši ārstniecības personu profesiju klasifikatoram;[95]
- Zāļu forma;

- Visas aktīvās vielas;
- Aktīvo vielu skaits zāļu formā;
- Visas palīgvielas.

Promocijas darbā kā aktīvās vielas tika klasificētas gan aktīvo vielu substances, gan aktīvās vielas saturošas rūpnieciski ražotās gatavās zāļu formas – tabletes, šķīdumi, ziedes un krēmi, kurus izmantoja aktīvo vielu substanču vietā. Aktīvo vielu skaits ir nozīmīgs, jo ekstemporālās zāles, kurās tiek kombinētas vairākas aktīvās vielas, ir grūti novērtēt un nodrošināt zāļu formas kvalitāti, tāpēc divas un vairāk aktīvās vielas iesaka kombinēt tikai pamatotos izņēmuma gadījumos.[22,60]

2.5. Latvijas ekstemporālās receptūras salīdzinājums ar Vācijas, ASV un Austrālijas receptūru

Lai salīdzinātu Latvijas veselības aprūpes speciālistu izrakstīto ekstemporālo receptūru ar Vācijas, ASV un Austrālijas receptūru, tika analizēti informācijas avoti, kas satur ekstemporālo zāļu monogrāfijas, kuras kalpo kā kvalitātes standarti šajās valstīs:

- Vācijas zāļu kodekss / Jaunais receptūras formulārs (*DAC*/*NRF*);[23]
- Amerikas Savienoto Valstu Farmakopejas ekstemporālo pagatavojumu apkopojums (*USP Compounding Compendium*);[24]
- Austrālijas ārstniecības formulārs (*APF*).[25]

Vācijas *DAC*/*NRF* tika izvēlēts, jo satur lielāko standartizēto ekstemporālo recepšu kolekciju visā Eiropā.[8] *DAC*/*NRF* redaktors ir Vācijas Farmaceitu asociāciju federālā apvienība (*ABDA*), kura izveido neatkarīgu ekspertu komisiju. Ekspertu komisijas vadībā visas monogrāfijas tiek izstrādātas atbilstīgi zinātnes standartiem farmācijā. Komisijas uzdevums ir arī pārliecināties, ka ekstemporālo zāļu gatavošanā tiks izmantotas tikai drošas izejvielas. Formulāra saturs tiek regulāri pārskatīts un atjaunots, aktualitāti zaudējušie sastāvi tiek izslēgti no formulāra.[12]

Ja *DAC*/*NRF* nebija atrodama kāda no Latvijas receptēs izrakstītajām aktīvajām vielām, tad tās tika meklētas Vācijas profesionālajā literatūrā par ekstemporālajām zālēm, kā arī *DAC*/*NRF* uzturētajā ekstemporālo zāļu priekšrakstu datubāzē, kurā ir iekļauti vairāk nekā 2,5 tūkstoši priekšrakstu. Šie priekšraksti tiek klasificēti trijās grupās:

- Standartizētie un / vai pārbaudītie priekšraksti;
- Priekšraksti, kuru izrakstīšana un izgatavošana ir pieļaujama ar nosacījumu, datubāzes lietotājam pašam izvērtējot *DAC*/*NRF* komandas sniegtos komentārus;
- Nesaderīgi un / vai apšaubāmi priekšraksti.

ASV *USP Compounding Compendium* tika izvēlēts, jo šis avots satur ekstemporālo zāļu monogrāfijas, kuras ir daļa no ASV Farmakopejas. ASV Farmakopeja finansiāli atbalsta ekstemporālo zāļu stabilitātes pētījumus, lai, izmantojot publiskus standartus, kas palīdz nodrošināt zāļu kvalitāti un drošumu, uzlabotu veselību pasaulē. Resursā ir pieejama informācija ne tikai par sastāvdaļām un gatavošanas tehnoloģiju, bet arī par sastāvam un zāļu formai atbilstošu iepakojumu, marķējumu, derīguma termiņu un analīzes metodēm.[24,71]

Savukārt Austrālijas ārstniecības formulārs (*APF*) tika izvēlēts, jo to publicē Austrālijas Farmaceitu biedrība (*PSA*). *PSA* ir vienīgā Austrālijas valdības atzītā nacionālā profesionālā organizācija, kas pārstāv visus Austrālijas farmaceitus.[96] Ekstemporālo zāļu izgatavošanas nacionālajās vadlīnijās farmaceiti tiek aicināti izmantot *APF*, lai izgatavotu drošas ekstemporālās zāles.[11] *PSA* publicētajā formulārā ir iekļauti apmēram 130 ekstemporālo zāļu standartizētie priekšraksti.[5]

Latvijas veselības aprūpes speciālistu izrakstītās aktīvās vielas, aktīvo vielu kombinācijas un palīgvielas tika meklētas šajos avotos atbilstoši zāļu formai.

2.6. Datu apstrādes statistiskās metodes

Dati analizēti, izmantojot aprakstošās statistikas metodes. Tika noteikts ekstemporālo zāļu realizācijas procentuālais sadalījums pēc reģioniem un ekstemporālo zāļu formu procentuālais sadalījums pēc ārstniecības personu specialitātēm. Tika noteikts aktīvo vielu un palīgvielu procentuālais īpatsvars ekstemporālo zāļu receptēs, raksturojot biežākās zāļu formas. Rezultāti atspoguļoti atbilstoši starptautiski atzītajam *APA* standartam un *ICMJE* unificētām prasībām.[97,98]

2.7. Ētiskie aspekti

Pētījuma "Ekstemporālo zāļu pieejamība Latvijas aptiekās: situācijas kvantitatīvs un kvalitatīvs novērtējums un nākotnes perspektīva" veikšanai ir saņemta RSU Ētikas komitejas atļauja (lēmums Nr. 14, 2017. gada 5. oktobris).

3. Rezultāti

3.1. Latvijas normatīvo aktu, kas regulē zāļu izgatavošanu aptiekā, atbilstība Eiropas Padomes Ministru komitejas rezolūcijas prasībām

Rezolūcija sastāv no 13 punktiem, 1. punktā ir noteikta rezolūcijas piemērošanas joma, 2. punktā paskaidroti rezolūcijā lietotie termini, bet 3.–13. punktā ir aprakstītas prasības aptiekās izgatavoto zāļu drošuma un kvalitātes nodrošināšanai.[33]

Saskaņā ar rezolūcijas 3. punktu "Aptiekās izgatavoto zāļu pievienotā vērtība un veselības aprūpes speciālistu pienākumi" farmaceitam jāpārbauda, vai receptē izrakstītajām ekstemporālajām zālēm ir pieejams rūpnieciski ražots ekvivalents nacionālajā tirgū. Tas ir daļēji aprakstīts MK noteikumos Nr. 288, kur minēts: "Ja izrakstītās zāles nav pieejamas gatavo zāļu formā, farmaceits nodrošina to izgatavošanu."[88] Ekstemporālo zāļu aizvietošana ar rūpnieciskiem preparātiem Latvijas normatīvajā regulējumā nav skaidri raksturota, un ne Farmācijas likumā, ne MK noteikumos nav ierobežojumu, ka farmaceits drīkst gatavot tikai tās zāles, kam nav rūpnieciska analoga. Pacientam ir tiesības iesniegt ekstemporālo zāļu recepti jebkurā vispārēja tipa aptiekā Latvijā. Visām vispārēja tipa aptiekām, kuru licences pielikumā nav speciālas darbības nosacījuma "zāļu izgatavošana aptiekā", jāslēdz līgums par zāļu izgatavošanu ar aptieku, kura piedāvā šo pakalpojumu. Izgatavotās zāles tiek piegādātas aptiekai, kurā pacients ir nodevis recepti.[88] MK noteikumos Nr. 304 ir rakstīts: "Aptiekas vadītājs ir atbildīgs par aptiekā izgatavoto zāļu kvalitāti."[51] Šis teikums norāda, ka par izgatavo zāļu kvalitāti atbild tā aptieka, kurā šīs zāles tika izgatavotas.

Attiecībā uz rezolūcijas 4. punktu "Izgatavošanas process" Latvijas normatīvajos aktos šobrīd nav prasības attiecināt labas ražošanas prakses (*GMP*) principus un Farmaceitiskās inspekcijas konvencijas un Farmaceitiskās inspekcijas sadarbības shēmas (*PIC/S*) labas prakses norādījumus zāļu izgatavošanai veselības aprūpes iestādēs (*GPP Guide*) uz vispārēja tipa aptiekās izgatavotajām zālēm, bet tiek plānota *PIC/S GPP Guide* ieviešana MK noteikumos Nr. 288. Valsts valodas centrs 2017. gadā ir iztulkojis *PIC/S GPP Guide* latviešu valodā.[99] Aptiekā izgatavoto zāļu kvalitātes uzraudzību veic Zāļu valsts aģentūra (ZVA), un tās darbības stratēģijā 2017.–2019. gadam sadaļā par ZVA darbinieku kompetenču pilnveidi uzsvērta nepieciešamība paaugstināt kompetenci saistībā ar *PIC/S* standartu.[100] 2020. gadā Eiropas Savienības fonda projekta Nr. 9.2.6.0/17/I/001 "Ārstniecības un ārstniecības atbalsta personāla kvalifikācijas uzlabošana" ietvaros tika organizēts tālākizglītības kurss farmaceitiem, kurā viena no tēmām bija "PIC/S labas prakses norādījumu prasības".[52] Kaut arī Latvijā iepriekš minēto principu ieviešana tiek tikai plānota, esošajos normatīvajos aktos ir paredzēti punkti,[51,88] kas daļēji sasaucas ar rezolūcijas 4. punkta prasībām – farmaceitiem, pieņemot recepti un arī izgatavojot zāles, jāveic zāļu sastāva novērtēšana, lai nodrošinātu zāļu efektivitāti un drošību.

Farmaceitam jāievēro vielu saderība un fizikāli ķīmiskās īpašības, kā arī farmaceitiskās tehnoloģijas principi. Prasības zāļu izgatavošanas telpu iekārtojumam un izvietojumam nosaka MK noteikumi Nr. 288. Šajās telpās atkarībā no aptiekas receptūras specifikas jābūt iekārtotām un aprīkotām darba vietām, lai izgatavotu un analizētu šķidrās, mīkstās un cietās zāļu formas. Sterilu zāļu formu izgatavošanai jānodrošina aseptiski apstākļi.[88] Izglītības prasības aptieku darbiniekiem, kas nodarbojas ar zāļu izgatavošanu un kontroli, nosaka Farmācijas likums, kur tiesības veikt šīs darbības piešķirtas tikai speciālistiem ar farmaceitisko izglītību – farmaceitiem un farmaceita asistentiem.[83] MK noteikumi Nr. 288 nosaka, ka aptiekas vadītāja pienākums ir nodrošināt aptieku ar atbilstošas kvalifikācijas darbiniekiem.[88]

Latvijas normatīvais regulējums šobrīd neietver prasību par 5. punktā minētā produkta portfolio izveidošanu ekstemporālajām zālēm. Tajā arī nav iekļauts rezolūcijas 5.2. apakšpunktā rekomendētais ekstemporālo zāļu riska novērtējums, kas sastāv no diviem līmeņiem ("augsta riska zāles" un "zema riska zāles"). Saskaņā ar MK noteikumiem Nr. 304 un Nr. 377 farmaceits, pieņemot recepti izgatavošanai, veic izrakstītā sastāva izpēti, kas ietver sastāvdaļu saderību, stipras iedarbības vielu devu pārbaudi, kā arī pārliecinās, vai nav pārsniegti etilspirta, narkotisko un tām pielīdzināto psihotropo vielu maksimāli pieļaujamie daudzumi, ko drīkst izrakstīt uz vienas receptes.[51,84] Saskaņā ar Farmācijas likumu Zāļu valsts aģentūra (ZVA) novērtē un pārbauda aktīvo vielu ražotāju un importētāju atbilstību labas ražošanas prakses prasībām un izsniedz labas ražošanas prakses sertifikātus.[83] Savukārt MK noteikumi Nr. 344 nosaka, ka zāļu gatavošanā drīkst izmantot tikai tās aktīvās vielas, kuras ir iepirktas no ražotājiem un izplatītājiem, kas ir reģistrēti ZVA.[91]

Rezolūcijas 5.3. apakšpunkts apraksta datu pieejamību kontrolējošajām iestādēm. MK noteikumi Nr. 304 nosaka, ka Veselības inspekcija ne retāk kā reizi gadā veic pārbaudes aptiekās, kuras gatavo zāles. Veselības inspekcija ir tiesīga nosūtīt aptiekā izgatavoto zāļu, iegūtā attīrītā ūdens, zāļu gatavošanai izmantojamo koncentrātu un pusfabrikātu paraugus laboratoriskai izmeklēšanai, kā arī mikrobioloģiskai testēšanai, ja tai radušās šaubas par kvalitāti. Aptiekās tiek dokumentēts zāļu gatavošanas un analīzes process, veicot ierakstus šādos žurnālos:

- Pēc individuālām receptēm vai ārstniecības iestāžu pieprasījumiem izgatavoto zāļu testēšanas rezultātu reģistrācijas žurnāls;
- Aptiekā iegūtā attīrītā ūdens testēšanas rezultātu reģistrācijas žurnāls;
- Koncentrātu, pusfabrikātu, etilspirta testēšanas rezultātu reģistrācijas žurnāls;
- Izejvielu identitātes pārbaudes rezultātu reģistrācijas žurnāls.[51]

Rezolūcijas 6. punktā minētā tirdzniecības atļauja Latvijā nav ieviesta. Saskaņā ar Farmācijas likumu un MK noteikumiem Nr. 376 zālēm, kas tiek izgatavotas individuālam pacientam, nav nepieciešama reģistrācija Zāļu valsts aģentūrā (ZVA).[83,86]

Ekstemporālo zāļu marķējums kopumā atbilst rezolūcijas 7. punktā "Marķējums" minētajām prasībām. MK noteikumos Nr. 57 tas ir detalizēti aprakstīts. Atšķirībā no rūpnieciski ražoto medikamentu marķējuma ir uzskaitīti brīdinājumi, kurus pievieno marķējumam nepieciešamības gadījumā, piemēram, "Pirms lietošanas saskalot". Latvijas normatīvajā regulējumā atšķirībā no rezolūcijas nav iekļauts punkts, ka marķējumā jāpievieno informācija ne tikai par aptieku, kurā zāles tika izgatavotas, bet arī jānorāda tās aptiekas nosaukums, adrese un telefona numurs, kurā zāles tika pasūtītas un izsniegtas, ja tās ir divas dažādas aptiekas.[85]

Rezolūcijas 8. punkts veltīts tēmai "Atbilstība farmakopejas prasībām". Latvijai nav nacionālās farmakopejas aktuālās versijas, nav arī oficiāli apstiprinātu priekšrakstu un kvalitātes standartu zāļu izgatavošanai aptiekā. MK noteikumi Nr. 344 nosaka, ka zāļu izgatavošanā drīkst izmantot tikai tās aktīvās vielas, kuras ir iepirktas no ražotājiem un izplatītājiem, kas ir reģistrēti Zāļu valsts aģentūrā (ZVA). Aktīvajām vielām jābūt ražotām saskaņā ar labas ražošanas prakses principiem un pamatnostādnēm.[91] MK noteikumos Nr. 288 rakstīts, ka zāļu izgatavošanas un kontroles priekšrakstu izstrādāšana ir aptiekas vadītāja pienākums, savukārt farmaceita uzdevums ir izgatavot zāles saskaņā ar vadītāja apstiprinātiem priekšrakstiem.[88] Pēc izgatavoto zāļu kvalitātes novērtēšanas farmaceits, kas izsniedz zāles, pārbauda zāļu iepakojuma atbilstību zāļu sastāvā ietilpstošo sastāvdaļu fizikālajām un ķīmiskajām īpašībām.[51]

Latvijas normatīvajos aktos nav raksturota rezolūcijas 9. punktā minētā zāļu sagatavošana lietošanai veselības aprūpes iestādēs.

Latvijas normatīvais regulējums atbilst rezolūcijas 10. punktā minētajam par speciālu atļauju nepieciešamību aptiekām vai uzņēmumiem, kuri izgatavo zāles. Saskaņā ar MK noteikumiem Nr. 800, lai atvērtu vispārēja tipa aptieku, jāsaņem licence. Licenci aptieku atvēršanai (darbībai) izsniedz Zāļu valsts aģentūra (ZVA), tai ir tiesības arī apturēt un atjaunot licences darbību.[90] Latvijā ekstemporālo zāļu izgatavošana ir tikai aptieku kompetence. Farmācijas likumā zāļu izgatavošana ir definēta kā farmaceitiskās aprūpes sastāvdaļa.[83] Lai aptieka gatavotu zāles, aptiekai jāsaņem atļauja no ZVA, kura aptiekas licences pielikumā norāda speciālās darbības nosacījumu – zāļu izgatavošana aptiekā.[90] Vispārējā tipa aptiekā drīkst izgatavot zāles individuālam pacientam pēc ārstniecības personas receptes un pēc ārstniecības iestādes rakstveida pieprasījuma.[83] Tā kā zāļu gatavošana ir aptiekas papildpakalpojums un ne visas Latvijas aptiekas šo pakalpojumu piedāvā, Latvijas likumdošana atbalsta aptiekas, kurās izgatavo zāles. Lai aizsargātu šīs aptiekas, MK noteikumos Nr. 610

noteikts, ka, aptieku pārvietojot, tā nedrīkst atrasties 500 metru rādiusā no citas vispārēja tipa aptiekas, kurā izgatavo zāles.[89] Pirmo reizi šis ierobežojums aptieku pārvietošanai tika noteikts 2002. gadā.[101] Kopš tā laika aptieku skaits, kuru licences pielikumā ir norādīts speciālās darbības nosacījums "zāļu izgatavošana aptiekā", pieaudzis vairāk nekā trīs reizes – 2003. gadā tādas bija 120 aptiekas, bet 2019. gadā – jau 422 aptiekas.[102,103] Aptiekām, kuras neizgatavo zāles, jāslēdz līgums par zāļu izgatavošanu ar aptieku, kurai licences pielikumā ir šīs speciālās darbības nosacījums.[88]

Rezolūcijas 11. punkts veltīts tēmai "Caurskatāmība un drošums". Kā iepriekš minēts saskaņā ar MK noteikumiem Nr. 304 aptiekās tiek dokumentēts zāļu izgatavošanas un analīzes process. Veselības inspekcija pārbauda aptiekas, kas izgatavo zāles, ne retāk kā reizi gadā.[51] Zāļu valsts aģentūrai (ZVA) ir informācija par visām aptiekām, kas gatavo zāles, saraksti ar šīm aptiekām tiek regulāri publicēti.[36] Šobrīd ZVA nav precīzu datu par Latvijas aptiekās izgatavoto ekstemporālo zāļu sastāviem un katras aptiekas, kurā tiek gatavotas zāles, izgatavoto zāļu klāstu. Taču ZVA ir veikusi pasākumus, lai iegūtu šo informāciju, lūdzot aptiekām atsūtīt biežāk gatavojamo recepšu sastāvus. Ārstu izrakstītie un aptiekās izgatavotie zāļu sastāvi netiek pakļauti klīniskajai ekspertīzei. Saskaņā ar Farmācijas likumu Veselības inspekcijai ir tiesības aizliegt jebkuru zāļu, aktīvo vielu un palīgvielu izplatīšanu, ja konstatēts, ka tās ir nekvalitatīvas vai viltotas, bet gadījumā, ja rodas šaubas par to kvalitāti, apturēt attiecīgo zāļu, aktīvo vielu vai palīgvielu izplatīšanu līdz to kvalitātes galīgai noskaidrošanai.[83]

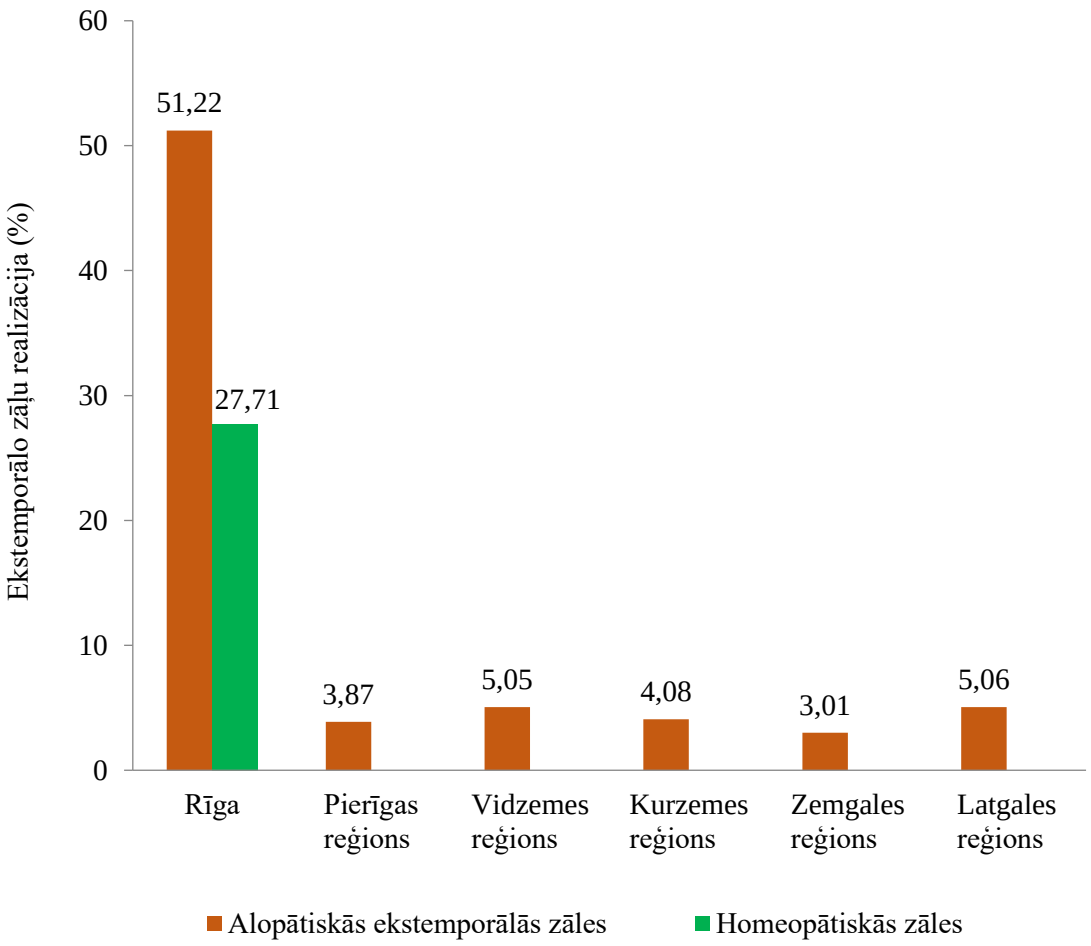
Rezolūcijas 12. punktā "Komunikācija un informācija pacientiem" minētās prasības parādās MK noteikumos Nr. 304 un Nr. 57. Personas, kas izsniedz zāles, pienākums ir pārbaudīt izgatavoto zāļu marķējumu.[51] Izsniedzot zāles, farmaceits paskaidro, kā lietot un uzglabāt izgatavotās zāles, kā arī uzsver, ka šīs zāles drīkst lietot tikai ārsta norādītajā laika periodā līdz to derīguma termiņa beigām. Gan zāļu lietošanas nosacījumi (deva, lietošanas veids un biežums), gan īpašie uzglabāšanas nosacījumi, gan derīguma termiņš vienmēr tiek norādīti izgatavoto zāļu marķējumā,[85] līdz ar to pacients saņem informāciju gan mutiski, gan rakstiski.

Rezolūcijas 13. punkts "Aptiekā izgatavoto zāļu izplatīšana" daļēji pieminēts Farmācijas likumā un MK noteikumos Nr. 416. Zāļu valsts aģentūras (ZVA) pienākumos ietilpst zāļu un aktīvo vielu izplatītāju atbilstības novērtēšana labas izplatīšanas prakses prasībām un labas izplatīšanas prakses sertifikātu izsniegšana.[83] Savukārt MK noteikumos Nr. 416 ir rakstīts: "Lai uzraudzītu labas izplatīšanas principu ieviešanu un atbilstību, aptiekas vadītājs nodrošina paškontroli un protokolē paškontroles pasākumus."[87] Latvijas likumdošanā nav aprakstītas prasības ekstemporālo zāļu eksportam un importam.

3.2. Pārskats par ekstemporālo zāļu realizācijas daudzumu Latvijas aptiekās, kurām 2017. gadā licences pielikumā bija norādīts speciālās darbības nosacījums "zāļu izgatavošana aptiekā"

Precīzs ekstemporālo zāļu formu skaits, kas izgatavots Latvijas aptiekās pēc ārstniecības personu izrakstītām receptēm 2017. gadā, nav zināms, bet ir pieejami dati par ekstemporālo pagatavojumu tirgus daļu. Saskaņā ar Zāļu valsts aģentūras (ZVA) datiem ekstemporālie pagatavojumi veidoja nelielu tirgus daļu salīdzinājumā ar rūpnieciski ražotiem medikamentiem, tikai 0,65 %, taču sadalījums starp Latvijas aptiekām bija nevienmērīgs. 2017. gadā 384 aptiekām jeb 50,07 % no visām vispārējā tipa aptiekām licences pielikumā bija norādīts speciālās darbības nosacījums "zāļu izgatavošana aptiekā". Kaut arī tik daudzām aptiekām bija tiesības izgatavot zāles, no tālāk minētajiem datiem redzams, ka ne visas aptiekas sniedza šo pakalpojumu. Katru gadu aptiekām, kurās izgatavo zāles, ir jāiesniedz ZVA atskaites, kurās norāda, kādu naudas summu (EUR, bez PVN) aptieka ieguvusi no ekstemporālo zāļu realizācijas fiziskām un juridiskām personām.

Tikai 280 no 384 aptiekām iesniedza ZVA atskaites par ekstemporāli izgatavojamo zāļu realizāciju 2017. gadā. Šīs aptiekas pārstāvēja visus Latvijas statistiskos reģionus: Rīgas statistisko reģionu (108 aptiekas), Pierīgas statistisko reģionu (39 aptiekas), Vidzemes statistisko reģionu (32 aptiekas), Kurzemes statistisko reģionu (35 aptiekas), Zemgales statistisko reģionu (27 aptiekas), Latgales statistisko reģionu (39 aptiekas). Ekstemporālo zāļu realizācija galvenokārt notika Rīgā, turklāt Rīgā tika izgatavotas ne tikai alopātiskās ekstemporālās zāles, bet arī homeopātiskās zāles (3.1. attēls).



3.1. attēls. **Ekstemporālo zāļu realizācija 2017. gadā Latvijas statistiskajos reģionos (%)**

Rīgas aptiekas pārstāvēja 12 dažādas sabiedrības ar ierobežotu atbildību (SIA) un vienu akciju sabiedrību (AS). Ekstemporālo zāļu sadalījums šajās aptiekās bija nevienmērīgs. 27 aptiekās ekstemporālo zāļu realizācijas procentuālā daļa no kopējās realizācijas fiziskajām un juridiskajām personām bija mazāka par 0,01 %. 73 aptiekās tā bija intervālā no 0,01 % līdz 0,44 %. Tikai astoņas aptiekas pārvarēja 1 % barjeru, tajās realizācija bija intervālā no 1,22 % līdz 23,11 %.

Pierīgas statistiskā reģiona aptiekas atradās vienā republikas pilsētā (Jūrmala) un 16 novados (Ādažu novads, Babītes novads, Baldones novads, Carnikavas novads, Inčukalna novads, Krimuldas novads, Ķekavas novads, Limbažu novads, Mārupes novads, Ogres novads, Salacgrīvas novads, Salaspils novads, Saulkrastu novads, Siguldas novads, Stopiņu novads, Tukuma novads). Pierīgas aptiekas pārstāvēja astoņas dažādas SIA un vienu AS. Neviena aptieka nepārvarēja 1 % barjeru. Septiņās aptiekās ekstemporālo zāļu procentuāla daļa no kopējās realizācijas bija mazāka par 0,01 %, pārējās 32 aptiekās tā bija robežās no 0,01 % līdz 0,72 %.

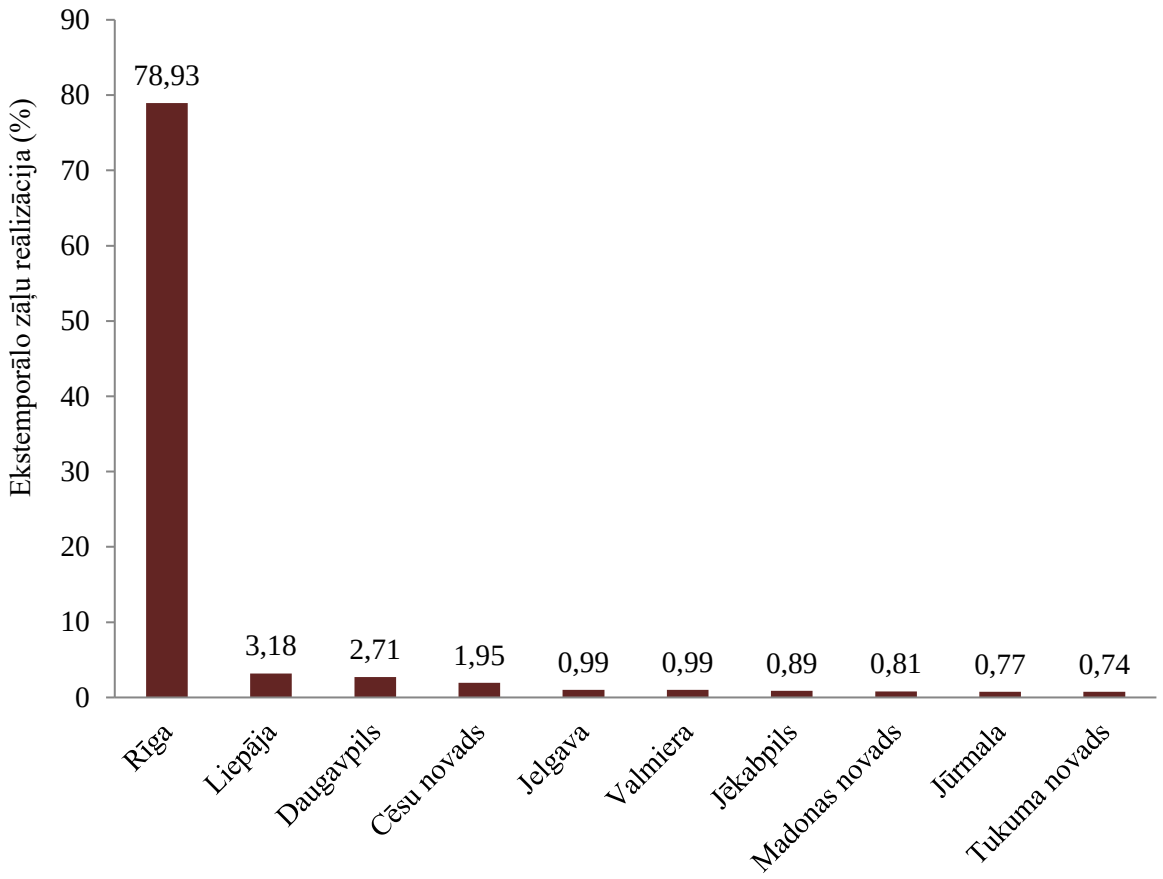
Vidzemes statistiskā reģiona aptiekas arī atradās vienā republikas pilsētā (Valmiera) un 16 novados (Alūksnes novads, Burtnieku novads, Cesvaines novads, Cēsu novads, Ērgļu novads, Gulbenes novads, Līgatnes novads, Lubānas novads, Madonas novads, Mazsalacas novads, Priekuļu novads, Rūjienas novads, Smiltenes novads, Valkas novads, Varakļānu novads, Vecpiebalgas novads). Aptiekas pārstāvēja 14 dažādas SIA un vienu AS. Četrās aptiekās ekstemporālo zāļu procentuālā daļa no kopējās realizācijas bija mazāka par 0,01 %. Viena aptieka pārvarēja 1 % barjeru, tajā realizācija veidoja 1,78 %. Pārējās aptiekās tā bija intervālā no 0,01 % līdz 0,78 %.

Kurzemes statistiskā reģiona aptiekas atradās divās republikas pilsētās (Liepāja un Ventspils) un 6 novados (Brocēnu novads, Grobiņas novads, Kuldīgas novads, Rojas novads, Saldus novads, Talsu novads). Aptiekas pārstāvēja septiņas dažādas SIA un vienu AS. Deviņās aptiekās ekstemporālo zāļu procentuālā daļa no kopējās realizācijas bija mazāka par 0,01 %. Līdzīgi kā Vidzemes statistiskajā reģionā tikai viena aptieka pārvarēja 1 % barjeru, tajā realizācija veidoja 1,57 %. Pārējās aptiekās tā bija intervālā no 0,01 % līdz 0,82 %.

Zemgales statistiskā reģiona aptiekas atradās divās republikas pilsētās (Jelgava un Jēkabpils) un deviņos novados (Aizkraukles novads, Aknīstes novads, Auces novads, Bauskas novads, Dobeles novads, Neretas novads, Ozolnieku novads, Skrīveru novads, Viesītes novads). Aptiekas pārstāvēja 11 dažādas SIA un vienu AS. Neviena aptieka nepārvarēja pat 0,5 % barjeru. Četrās aptiekās ekstemporālo zāļu procentuālā daļa no kopējās realizācijas bija mazāka par 0,01 %. Pārējās aptiekās tā bija intervālā no 0,01 % līdz 0,48 %.

Latgales statistiskā reģiona aptiekas atradās divās republikas pilsētās (Daugavpils un Rēzekne) un 9 novados (Balvu novads, Dagdas novads, Daugavpils novads, Ilūkstes novads, Krāslavas novads, Līvānu novads, Ludzas novads, Preiļu novads, Rēzeknes novads). Aptiekas pārstāvēja 10 dažādas SIA, vienu AS un vienu individuālo komersantu (IK). Deviņās aptiekās ekstemporālo zāļu procentuālā daļa no kopējās realizācijas bija mazāka par 0,01 %. Divas Daugavpils aptiekas pārvarēja 1 % barjeru, tajās realizācija veidoja 1,09 % un 1,08 %. Pārējās aptiekās tā bija intervālā no 0,01 % līdz 0,65 %.

Dati parāda, ka, izņemot Rīgu, galvenā ekstemporālo zāļu realizācija norisinājās divās republikas pilsētās (Liepāja, Daugavpils) un vienā novadā (Cēsu novads), tomēr salīdzinoši daudz mazākā mērā nekā Rīgā (3.2. attēls). Pārējās republikas pilsētās un novados ieņēmumi par aptiekā izgatavoto zāļu realizāciju bija mazāki par 1 % no kopējā ekstemporālo zāļu realizācijas daudzuma.



3.2. attēls. **Republikas pilsētas un novadi, kur ekstemporālo zāļu realizācija 2017. gadā bijusi visaugstākā (%)**

3.3. Latvijas aptiekās 2017. gada laikā izgatavotās ekstemporālās receptes

Tika savākti dati no 17 Latvijas aptiekām. 2017. gada laikā šajās aptiekās pēc ārstniecības personu izrakstītām receptēm tika izgatavotas 6227 ekstemporālās receptes.

3.3.1. Ekstemporālās receptes izrakstījušās ārstniecības personas

Ekstemporālās receptes izrakstīja 31 specialitātes ārsti, kā arī zobārsti, ārsta palīgi. Visvairāk ekstemporālo recepšu aptiekas saņēma no trim specialitāšu ārstiem – dermatovenerologiem, ģimenes ārstiem un otolaringologiem. Šos datus var uzskatīt par Latvijai raksturīgiem, jo rezultāti pēc sešu aptieku recepšu analīzes saskan ar pašreizējiem datiem.[104] Apskatītajā periodā pēc dermatovenerologu, ģimenes ārstu un otolaringologu izrakstītajām receptēm izgatavoja 5162 ekstemporālās zāles (3.1. tabula).

3.1. tabula

Ekstemporālās receptes izrakstījušo ārstniecības personu sadalījums profesijās un specialitātēs*

Ārstniecības personu profesijas un specialitātes	Ekstemporālo recepšu skaits, n (%)
Ārsta profesijas pamatspecialitātes	
Anesteziologs, reanimatologs	1 (0,02)
Arodveselības un arodslimību ārsts	79 (1,27)
Bērnu ķirurgs	6 (0,10)
Bērnu neirologs	33 (0,53)
Dermatologs, venerologs	2521 (40,48)
Endokrinologs	5 (0,08)
Fizikālās un rehabilitācijas medicīnas ārsts	11 (0,18)
Gastroenterologs	4 (0,06)
Ginekologs, dzemdību speciālists	60 (0,96)
Ģimenes (vispārējās prakses) ārsts	2063 (33,13)
Infektologs	1 (0,02)
Internists	19 (0,31)
Kardiologs	12 (0,19)
Ķirurgs	203 (3,26)
Mutes, sejas un žokļu ķirurgs	2 (0,03)
Narkologs	2 (0,03)
Neatliekamās medicīnas ārsts	2 (0,03)
Nefrologs	6 (0,09)
Neirologs	34 (0,55)
Oftalmologs	132 (2,12)
Otolaringologs	578 (9,28)
Pediatrs	163 (2,62)
Pneimonologs	6 (0,10)
Psihiatrs	20 (0,32)
Radiologs	2 (0,03)
Reimatologs	8 (0,13)
Sporta ārsts	24 (0,39)
Traumatologs, ortopēds	5 (0,08)
Ārsta profesijas papildspecialitātes	
Alergologs	20 (0,32)
Homeopāts	1 (0,01)
Kosmetologs	24 (0,39)
Ārsta palīgs (feldšeris)	73 (1,17)
Zobārsts	107 (1,72)

* Atbilstīgi MK noteikumos Nr. 317 "Ārstniecības personu un ārstniecības atbalsta personu reģistra izveides, papildināšanas un uzturēšanas kārtība" iekļautajam klasifikatoram.

3.3.2. Ārstniecības personu izrakstītās zāļu formas un aktīvo vielu skaits katrā zāļu formā

Tā kā dermatovenerologi, ģimenes ārsti un otolaringologi veidoja 82,89 % no visām ārstniecības personām, kas izrakstīja ekstemporālās receptes, tad tieši šo speciālistu receptes tika analizētas padziļināti, apskatot izrakstītās zāļu formas un aktīvo vielu skaitu katrā zāļu formā.

Dermatovenerologu izrakstītās zāļu formas un aktīvo vielu skaits katrā zāļu formā

Dermatovenerologi galvenokārt izrakstīja mīkstās zāļu formas, suspensijas un šķīdumus ārīgai lietošanai. Šīs zāļu formas veidoja 92,58 % no dermatovenerologu izrakstītajām ekstemporālajām receptēm (3.2. tabula). Pulveri, šķīdumi iekšķīgai lietošanai un deguna pilieni tika izrakstīti daudz retāk – šīs zāļu formas bija tikai 7,42 %.

3.2. tabula

Dermatovenerologu izrakstītās zāļu formas

Zāļu forma	Ekstemporālo recepšu skaits, n (%)
Deguna pilieni	1 (0,04)
Mīkstās zāļu formas	1032 (40,94)
Pulveri ārīgai lietošanai	96 (3,81)
Pulveri iekšķīgai lietošanai	1 (0,04)
Supozitoriji	0 (0,00)
Suspensijas	820 (32,52)
Šķīdumi ārīgai lietošanai	482 (19,12)
Šķīdumi iekšķīgai lietošanai	89 (3,53)
Kopā	**2521 (100,00)**

Divas un vairāk aktīvo vielu bija vairāk nekā pusē dermatovenerologu izrakstīto mīksto zāļu formu (77,71 %), suspensiju (98,54 %), šķīdumu ārīgai lietošanai (51,24 %) un pulveru ārīgai lietošanai (97,92 %) (1. pielikums). Mīkstajās zāļu formās visbiežāk bija divas aktīvās vielas (32,56 %), suspensijās – četras aktīvās vielas (46,34 %), šķīdumos ārīgai lietošanai – viena aktīvā viela (45,85 %), pulveros ārīgai lietošanai – divas aktīvās vielas (94,80 %). Savukārt šķīdumi iekšķīgai lietošanai visbiežāk saturēja vienu aktīvo vielu (62,92 %). Pulveris iekšķīgai lietošanai un deguna pilieni tika izrakstīti tikai vienu reizi, tāpēc netika analizēti šajā promocijas darbā.

No iepriekš minētā redzams, ka biežāk izrakstītais aktīvo vielu skaits atšķirās atkarībā no zāļu formas. Vairākās analizētajās receptēs ārsti bija izrakstījuši tikai pamatmasu bez aktīvajām vielām, piemēram, ziedi, kas sastāv no augu eļļas, attīrīta ūdens un lanolīna.

Ģimenes ārstu izrakstītās zāļu formas un aktīvo vielu skaits katrā zāļu formā

Ģimenes ārsti visbiežāk izrakstīja deguna pilienus, šķīdumus ārīgai lietošanai un mīkstās zāļu formas (3.3. tabula).

3.3. tabula

Ģimenes ārstu izrakstītās zāļu formas

Zāļu forma	Ekstemporālo recepšu skaits, n (%)
Deguna pilieni	517 (25,06)
Mīkstās zāļu formas	365 (17,69)
Pulveri ārīgai lietošanai	48 (2,33)
Pulveri iekšķīgai lietošanai	96 (4,65)
Supozitoriji	36 (1,75)
Suspensijas	222 (10,76)
Šķīdumi ārīgai lietošanai	713 (34,56)
Šķīdumi iekšķīgai lietošanai	66 (3,20)
Kopā	**2063 (100,00)**

Visbiežāk izrakstītās trīs zāļu formas veidoja 77,31 % no šīs specialitātes ārstu izrakstītajām ekstemporālajām receptēm. Suspensijas, pulverus, šķīdumus iekšķīgai lietošanai un supozitorijus izrakstīja retāk.

Divas un vairāk aktīvo vielu bija vairāk nekā pusē ģimenes ārstu izrakstīto deguna pilienu (64,02 %), mīksto zāļu formu (76,99 %), suspensiju (97,30 %), šķīdumu iekšķīgai lietošanai (68,18 %) un supozitoriju (94,44 %) (2. pielikums). Deguna pilienos visbiežāk bija trīs aktīvās vielas (36,75 %), mīkstajās zāļu formās – divas aktīvās vielas (21,37 %), suspensijās – četras aktīvās vielas (41,89 %), šķīdumos iekšķīgai lietošanai – divas aktīvās vielas (31,82 %), supozitorijos – septiņas aktīvās vielas (83,33 %). Savukārt lielākā daļa šķīdumu ārīgai lietošanai (91,87 %), pulveru ārīgai lietošanai (72,92 %) un pulveru iekšķīgai lietošanai (83,33 %) saturēja vienu aktīvo vielu vai pamatu bez aktīvajām vielām. Šķīdumos ārīgai lietošanai visbiezāk nebija aktīvo vielu (71,95 %). Pulveros ārīgai lietošanai (70,84 %) un pulveros iekšķīgai lietošanai (83,33 %) visbiežāk bija viena aktīva viela.

Līdzīgi dermatovenerologu izrakstītajām receptēm arī ģimenes ārstu biežāk izrakstītais aktīvo vielu skaits atšķīrās atkarībā no zāļu formas. Vairāk nekā 500 receptēs nebija izrakstītas aktīvās vielas, piemēram, bieži receptēs tika izrakstīti tikai dažādas koncentrācijas etilspirta šķīdumi.

Otolaringologu izrakstītās zāļu formas un aktīvo vielu skaits katrā zāļu formā

Pēc otolaringologu izrakstītajām receptēm aptiekās pārsvarā izgatavoja deguna pilienus un mīkstās zāļu formas (3.4. tabula).

3.4. tabula

Otolaringologu izrakstītās zāļu formas

Zāļu forma	Ekstemporālo recepšu skaits, n (%)
Deguna pilieni	301 (52,08)
Mīkstās zāļu formas	220 (38,06)
Pulveri ārīgai lietošanai	5 (0,87)
Pulveri iekšķīgai lietošanai	0 (0,00)
Supozitoriji	0 (0,00)
Suspensijas	17 (2,94)
Šķīdumi ārīgai lietošanai	34 (5,88)
Šķīdumi iekšķīgai lietošanai	1 (0,17)
Kopā	**578 (100,00)**

Deguna pilieni un mīkstās zāļu formas bija 90,14 % no otolaringologu izrakstītajām ekstemporālajām receptēm. Šķīdumi ārīgai un iekšķīgai lietošanai, suspensijas un pulveri ārīgai lietošanai tika izrakstīti maz.

Divas un vairāk aktīvo vielu bija lielākajā daļā otolaringologu izrakstīto deguna pilienu (81,73 %), mīksto zāļu formu (99,55 %), suspensiju (100,00 %) un pulveru ārīgai lietošanai (80,00%) (3. pielikums). Deguna pilienos visbiežāk bija trīs aktīvās vielas (39,54 %), mīkstajās zāļu formās – sešas aktīvās vielas (79,09 %), suspensijās – trīs aktīvās vielas (88,24 %), pulveros ārīgai lietošanai – četras aktīvās vielas (80,00 %). Savukārt šķīdumi ārīgai lietošanai visbiežāk saturēja vienu aktīvo vielu (67,65 %). Šķīdums iekšķīgai lietošanai tika izrakstīts tikai vienu reizi, tāpēc netika analizēts šajā pētījumā.

Arī šo speciālistu izrakstītajās receptēs biežāk izrakstītais aktīvo vielu skaits atšķīrās atkarībā no zāļu formas. Atšķirībā no dermatovenerologiem un ģimenes ārstiem otolaringologi neizrakstīja receptes bez aktīvām vielām.

3.4. Latvijas dermatovenerologu izrakstītās aktīvās vielas, aktīvo vielu kombinācijas, palīgvielas un to salīdzinājums ar Vācijas, ASV un Austrālijas receptūru

Katrai no Latvijas dermatovenerologu izrakstītajām zāļu formām tika identificētas aktīvās vielas, aktīvo vielu kombinācijas un palīgvielas. Identificētās aktīvās vielas, aktīvo vielu kombinācijas un palīgvielas tika meklētas Vācijas, ASV un Austrālijas receptūrā atbilstoši zāļu formai.

3.4.1. Mīkstās zāļu formas

Aktīvās vielas mīkstajās zāļu formās

Mīksto zāļu formu gatavošanā tika izmantotas 25 aktīvo vielu substances un 37 rūpnieciski ražotie medikamenti. 3.5. tabulā iekļautas tās aktīvās vielas, kuras tika izrakstītas 10 un vairāk receptēs. Ekstemporālo mīksto zāļu formu gatavošanā plaši tika izrakstītas rūpnieciski ražotās gatavās zāļu formas – ziedes un krēmi, kas nav iekļauti 3.5. tabulā, bet detalizēti apskatīti 3.6. tabulā.

3.5. tabula

Mīksto zāļu formu gatavošanā izmantotās aktīvās vielas

Nr.	Aktīvā viela	Ekstemporālo recepšu skaits, n (%)
1.	Salicilskābe	621 (60,17)
2.	Sērs ārīgai lietošanai	448 (43,41)
3.	Prednizolons (tabletes)	159 (15,41)
4.	Cinka oksīds	147 (14,24)
5.	Metronidazols (tabletes)	140 (13,57)
	Metronidazols (aktīvas vielas substance)	1 (0,1)
6.	Deksametazons (tabletes)	74 (7,17)
	Deksametazona nātrija fosfāts (šķīdums injekcijām)	1 (0,1)
7.	Bērzu darva	73 (7,07)
8.	Borskābe	65 (6,30)
9.	Dzīvsudraba oksīds	60 (5,81)
10.	Ampicilīna trihidrāts (no kapsulām)	55 (5,33)
11.	Difenhidramīna hidrohlorīds	52 (5,04)
12.	Ihtiols	52 (5,04)
13.	Benzokaīns	47 (4,55)
14.	Bismuta bāziskais gallāts	42 (4,07)
15.	Rezorcīns	35 (3,39)
16.	Pienskābe	34 (3,29)
17.	Terpentīneļļa	30 (2,91)
18.	Prokaīna hidrohlorīds	27 (2,62)
19.	Eritromicīns (tabletes)	21 (2,03)
20.	Mentols	18 (1,74)
21.	Hloramfenikols	10 (0,97)

3.6. tabula

Mīksto zāļu formu gatavošanā izmantotie rūpnieciski ražotie krēmi un ziedes, to klasifikācija atbilstoši farmakoterapeitiskai grupai

Rūpnieciski ražotā medikamenta ATĶ kods, aktīva(s) viela(s), zāļu forma	Ekstemporālo recepšu skaits, n (%)
Imidazola un triazola atvasinājumi (D01AC)	
Klotrimazola krēms	43 (4,17)
Izokonazola nitrāta krēms	2 (0,19)
Fentikonazola nitrāta krēms	1 (0,1)

3.6. tabulas turpinājums

Rūpnieciski ražotā medikamenta ATĶ kods, aktīva(s) viela(s), zāļu forma	Ekstemporālo recepšu skaits, n (%)
Imidazoli / triazoli kombinācijās ar kortikosteroīdiem (D01AC20)	
Izokonazola nitrāta un diflukortolona valerāta krēms	79 (7,66)
Ādu mīkstinošie un aizsargājošie līdzekļi – karbamīdu saturošie preparāti (D02AE)	
Urīnvielas krēms	1 (0,1)
Līdzekļi brūču un čūlu ārstēšanai (D03)	
Dekspantenola krēms	14 (1,36)
Dekspantenola ziede	1 (0,1)
Teļa asiņu bezproteīnu dializāta ziede	1 (0,1)
Kortikosteroīdi, monopreparāti (D07A)	
Fluocinolona acetonīda ziede	38 (3,68)
Betametazona valerāta ziede	30 (2,91)
Mometazona furoāta krēms	29 (2,81)
Mometazona furoāta ziede	7 (0,68)
Klobetazola propionāta krēms	3 (0,29)
Flutikazona propionāta krēms	3 (0,29)
Hidrokortizona acetāta ziede	3 (0,29)
Klobetazola propionāta ziede	1 (0,1)
Flutikazona propionāta ziede	1 (0,1)
Triamcinolona acetonīda ziede	1 (0,1)
Kortikosteroīdu kombinācijas ar antiseptiskiem līdzekļiem (D07B)	
Flumetazona pivalāta un kliohinola ziede	1 (0,1)
Kortikosteroīdu kombinācijas ar antibiotikām (D07C)	
Fuzidīnskābes un betametazona valerāta krēms	14 (1,36)
Vietēji lietojamie pretpiņņu līdzekļi (D10A)	
Adapalēna krēms	1 (0,1)
Citi dermatoloģiskie līdzekļi (D11A)	
Hidrohinona ziede	1 (0,1)

Dermatovenerologi visbiežāk izmantoja krēmus un ziedes, kas saturēja kortikosteroīdus, antimikotiskos līdzekļus (imidazola un triazola atvasinājumus) un to kombinācijas.

Mīksto zāļu formu gatavošanā biežāk izmantoto aktīvo vielu raksturojums, to biežākās kombinācijas un salīdzinājums ar Vācijas, ASV un Austrālijas receptūru

Kā redzams 3.5. tabulā, vispopulārākā aktīvā viela bija salicilskābe. Atkarībā no koncentrācijas salicilskābei piemīt izteikta keratolītiska darbība, kā arī pretiekaisuma, pretsēnīšu un antibakteriāla darbība. Salicilskābe *DAC*/*NRF* ir pieminēta vairāku ziežu, krēmu un pastu sastāvā. Šajos priekšrakstos salicilskābe tiek izmantota kā vienīgā aktīvā viela vai kombinācijā ar ditranolu vai akmeņogļu darvas šķīdumu 96 % etilspirtā (*v*/*v*) un polisorbātā 80.[23] Savukārt *USP Compounding Compendium* ir aprakstīta salicilskābes–cinka oksīda pastas izgatavošana.[24] Salicilskābe *APF* ir pieminēta krēma, kā arī vairāku ziežu un pastu

sastāvā. Vairākas aktīvo vielu kombinācijas ir līdzīgas *DAC/NRF* un *USP Compounding Compendium* iekļautajām kombinācijām. *APF* tāpat kā *DAC/NRF* ir iekļauts ziedes priekšraksts, kur salicilskābe tiek izmantota kā vienīgā aktīvā viela, kā arī priekšraksti, kur salicilskābe tiek kombinēta ar akmeņogļu darvas šķīdumu 90 % etilspirtā (*v/v*) un polisorbātā 80 vai ditranolu. *APF* tāpat kā *USP Compounding Compendium* ir aprakstīta salicilskābes–cinka oksīda pastas izgatavošana. *APF* priekšrakstos ir aprakstītas vēl trīs atsevišķas salicilskābes kombinācijas – ar sēru, benzoskābi un trihloretiķskābi.[25]

Latvijā kā vienīgā aktīvā viela salicilskābe bija izrakstīta 72 receptēs. Salicilskābes–cinka oksīda pasta bija sastopama 56 no analizētajām Latvijas receptēm, bet salicilskābes kombinācija ar sēru – 424 receptēs. Latvijas dermatovenerologu izrakstītajās un aptiekās izgatavotajās receptēs salicilskābi visbiežāk kombinēja ar sēru (424 receptes), izokonazola nitrāta un diflukortolona valerāta krēmu (72 receptes), prednizolona tabletēm (66 receptes), bērzu darvu (60 receptes). Šādas kombinācijas nav atrodamas ne *DAC/NRF*, ne *USP Compounding Compendium*.[23,24] *APF* ir atrodama salicilskābes kombinācija ar sēru,[25] kas bija arī visbiežākā salicilskābes kombinācija Latvijā.

Otra visvairāk izrakstītā aktīvā viela bija sērs. Sēram piemīt antiparazitāra, keratolītiska un antiseptiska darbība.[56] *DAC/NRF* nav sēru saturošu priekšrakstu. 1996. gadā ziede, kas to saturēja, tika izslēgta no *DAC/NRF* negatīva sēra lietošanas ieguvumu un risku novērtējuma dēļ.[23] Sēra izrakstīšana dermatoloģiskajās receptēs ir pieļaujama, izvērtējot riskus un ieguvumus, un receptes ar sēru ir atrodamas Vācijas dermatoloģiskajā receptūrā,[56,57] kā arī *DAC/NRF* uzturētajā ekstemporālo zāļu priekšrakstu datubāzē.[27] *USP Compounding Compendium* ir iekļauta sēra ziede, kur sērs ir vienīgā aktīvā viela.[24] Savukārt *APF* ir aprakstīta salicilskābi un sēru saturoša krēma izgatavošana.[25] Latvijā kā vienīgā aktīvā viela sērs bija izrakstīts tikai trijās receptēs. Pārējās analizētajās Latvijas dermatovenerologu receptēs sēru visbiežāk kombinēja ar tām pašām aktīvajām vielām, ar kurām kombinēja salicilskābi. Sērs kopā ar salicilskābi tika izrakstīts 424 receptēs, ar izokonazola nitrāta un diflukortolona valerāta krēmu – 73 receptēs, ar prednizolona tabletēm – 50 receptēs, ar bērzu darvu – 47 receptēs, ar cinka oksīdu – 43 receptēs.

Prednizolonam piemīt pretiekaisuma un pretniezes darbība.[56] *DAC/NRF* ir iekļauti krēmi, kas satur prednizolona prozāles prednikarbātu un prednizolona acetātu. Šajos priekšrakstos prednizolona acetāts tiek izmantots kā vienīgā aktīvā viela, bet prednikarbāts tiek izmantots gan viens pats, gan kombinācijā ar oktenidīna hidrohlorīdu.[23] Savukārt prednizolona krēma recepte ir atrodama Vācijas dermatoloģiskajā receptūrā kā lētākā alternatīva rūpnieciski ražotiem prednizolona krēmiem.[55] *USP Compounding Compendium* un *APF* nav prednizolonu saturošu mīksto zāļu formu.[24,25] Atšķirībā no Vācijas analizētajās Latvijas receptēs mīksto zāļu

formu gatavošanai izmantoja prednizolona tabletes, nevis tīro substanci. Latvijā kā vienīgā aktīvā viela prednizolons bija izrakstīts astoņās receptēs. Latvijas aptieku analizētajās receptēs prednizolonu visbiežāk kombinēja ar šādām aktīvajām vielām: salicilskābe (66 receptes), ampicilīna trihidrāts no kapsulām (55 receptes), sērs (50 receptes), cinka oksīds (41 recepte), borskābe (39 receptes). *DAC/NRF* – vienīgajā no apskatītajiem avotiem, kuros prednizolons bija iekļauts, nebija atrodama neviena no šādām kombinācijām.[23]

Cinka oksīdam piemīt sausinoša, viegla pretiekaisuma, kā arī savelkoša darbība.[56] Cinka oksīds *DAC/NRF* ir pieminēts vairāku pastu, kā arī krēma sastāvā. Šajos priekšrakstos cinka oksīds tiek izmantots kā vienīgā aktīvā viela vai kombinācijā ar šādām aktīvajām vielām: ditranolu, ihtiolu, bismuta bāzisko gallātu.[23] *USP Compounding Compendium* ir iekļautas cinka oksīdu saturošas ziedes un pastas, kur cinka oksīds ir vienīgā aktīvā viela vai kombinācijās: cinka oksīds–salicilskābe; cinka oksīds–akmeņogļu darva; cinka oksīds–rezorcīns–bismuta bāziskais nitrāts–kadiķa darva.[24] Cinka oksīds *APF* ir pieminēts vairāku krēmu, ziežu un pastu sastāvā. *APF* priekšrakstos cinka oksīds tiek izmantots kā vienīgā aktīvā viela vai kombinācijās. Vairākas aktīvo vielu kombinācijas ir līdzīgas *DAC/NRF* un *USP Compounding Compendium* iekļautajām kombinācijām. *APF* tāpat kā *DAC/NRF* ir iekļauti priekšraksti, kur cinka oksīds tiek kombinēts ar ditranolu vai ihtiolu. *APF* tāpat kā *USP Compounding Compendium* ir atrodamas mīkstās zāļu formas, kur cinka oksīds ir kombinācijā ar salicilskābi vai akmeņogļu darvu. *APF* priekšrakstos ir aprakstītas arī cinka oksīda kombinācijas ar citām vielām – alumīnija acetāta šķīdumu, kalamīnu.[25]

Latvijā kā vienīgā aktīvā viela cinka oksīds bija izrakstīts divās receptēs. Latvijas aptieku analizētajās receptēs cinka oksīdu visbiežāk kombinēja ar šādām aktīvajām vielām: salicilskābe (56 receptes), ihtiols (47 receptes), sērs (43 receptes), prednizolona tabletes (41 recepte), bērzu darva (32 receptes), rezorcīns (32 receptes), bismuta bāziskais gallāts (30 receptes). No šīm kombinācijām ne *DAC/NRF*, ne *USP Compounding Compendium*, ne *APF* nav atrodamas cinka oksīda kombinācijas ar sēru, prednizolonu un bērzu darvu.[23,24,25]

Metronidazolam piemīt antibakteriālas, antiparazitāras un pretiekaisuma īpašības.[56] *DAC/NRF* ir atrodami krēmi un gels, kas satur metronidazolu kā vienīgo aktīvo vielu un kombinācijā ar eritromicīnu.[23] Šāda kombinācija bija atrodama arī Latvijas analizētajās receptēs. Kā vienīgā aktīvā viela metronidazols bija izrakstīts 65 analizētajās Latvijas receptēs. *USP Compounding Compendium* un *APF* nav iekļautas mīkstās zāļu formas ar metronidazolu.[24,25] Analizētajās Latvijas receptēs mīksto zāļu formu gatavošanai pārsvarā izmantoja metronidazola tabletes, nevis substanci. Latvijas dermatovenerologi metronidazolu visbiežāk kombinēja ar šādām aktīvajām vielām: sērs (31 recepte), salicilskābe (27 receptes), klotrimazola krēms (20 receptes), izokonazola nitrāta un diflukortolona valerāta krēms

(13 receptes), eritromicīna tabletes (13 receptes). Kā jau minēts, no šīm kombinācijām tikai metronidazola kombinācija ar eritromicīnu ir atrodama *DAC/NRF*.[23]

Pirmās klases steroīdam deksametazonam piemīt pretiekaisuma un pretniezes darbība.[56] *DAC/NRF* ir aprakstīta tikai deksametazona 1 % un 10 % triturāciju izgatavošana, bet deksametazonu saturošie priekšraksti nav iekļauti šajā formulārā.[23] Deksametazonu saturošas ziedes, krēmi un hidrogeli ir atrodami Vācijas dermatoloģiskajā receptūrā,[56,57] kā arī *DAC/NRF* uzturētajā ekstemporālo zāļu priekšrakstu datubāzē.[27] *USP Compounding Compendium* un *APF* nav iekļautas mīkstās zāļu formas ar deksametazonu.[24,25] Analizētajās Latvijas aptieku receptēs mīksto zāļu formu gatavošanai izmantoja deksametazona tabletes, nevis substanci. Kā vienīgā aktīvā viela deksametazons bija izrakstīts sešās receptēs. Analizētajās Latvijas aptieku receptēs deksametazonu visbiežāk kombinēja ar šādām aktīvajām vielām: salicilskābe (43 receptes), fluocinolona acetonīda ziede (22 receptes), benzokaīns (21 recepte), bērzu darva (21 recepte), sērs (17 receptes).

Nevienā no ārvalstu avotiem bērzu darva nav iekļauta.[23,24,25,55,56,57] *DAC/NRF* ir iekļauta akmeņogļu darva, kas tiek izmantota ziežu un krēmu izgatavošanā. Saskaņā ar *DAC/NRF* sniegto informāciju akmeņogļu darvai piemīt pretiekaisuma, antiproliferatīva, antiseptiska un pretniezes darbība. *DAC/NRF* formulārā akmeņogļu darva netiek kombinēta ar citām aktīvām vielām, bet tiek izmantota kā vienīgā aktīvā viela.[23] *USP Compounding Compendium* arī tiek izmantota akmeņogļu darva, attiecīgajā ziedē tā ir kombinācijā ar cinka oksīdu.[24] *APF* tāpat kā *DAC/NRF* un *USP Compounding Compendium* ir iekļauta akmeņogļu darva, tā tiek izmantota ziežu, kā arī krēma un pastas izgatavošanā. Šajos priekšrakstos akmeņogļu darva tiek kombinēta ar cinka oksīdu vai salicilskābi.[25] Analizētajās Latvijas aptieku receptēs ir izrakstīta bērzu darva, kurai piemīt dezinficējoša un vietēji kairinoša darbība.[105] Latvijas aptieku analizētajās receptēs bērzu darvu visbiežāk kombinēja ar šādām aktīvajām vielām: salicilskābe (60 receptes), sērs (47 receptes), cinka oksīds (32 receptes), terpentīneļļa (30 receptes), deksametazona tabletes (21 recepte). Kā vienīgā aktīva viela bērzu darva bija izrakstīta tikai trijās receptēs.

Vācijā borskābes un tās sāļu izmantošana mīksto zāļu formu izgatavošanai ir aizliegta zemās efektivitātes un resorbtīvas saindēšanās riska dēļ. Borskābi drīkst izmantot tikai homeopātisko preparātu izgatavošanā, kā arī acu pilienu pagatavošanā, kur to izmanto kā buferi nepieciešamā pH nodrošināšanai.[23] *USP Compounding Compendium* un *APF* arī nav atrodamas mīkstās zāļu formas ar borskābi.[24,25] Latvijas dermatologi borskābi joprojām izraksta, visticamāk, kā dezinficējošu līdzekli. Analizētajās receptēs biežākās kombinācijas bija ar prednizolona tabletēm (39 receptes), ampicilīna trihidrātu no kapsulām (36 receptes), cinka oksīdu (13 receptes).

1999. gadā dzīvsudraba oksīds tika izņemts no *DAC/NRF*.[23] Tas nav iekļauts arī *USP Compounding Compendium* un *APF*.[24,25] Latvijā dzīvsudraba oksīds joprojām tiek izrakstīts kā antiseptisks līdzeklis un kā vienīgā aktīvā viela (38 receptes), bet sastopams arī kombinācijās. Biežākās kombinācijas bija ar šādām aktīvajām vielām: salicilskābe (16 receptes) un prednizolona tabletes (9 receptes).

Ampicilīns ir plaša spektra penicilīnu grupas antibakteriāls līdzeklis.[106] Priekšraksti ar ampicilīnu nav iekļauti ne *DAC/NRF* un tās uzturētajā datubāzē, ne *USP Compounding Compendium*, ne *APF*.[23,24,25,27] Vācijas literatūrā par dermatoloģijā lietojamo receptūru ir teikts, ka, nozīmējot antibakteriālos līdzekļus lokāli, jāņem vērā sensibilizācijas risks. Sensibilizācijas ātrums, lietojot šos līdzekļus uz ādas, ir daudzkārt lielāks, nekā lietojot tos iekšķīgi. Šī iemesla dēļ penicilīna un penicilīna atvasinājumu lokāla lietošana ir kontrindicēta.[55] Latvijas receptūrā tika izmantots ampicilīna trihidrāts no kapsulām iekšķīgai lietošanai, nevis aktīvās vielas substance. Biežākās kombinācijas bija ar prednizolona tabletēm (55 receptes), borskābi (36 receptes), ihtiolu (17 receptes), cinka oksīdu (16 receptes). Ampicilīns netika izmantots kā vienīgā aktīvā viela mīkstajās zāļu formās.

Difenhidramīna hidrohlorīds ir H1 receptoru antagonists.[107] *DAC/NRF*, *USP Compounding Compendium* un *APF* nav priekšrakstu ar šo aktīvo vielu.[23,24,25] Vācijā lokāli lietojama difenhidramīna hidrohlorīda pretniezes un antihistamīna efekts tiek uzskatīts par diskutablu, un tā lietošana ir ierobežota arī iespējama sensibilizācijas riska dēļ.[53] Vienlaicīgi eksistē rūpnieciski ražotie medikamenti – geli ar difenhidramīna hidrohlorīdu.[108,109] ASV literatūrā ir pieminēti ekstemporāli izgatavojamie difenhidramīna hidrohlorīdu saturoši geli.[78] Latvijā difenhidramīna hidrohlorīds netika izmantots kā vienīgā aktīvā viela mīksto zāļu formu izgatavošanā, to visbiežāk kombinēja ar šādām aktīvajām vielām: sērs (34 receptes), salicilskābe (32 receptes), prokaīna hidrohlorīds (15 receptes), deksametazona tabletes (14 receptes).

Ihtiolam piemīt pretiekaisuma un antiseptiska darbība.[56] *DAC/NRF* ir iekļauts ihtiolu saturošs krēms un pasta. Krēma priekšrakstā ihtiols ir vienīgā aktīvā viela, savukārt pastas priekšrakstā ihtiols ir kombinācijā ar cinka oksīdu.[23] *USP Compounding Compendium* satur ihtiola ziedes priekšrakstu, tajā ihtiols ir vienīgā aktīvā viela.[24] *APF* ir iekļauts ihtiolu saturošs krēms, kur ihtiols ir kombinācijā ar cinka oksīdu.[25] Latvijas analizētajās receptēs ir atrodama gan ihtiola kombinācija ar cinka oksīdu, gan viena ziedes recepte, kur ihtiols ir vienīgā aktīvā viela. Latvijas aptieku analizētajās receptēs ihtiolu visbiežāk kombinēja ar šādām aktīvajām vielām: cinka oksīds (47 receptes), prednizolona tabletes (37 receptes), rezorcīns (32 receptes), ampicilīna trihidrāts no kapsulām (17 receptes), salicilskābe (12 receptes).

Benzokaīnam piemīt anestezējoša un analgētiska darbība.[56] *DAC/NRF*, *USP Compounding Compendium* un *APF* nav priekšrakstu ar benzokaīnu.[23,24,25] Vācijas dermatoloģiskajā literatūrā ir aprakstītas benzokaīna ziedes, krēmi un geli.[56,57] Latvijas aptieku analizētajās receptēs benzokaīnu visbiežāk kombinēja ar šādām aktīvajām vielām: deksametazona tabletes (21 recepte), salicilskābe (16 receptes), fluocinolona acetonīda ziede (12 receptes), prednizolona tabletes (10 receptes). Latvijā kā vienīgā aktīvā viela benzokaīns bija izrakstīts tikai vienā receptē.

Bismuta bāziskajam gallātam piemīt savelkošas un antiseptiskas īpašības.[56] Kā jau rakstīts iepriekš, *DAC/NRF* ir iekļauta pasta, kas satur bismuta bāziskā gallāta–cinka oksīda kombināciju.[23] Arī Latvijas analizētajās receptēs bismuta bāzisko gallātu visbiežāk kombinēja ar cinka oksīdu (30 receptes). *USP Compounding Compendium* un *APF* nav bismuta bāzisko gallātu saturošu mīksto zāļu formu.[24,25]

Rezorcīnam piemīt keratolītiska un antiseptiska darbība.[53] Visi priekšraksti ar rezorcīnu tika izņemti no *DAC/NRF* 1996. gadā.[23] Vācijā rezorcīna lietošana dermatoloģijā ir diskutabla. Tiek piedāvātas alternatīvas ar labvēlīgāku riska un ieguvuma attiecību. Piemēram, kā antiseptisku līdzekli var izmantot hlorheksidīna diglukonātu, bet keratolītiskajam efektam piedāvā lietot salicilskābi.[53] *APF* nav priekšrakstu ar rezorcīnu.[25] *USP Compounding Compendium* ir viens priekšraksts ar rezorcīnu lietošanai dermatoloģijā.[24] Latvijas aptieku analizētajās receptēs rezorcīnu visbiežāk izrakstīja šādā kombinācijā: rezorcīns–prednizolona tabletes–cinka oksīds–ihtiols (32 receptes); 12 no šīm receptēm sastāvā papildus bija arī ampicilīna trihidrāts no kapsulām.

Pienskābei ir antiseptiska, keratolītiska un kodīga darbība.[56] *DAC/NRF* pienskābe tiek minēta kā palīgviela pH stabilizēšanai krēmam ar urīnvielu.[23] Vācijas dermatoloģiskajā receptūrā ir atrodamas ziedes un krēmi, kur pienskābe ir aktīvā viela.[56,57] *USP Compounding Compendium* nav mīksto zāļu formu ar pienskābi,[24] bet ASV literatūrā ir atrodama ziede psoriāzes ārstēšanai ar pienskābi. Šajā ziedē pienskābe tiek kombinēta ar urīnvielu un triamcinolona acetonīdu.[78] *APF* nav mīksto zāļu formu ar pienskābi.[25] Latvijas aptieku analizētajās receptēs pienskābi visbiežāk kombinēja ar salicilskābi (32 receptes). 26 recepšu sastāvā bija tikai divas aktīvās vielas, bet piecās receptēs pie minētās kombinācijas bija izrakstīts vēl sērs un vienā receptē ihtiols. Kā vienīgā aktīvā viela pienskābe bija izrakstīta tikai vienā receptē.

Terpentīneļļai piemīt vietēji kairinoša, pretsāpju un antiseptiska darbība.[105] *DAC/NRF* nav atrodamas dermatoloģijā lietotas mīkstās zāļu formas ar terpentīneļļu.[23] *USP Compounding Compendium* un *APF* arī nav iekļautas terpentīneļļu saturošas mīkstās zāļu formas.[24,25] Latvijas aptieku analizētajās receptēs terpentīneļļu visbiežāk izrakstīja divās galvenajās

kombinācijās: terpentīneļļa–salicilskābe–bērzu darva–sērs–cinka oksīds (17 receptes) un terpentīneļļa–salicilskābe–bērzu darva–sērs–cinka oksīds–benzokaīns (12 receptes). Latvijā terpentīneļļu saturoša ziede tiek ražota arī rūpnieciski.[110]

Prokaīna hidrohlorīds ir anestēzijas un pretsāpju līdzeklis.[56] *DAC/NRF* nav priekšrakstu ar šo aktīvo vielu,[23] bet Vācijas dermatoloģiskajā receptūrā ir sastopamas ziedes, krēmi un hidrogeli ar to.[56] *USP Compounding Compendium* un *APF* nav prokaīna hidrohlorīda saturošas mīkstās zāļu formas.[24,25] Latvijas aptieku analizētajās receptēs prokaīna hidrohlorīdu visbiežāk kombinēja ar salicilskābi (27 receptes) un sēru (26 receptes).

Eritromicīnam ir bakteriostatiska, lielās devās – baktericīda darbība.[81] *DAC/NRF* ir krēmi un geli ar eritromicīnu, kur tas ir vienīgā aktīvā viela vai, kā rakstīts iepriekš, kombinācijā ar metronidazolu. *DAC/NRF* ir uzsvērts, ka zāļu formas, kas satur eritromicīnu, jāgatavo tikai pēc standartizētiem priekšrakstiem, jo eritromicīnam ir zema stabilitāte, kas ir atkarīga no vides pH.[23] *USP Compounding Compendium* un *APF* nav mīksto zāļu formu ar eritromicīnu.[24,25] Latvijas analizētajās receptēs mīksto zāļu formu gatavošanai izmantoja eritromicīna iekšķīgi lietojamas tabletes, nevis tīro substanci. Latvijas aptieku analizētajās receptēs eritromicīnu visbiežāk kombinēja ar metronidazolu (13 receptes). Kā vienīgā aktīvā viela eritromicīns bija izrakstīts četrās receptēs.

Mentolam piemīt hiperēmiska, antireimatiska, analgētiska un pretniezes darbība.[56] *DAC/NRF* ir atrodamas ziedes un krēms ar mentolu. Šajos priekšrakstos, kas gan pārsvarā netiek lietoti dermatoloģiskām indikācijām, mentols tiek izmantots kā vienīgā aktīvā viela vai kombinācijās: mentols–kampars–metilsalicilāts; mentols–kampars–terpentīneļļa–eikalipta eļļa–kalnu priežu eļļa.[23] *USP Compounding Compendium* nav mentolu saturošu mīksto zāļu formu,[24] bet ASV literatūrā ir aprakstīta testosterona–mentola eitektiskās ziedes izgatavošana, kā arī mentolu saturoša lūpu balzama izgatavošana.[21] *APF* izdevumā, kas bija spēkā līdz 2021. gada janvārim, bija iekļauts krēms ar mentolu. Šajā priekšrakstā mentols tika kombinēts ar metilsalicilātu un eikalipta ēterisko eļļu, bet attiecīgais sastāvs nav paredzēts lietošanai dermatoloģijā.[81] Pēdējā *APF* izdevumā nav mīksto zāļu formu ar mentolu, tomēr sadaļā par krēmiem ar hidrofobu pamatu tiek uzskaitītas aktīvās vielas, kuras ir iespējams iestrādāt attiecīgajos krēmos, mentols ir viena no tām.[25] Latvijas aptieku analizētajās receptēs biežākā aktīvo vielu kombinācija bija mentols–difenhidramīna hidrohlorīds–borskābe (6 receptes). Šai kombinācijai klāt tika pievienoti rūpnieciski ražotie krēmi vai ziedes ar kortikosteroīdiem vai kortikosteroīdiem kopā ar antibiotikām vai antimikotiskiem līdzekļiem.

Mīksto zāļu formu gatavošanā izmantotās palīgvielas un salīdzinājums ar Vācijas, ASV un Austrālijas receptūru

Analizētajās Latvijas dermatovenerologu izrakstītajās receptēs tika izmantotas 14 palīgvielas (3.7. tabula), bet recepšu sastāvā nonāca arī palīgvielas no izmantotajām rūpnieciski ražotajām gatavajām zāļu formām.

3.7. tabula

Mīksto zāļu formu gatavošanā izmantotās palīgvielas Latvijas receptūrā

Nr.	Palīgviela	Ekstemporālo recepšu skaits, n (%)
1.	Vazelīns	709 (68,70)
2.	Lanolīns	517 (50,10)
3.	Attīrītais ūdens	250 (24,22)
4.	Saulespuķu eļļa	220 (21,32)
5.	Kartupeļu ciete	105 (10,17)
6.	*Wolff Basis Creme* vai *Basiscreme DAC*	81 (7,85)
7.	Olīveļļa	69 (6,69)
8.	Vazelīneļļa	39 (3,78)
9.	Rīcineļļa	15 (1,45)
10.	Glicerīns	5 (0,48)
11.	Persiku eļļa	5 (0,48)
12.	*Essex Hydrogel*	4 (0,39)
13.	Etilspirts (96 %)	3 (0,29)
14.	Talks	3 (0,29)

Visbiežāk Latvijas receptēs tika izrakstītas šādas palīgvielas: vazelīns, lanolīns, attīrītais ūdens, saulespuķu eļļa, kartupeļu ciete, *Wolff Basis Creme* vai *Basiscreme DAC*, olīveļļa, vazelīneļļa.

DAC/NRF dermatoloģisko mīksto zāļu formu priekšrakstos ir atrodamas tādas Latvijā lietotas palīgvielas kā vazelīns, lanolīns, attīrītais ūdens, ciete, *Basiscreme DAC*, vazelīneļļa, glicerīns, etilspirts un talks. Savukārt saulespuķu eļļa, olīveļļa, persiku eļļa un rīcineļļa nav atrodamas *DAC/NRF* esošo mīksto zāļu formu sastāvā. Toties *DAC/NRF* ir iekļauta pasta, kur kā pamatmasu izmantoja vazelīnu kopā ar citu augu eļļu – linu eļļu. *Wolff Basis Creme* arī nav iekļauts *DAC/NRF*, bet Vācijā eksistē ražotāja izveidoti standartizēti priekšraksti ar šo krēmu.[23,27] *DAC/NRF* iekļautajos priekšrakstos līdztekus Latvijā tradicionālajiem pamatiem tiek izmantotas arī citas pamatmasas, piemēram, absorbcijas nodrošināšanai par pamatmasu tiek lietoti lanolīna spirti, kā hidrofilie pamati tiek lietoti makrogoli, bet kā emulsijveida pamati – *Nichtionische hydrophile Creme SR, Anionische hydrophile Creme SR*.[23]

USP Compounding Compendium tāpat kā *DAC/NRF* mīksto zāļu formu priekšrakstos ir atrodami vazelīns, lanolīns, attīrītais ūdens, ciete, vazelīneļļa, glicerīns. Saulespuķu eļļa, olīveļļa, persiku eļļa, rīcineļļa, *Wolff Basis Creme, Basiscreme DAC,* etilspirts un talks nav iekļauti *USP Compounding Compendium* esošo mīksto zāļu formu sastāvos. Līdzīgi kā Vācijā

USP Compounding Compendium ir iekļauti arī citi pamati, piemēram, kā hidrofobo pamatu lieto *White Ointment USP*, kā ūdeni nesaturošu pamatu absorbcijas nodrošināšanai – *Hydrophilic Petrolatum USP*, kā hidrofilos pamatus – *Hydrophilic Ointment USP, Polyethylene Glycol Ointment NF*.[24]

APF priekšrakstos tāpat kā *DAC/NRF* un *USP Compounding Compendium* ir atrodami vazelīns, lanolīns, attīrītais ūdens, ciete, vazelīneļļa un glicerīns. Saulespuķu eļļa, olīveļļa un persiku eļļa nav iekļautas *APF* esošo mīksto zāļu formu sastāvos, toties ir aprakstīti mīksto zāļu formu priekšraksti, kur tiek izmantotas citas augu eļļas – zemesriekstu eļļa un rīcineļļa. Rīcineļļa ir atrodama arī Latvijas aptieku receptēs. *Wolff Basis Creme, Basiscreme DAC,* etilspirts un talks nav iekļauti *APF* esošo mīksto zāļu formu sastāvos, bet to vietā ir piedāvāti citi pamati, kas veido krēma konsistenci. Kā piemēru var minēt emulsijveida krēmu, kas sastāv no vazelīna, vazelīneļļas, cetostearilspirta, nātrija laurilsulfāta, glicerīna, fenoksietanola un attīrīta ūdens.[25]

3.4.2. Suspensijas

Aktīvās vielas suspensijās

Suspensiju gatavošanā tika izmantotas 25 aktīvo vielu substances un 10 rūpnieciski ražotie medikamenti. 3.8. tabulā iekļautas tās aktīvās vielas, kuras tika izrakstītas 10 un vairāk receptēs.

3.8. tabula

Suspensiju gatavošanā izmantotās aktīvās vielas

Nr.	Aktīvā viela	Ekstemporālo recepšu skaits, n (%)
1.	Borskābe	674 (82,20)
2.	Salicilskābe	615 (75,00)
3.	Sērs ārīgai lietošanai	523 (63,78)
4.	Kampars	391 (47,68)
5.	Sulfatiazols	121 (14,76)
6.	Cinka oksīds	104 (12,68)
7.	Hloramfenikols	80 (9,76)
8.	Rezorcīns	67 (8,17)
9.	Mentols	55 (6,71)
10.	Sulfanilamīds	54 (6,59)
11.	Difenhidramīna hidrohlorīds	48 (5,85)
12.	Etiķskābe	33 (4,02)
13.	Kliņģerītes tinktūra	33 (4,02)
14.	Metronidazols (tabletes)	22 (2,68)
	Metronidazols (aktīvās vielas substance)	1 (0,12)
15.	Pienskābe	19 (2,32)
16.	Benzokaīns	16 (1,95)

3.8. tabulas turpinājums

Nr.	Aktīvā viela	Ekstemporālo recepšu skaits, n (%)
17.	Joda spirta šķīdums 5 %	14 (1,71)
18.	Dimetilsulfoksīds	13 (1,59)
19.	Terbinafīna hidrohlorīds (tabletes)	13 (1,59)

Suspensiju gatavošanā biežāk izmantoto aktīvo vielu raksturojums, to biežākās kombinācijas un salīdzinājums ar Vācijas, ASV un Austrālijas receptūru

Visbiežāk izrakstītā aktīvā viela bijusi borskābe. Kā jau rakstīts iepriekš, Vācijā borskābi un tās sāļus atļauts izmantot zāļu izgatavošanai tikai atsevišķos gadījumos, piemēram, nepieciešamā pH nodrošināšanai acu pilienos. Dermatoloģijā lietojamu suspensiju sastāvā borskābi izrakstīt aizliegts.[23] *USP Compounding Compendium* borskābe arī nav iekļauta suspensiju sastāvā, tā ir pieminēta tikai kā iespējamais stabilizators šādiem šķīdumiem ārīgai lietošanai: *Aluminum Subacetate Topical Solution* un *Aluminum Acetate Topical Solution*.[24] Līdzīgi Vācijai arī ASV ekstemporālajā literatūrā borskābe tiek pieminēta kā palīgviela vairāku acu pilienu sastāvā.[21,78] Austrālijā līdz nesenam laikam borskābe tika izmantota acu pilienu izgatavošanā,[81] bet pēdējā *APF* izdevumā, kas publicēts 2021. gada janvārī ir aprakstīta buferšķīduma, kura sastāvā ir borskābe, izgatavošana.[25] Savukārt Latvijā borskābi izraksta kā dezinficējošu līdzekli.[47,48] Latvijas aptieku analizētajās receptēs borskābi visbiežāk kombinēja ar šādām aktīvajām vielām: salicilskābe (561 recepte), sērs (459 receptes), kampars (385 receptes), sulfatiazols (119 receptes), hloramfenikols (74 receptes), rezorcīns (64 receptes).

Salicilskābes īpašības, kuru dēļ tā tiek lietota dermatoloģijā, ir aprakstītas iepriekš. *DAC/NRF*, *USP Compounding Compendium* un *APF* nav suspensiju ar šo aktīvo vielu.[23,24,25] Latvijā kā vienīgā aktīvā viela salicilskābe bija izrakstīta tikai divās no analizētajām receptēm. Šajās receptēs tās šķīdības robeža olīveļļā tika pārsniegta, tāpēc tika izgatavotas suspensijas, nevis šķīdumi. Latvijas dermatovenerologu izrakstītajās suspensiju receptēs salicilskābes visbiežākās kombinācijas bija identiskas iepriekš aprakstītām borskābes kombinācijām: borskābe (561 recepte), sērs (450 receptes), kampars (356 receptes), sulfatiazols (111 receptes), rezorcīns (62 receptes), hloramfenikols (48 receptes).

Trešā dermatovenerologu biežāk izrakstītā aktīvā viela suspensijās bija sērs. Kā jau rakstīts iepriekš, *DAC/NRF* nav sēru saturošu priekšrakstu.[23] Bet Vācijas dermatoloģiskajā receptūrā ir atrodamas suspensijas ar sēru. Piemēram, suspensija lietošanai uz ādas, kur sēru kombinē ar cinka oksīdu.[27] Latvijā šāda kombinācija sastopama 21 no analizētajām receptēm. No šīm receptēm divas receptes saturēja tikai minētās divas aktīvās vielas, bet pārējās 19 receptēs sēra un cinka oksīda kombinācijai bija pievienotas vēl 1–4 aktīvās vielas.

USP Compoundig Compendium un *APF* līdzīgi *DAC/NRF* nav sēru saturošu suspensiju priekšrakstu,[24,25] bet ASV ekstemporālajā literatūrā ir atrodama sēru saturoša suspensija lietošanai uz ādas.[78] Analizētajās Latvijas aptieku receptēs sēru visbiežāk kombinēja ar šādām aktīvajām vielām: borskābe (459 receptes), salicilskābe (450 receptes), kampars (355 receptes), sulfanilamīds (52 receptes), hloramfenikols (48 receptes).

Nākamā biežāk izrakstītā aktīvā viela bija kampars. Kamparam piemīt antiseptiska un pretniezes darbība.[56] *DAC/NRF* nav kamparu saturošas šķidrās zāļu formas.[23] Savukārt Vācijas Farmakopejā ir pieejams kampara spirta šķīduma standartizēts priekšraksts.[27] *USP Compounding Compendium* un *APF* nav iekļautas suspensijas ar kamparu, bet šajos avotos ir atrodami kamparu saturoši šķīdumi.[24,25] *USP Compounding Compendium* ir aprakstīta kampara spirta šķīduma pagatavošana.[24] APF ir iekļauts salikta spirta šķīduma priekšraksts, kurš sastāv no kampara, benzoskābes, anīsa ēteriskās eļļas un etilspirta.[25] Analizētajās Latvijas aptieku suspensiju receptēs kampars tika izmantots etilspirta šķīduma veidā. Kampara spirta šķīdumu visbiežāk kombinēja ar šādām aktīvajām vielām: borskābe (385 receptes), salicilskābe (356 receptes), sērs (355 receptes), hloramfenikols (34 receptes), sulfanilamīds (30 receptes).

Nākamā biežāk izrakstītā aktīvā viela sulfatiazols ir sulfanilamīdu grupas antibakteriāls līdzeklis.[105] Kopš 1991. gada sulfatiazola monogrāfija ir izņemta no *DAC/NRF*.[23] Vācijā sulfanilamīdu grupas preparātu lietošana uz ādas tiek uzskatīta par nepamatotu, izņemot atsevišķus gadījumus. Iemesls tam ir šīs grupas preparātu zemā antimikrobā aktivitāte un paaugstināts sensibilizācijas risks.[111] *USP Compounding Compendium* un *APF* arī nav iekļauti priekšraksti ar šo vielu.[24,25] Analizētajās Latvijas aptieku receptēs sulfatiazolu visbiežāk kombinēja ar šādām aktīvajām vielām: borskābe (119 receptes), salicilskābe (111 receptes), sērs (15 receptes), kampars (9 receptes), kliņģerītes tinktūra (8 receptes).

Cinka oksīds bija sestā dermatovenerologu biežāk izrakstītā aktīvā viela. Pateicoties vieglai pretmikrobu un pretiekaisuma darbībai, kā arī savelkošām un brūci dziedējošām īpašībām, cinka oksīds ir iekļauts arī vairāku *DAC/NRF* suspensiju sastāvā. Tajās cinka oksīds tika izmantots kā vienīgā aktīvā viela vai kombinācijā ar otru aktīvo vielu – ihtiolu vai akmeņogļu darvas šķīdumu kvilaja koka mizas tinktūrā un 70 % etilspirtā, vai laurilmakrogolu 400, vai nistatīnu.[23] *USP Compounding Compendium* ir aprakstīta cinka oksīdu saturošas suspensijas izgatavošana, kur cinka oksīds tiek kombinēts ar kalamīnu.[24] *APF* ir iekļauts losjons, kurā tāpat kā *USP Compounding Compendium* cinka oksīdu kombinē ar kalamīnu.[25] Latvijā cinka oksīds kā vienīgā aktīvā viela tika izrakstīts deviņās receptēs, bet cinka oksīda kombinācija ar ihtiolu ir sastopama tikai vienā no analizētajām receptēm. Latvijas dermatovenerologu izrakstītajās receptēs cinka oksīdu visbiežāk kombinēja ar mentolu

(47 receptes), difenhidramīna hidrohlorīdu (45 receptes), borskābi (39 receptes), sēru (21 recepte), benzokaīnu (16 receptes).

Dermatovenerologi bieži izrakstīja arī hloramfenikolu. Hloramfenikolam piemīt bakteriostatiska darbība pret grampozitīviem un gramnegatīviem patogēniem mikroorganismiem.[56] *DAC/NRF* augsta sensibilizācijas riska dēļ nav iekļautas suspensijas ar hloramfenikolu lietošanai dermatoloģijā.[23] *DAC/NRF* uzturētajā ekstemporālo zāļu priekšrakstu datubāzē ir atrodama suspensija lietošanai uz ādas, kur hloramfenikols ir kopā ar cinka oksīdu, bet tā lietošana ir pieļaujama tikai izņēmuma gadījumos.[27] *USP Compounding Compendium* un *APF* nav priekšrakstu ar šo aktīvo vielu lietošanai dermatoloģijā.[24,25] Latvijā hloramfenikola kombinācija ar cinka oksīdu bija sastopama tikai divās no analizētajām suspensiju receptēm. Latvijas aptieku analizētajās receptēs hloramfenikolu visbiežāk kombinēja ar borskābi (74 receptes), salicilskābi (48 receptes), sēru (48 receptes), kamparu (34 receptes).

Latvijas dermatovenerologu izrakstīto aktīvo vielu sarakstā ir sastopams rezorcīns. Neskatoties uz to, ka no *DAC/NRF* tika izslēgti visi rezorcīnu saturošie priekšraksti,[23] *DAC/NRF* uzturētajā ekstemporālo zāļu priekšrakstu datubāzē tiek pieminēts suspensijas priekšraksts lietošanai dermatoloģijā, kur rezorcīnu kombinē ar salicilskābi un sēru.[27] *USP Compounding Compendium* un *APF* nav suspensiju lietošanai dermatoloģijā ar rezorcīnu.[24,25] Latvijā rezorcīna kombinācija ar salicilskābi un sēru bija sastopama 26 no analizētajām suspensiju receptēm. Latvijas dermatologu izrakstītajās receptēs rezorcīnu visbiežāk kombinēja ar borskābi (64 receptes), salicilskābi (62 receptes), sēru (31 recepte), kamparu (25 receptes).

Lai gan *DAC/NRF* nav iekļautas suspensijas ar mentolu,[23] Vācijas literatūrā par dermatoloģiju ir apsvērta iespēja pievienot mentolu pie *DAC/NRF* esošām cinka oksīdu saturošām suspensijām.[53] Līdzīgi ir arī ASV, kur *USP Compounding Compendium* nav iekļautas suspensijas ar mentolu,[24] bet ASV dermatoloģijas literatūrā ir atrodami mentolu saturoši suspensiju priekšraksti. Kā piemēru var minēt suspensiju, kur mentols tiek kombinēts ar hidrokortizonu un kalamīnu, šajā priekšrakstā izmanto mentola pretniezes un pretsāpju darbību.[78] *APF* nav suspensiju ar mentolu lietošanai dermatoloģijā, bet šī aktīvā viela ietilpst vietēji kairinoša un pretsāpju linimenta sastāvā, kur to kombinē ar eikalipta ēterisko eļļu un metilsalicilātu.[25] Analizētajās Latvijas aptieku receptēs mentolu visbiežāk kombinēja ar cinka oksīdu (47 receptes), borskābi (26 receptes), difenhidramīna hidrohlorīdu (17 receptes), benzokaīnu (15 receptes).

Sulfanilamīds līdzīgi sulfatiazolam pieder sulfanilamīdu grupai. Sulfanilamīdam piemīt bakteriostatiskas īpašības pret grampozitīvām un gramnegatīvām baktērijām.[112] *DAC/NRF* sulfanilamīds tiek minēts tikai kā reaģents kontroles šķīduma pagatavošanā.[23] Iespējamais iemesls priekšrakstu neesamībai ar sulfanilamīdu grupas aktīvajām vielām ir aprakstīts iepriekš. *USP Compounding Compendium* un *APF* arī nav priekšrakstu ar sulfanilamīdu.[24,25] Latvijā sulfanilamīds joprojām tiek izrakstīts. Latvijas aptieku analizētajās receptēs sulfanilamīdu neizrakstīja kā vienīgo aktīvo vielu, visās receptēs tas tika lietots kombinācijās ar borskābi. Šai kombinācijai tika pievienotas vēl 1–5 citas aktīvās vielas, visbiežāk sērs (52 receptes) un salicilskābe (44 receptes).

DAC/NRF, USP Compounding Compendium un *APF* nav suspensiju ar H1 receptoru blokatoru difenhidramīna hidrohlorīdu.[23,24,25] Savukārt Latvijā dermatovenerologi joprojām izraksta šo aktīvo vielu, visbiežāk difenhidramīna hidrohlorīds tika izrakstīts kombinācijā ar cinka oksīdu (45 receptes).

DAC/NRF, USP Compounding Compendium un *APF* nav suspensiju ar etiķskābi lietošanai dermatoloģijā.[23,24,25] Tā tiek pieminēta minētajos avotos, kā arī Vācijas un ASV dermatoloģijas literatūrā saistībā ar ārīgo šķīdumu izgatavošanu, kas tiks sīkāk apskatīts nodaļā par šķīdumiem ārīgai lietošanai. Analizētajās Latvijas aptieku suspensiju receptēs etiķskābi visbiežāk kombinēja ar šādām aktīvajām vielām: sērs (20 receptes), salicilskābe (18 receptes), 5 % joda šķīdums etilspirtā (13 receptes), dimetilsulfoksīds (13 receptes), terbinafīna hidrohlorīda tabletes (13 receptes).

Kliņģerītes tinktūra arī ietilpst Latvijas dermatovenerologu biežāk izrakstīto aktīvo vielu sarakstā. Latvijā kliņģerītes tinktūra tiek rūpnieciski ražota, saskaņā ar ražotāja informāciju to izmanto nelielu brūču un ādas iekaisumu ārstēšanai.[113] *DAC/NRF, USP Compounding Compendium* un *APF* nav suspensiju ar kliņģerītes tinktūru.[23,24,25] Analizētajās Latvijas aptieku receptēs kliņģerītes tinktūru visbiežāk kombinēja ar šādām aktīvajām vielām: borskābe (32 receptes), salicilskābe (26 receptes), sērs (25 receptes), metronidazola tabletes (14 receptes).

Latvijas dermatovenerologi izrakstīja arī metronidazolu. *DAC/NRF, USP Compounding Compendium* un *APF* nav dermatoloģijā lietojamu suspensiju ar metronidazolu.[23,24,25] Bet Vācijas dermatoloģijas receptūrā ir pieminēti vairāki rūpnieciski ražoti pamati, ar kuriem iespējams pagatavot metronidazola losjonu.[57] Analizētajās Latvijas receptēs suspensiju gatavošanai pārsvarā izmantoja metronidazola tabletes, kuras saskaņā ar zāļu aprakstā sniegto informāciju jālieto iekšķīgi pret metronidazolu jutīgu mikroorganismu izraisītu infekciju ārstēšanai un profilaksei.[114] Visās analizētajās suspensiju receptēs Latvijas dermatovenerologi izrakstīja metronidazolu kombinācijā ar borskābi. No šīm receptēm divas receptes saturēja tikai

minētās divas aktīvās vielas, bet atlikušajā 21 receptē metronidazola un borskābes kombinācijai bija pievienotas vēl 2–5 aktīvās vielas, piemēram, salicilskābe (19 receptes), sērs (15 receptes), kliņģerītes tinktūra (14 receptes).

Suspensijas ar pienskābi arī nav iekļautas *DAC/NRF*, *USP Compounding Compendium* un *APF*.[23,24,25] Analizētajās Latvijas aptieku receptēs pienskābi visbiežāk kombinēja ar borskābi un salicilskābi (12 receptes), šai kombinācijai tika pievienotas 1–4 aktīvās vielas.

DAC/NRF, *USP Compounding Compendium* un *APF* nav suspensiju ar benzokaīnu lietošanai dermatoloģijā,[23,24,25] bet ASV literatūrā ir aprakstīta antiseptiska un anestezējoša šķīduma izgatavošana, kur benzokaīnu kombinē ar benzetonija hlorīdu.[78] Savukārt analizētajās Latvijas aptieku receptēs benzokaīnu visbiežāk kombinēja ar tādām aktīvajām vielām kā cinka oksīds (16 receptes) un mentols (15 receptes).

Suspensiju gatavošanā izmantotās palīgvielas un salīdzinājums ar Vācijas, ASV un Austrālijas receptūru

Latvijas dermatovenerologu izrakstītajās receptēs suspensiju gatavošanā tika izmantotas 12 palīgvielas (3.9. tabula). Receptēs nonāca arī palīgvielas no zāļu gatavošanā izmantotajām rūpnieciski ražotajām zāļu formām.

3.9. tabula

Suspensiju gatavošanā izmantotās palīgvielas

Nr.	Palīgviela	Ekstemporālo recepšu skaits, n (%)
1.	Attīrītais ūdens	763 (93,05)
2.	Etilspirts (96 %)	752 (91,71)
3.	Glicerīns	604 (73,66)
4.	Talks	98 (11,95)
5.	Ēteris	25 (3,05)
6.	Kartupeļu ciete	9 (1,10)
7.	Saulespuķu eļļa	7 (0,85)
8.	Rīcineļļa	6 (0,73)
9.	Olīveļļa	5 (0,61)
10.	Piparmētras ūdens	2 (0,24)
11.	Citrāls	1 (0,12)
12.	Lavandas ēteriskā eļļa	1 (0,12)

Visbiežāk tika izrakstītas šādas palīgvielas: attīrītais ūdens, etilspirts, glicerīns un talks. *DAC/NRF* dermatoloģijā lietojamo suspensiju priekšrakstos ir atrodamas visas iepriekš pieminētās palīgvielas: attīrītais ūdens, etilspirts, glicerīns un talks, kā arī olīveļļa. Atšķirīgā situācijā ir pārējās Latvijas suspensiju receptēs atrodamās palīgvielas. Attīrītas saulespuķu eļļas monogrāfija ir iekļauta *DAC/NRF*, bet resursā nav dermatoloģijā lietojamu suspensiju ar šo eļļu. Rīcineļļa arī nav atrodama dermatoloģijā lietojamu suspensiju sastāvā, bet tā tiek izmantota kā palīgviela, gatavojot vairākus šķīdumus lietošanai uz ādas. Savukārt ētera monogrāfija tika

izslēgta no *DAC/NRF* 1986. gadā, šobrīd ēteris tiek pieminēts tikai kā reaģents. Ciete arī netiek izmantota, gatavojot suspensijas lietošanai uz ādas, bet cietes šķīdumi tiek lietoti kā reaģenti, un, kā jau rakstīts iepriekš, tā tiek izmantota mīksto zāļu formu izgatavošanā. Piparmētras ūdens netiek izmantots dermatoloģijā lietojamu suspensiju gatavošanā, bet galvenā piparmētras ūdens sastāvdaļa – piparmētras ēteriskā eļļa – ietilpst šķīdumu sastāvos, kas paredzēti lietošanai mutes dobumā. Citrāls netiek pieminēts saistībā ar zāļu formām ārīgai lietošanai. Lavandas ēteriskā eļļa neietilpst dermatoloģijā lietojamu suspensiju sastāvā. Vācijā atšķirībā no Latvijas pie vairākām cinka oksīdu saturošām suspensijām tiek pievienoti dzelzs oksīdi, kurus izmanto kā krāsu pigmentus, lai padarītu zāļu formas krāsu tuvu ādas dabiskajam tonim.[23]

Latvijā suspensiju gatavošanā izmantotās palīgvielas ASV avotos nebija tik plaši pārstāvētas kā *DAC/NRF*, iespējams, tāpēc ka *USP Compounding Compendium* suspensiju kā zāļu formu ārīgai lietošanai ir ļoti maz. *USP Compounding Compendium* ir iekļauts priekšraksts *Calamine Topical Suspension*, kur palīgvielu vidū ir arī Latvijā lietotās palīgvielas – ūdens un glicerīns. Savukārt etilspirts ietilpst benzoīna saliktās tinktūras sastāvā.[24] Šī tinktūra ir paredzēta ārīgai lietošanai un tiek klasificēta kā ādas aizsarglīdzeklis nelielu ievainojumu gadījumos.[115] Talks un ēteris netiek pieminēti saistībā ar dermatoloģijā lietotām suspensijām. Talks tiek izmantots kā adsorbents, gatavojot ēteriskās eļļas saturošas šķidrās zāļu formas, piemēram, aromātisko eliksīru. Ēteris tiek izmantots, gatavojot vairākus šķīdumus lietošanai uz ādas un kā reaģents vairāku zāļu formu analīzē. No Latvijā lietotām augu eļļām ir sastopama tikai rīcineļļa šķīduma ārīgai lietošanai sastāvā. Citrāls un lavandas ēteriskā eļļa netiek iekļauti *USP Compounding Compendium* esošo suspensiju sastāvā. Piparmētras ūdens, lai arī nav iekļauts suspensiju sastāvā, tomēr varētu būt jau minētā aromātiskā eliksīra sastāvā, ja priekšrakstā esošā apzīmējuma "piemērota aromātiskā eļļa" vietā izmantotu piparmētras ēterisko eļļu. Aromātiskā eliksīra gatavošanas gaitā tiek izmantota aromātiskajiem ūdeņiem raksturīgā pagatavošanas tehnoloģija.[24]

APF ir iekļauts kalamīna losjons, kura sastāvs ir ļoti līdzīgs *USP Compounding Compendium* kalamīna suspensijai. Šī losjona palīgvielu vidū ir attīrītais ūdens un glicerīns. *APF* vēl ir atrodamas šķidrās zāļu formas, kas satur šādas Latvijā lietotas palīgvielas: etilspirtu, rīcineļļu, lavandas ēterisko eļļu.[25] Šie priekšraksti un palīgvielas tiks detalizēti apskatīti nodaļā par šķīdumiem ārīgai lietošanai.

3.4.3. Šķīdumi ārīgai lietošanai

Aktīvās vielas šķīdumos ārīgai lietošanai

Gatavojot šķīdumus ārīgai lietošanai, tika izmantotas 23 aktīvo vielu substances, kā arī divi rūpnieciski pagatavotie šķīdumi – kliņģerītes tinktūra un 5 % joda šķīdums etilspirtā. 3.10. tabulā iekļautas tās aktīvās vielas, kuras tika izrakstītas 10 un vairāk receptēs.

3.10. tabula

Ārīgās lietošanas šķīdumu gatavošanā izmantotās aktīvās vielas

Nr.	Aktīvā viela	Ekstemporālo recepšu skaits, n (%)
1.	Etiķskābe	202 (41,91)
2.	Borskābe	134 (27,80)
3.	Salicilskābe	126 (26,14)
4.	Jods	116 (24,07)
	5 % joda šķīdums etilspirtā	4 (0,83)
5.	Rezorcīns	90 (18,67)
6.	Benzoskābe	51 (10,58)
7.	Fenols, sašķidrināts	29 (6,02)
8.	Hloramfenikols	16 (3,32)
9.	Fuksīns	15 (3.11)
10.	Nātrija tetraborāts	12 (2,49)

Ārīgās lietošanas šķīdumu gatavošanā biežāk izmantoto aktīvo vielu raksturojums, to biežākās kombinācijas un salīdzinājums ar Vācijas, ASV un Austrālijas receptūru

Visbiežāk izrakstītā aktīvā viela šķīdumos ārīgai lietošanai Latvijas receptēs bija etiķskābe. *DAC/NRF* nav dermatoloģijā lietojamu priekšrakstu ar etiķskābi, ir tikai viens ausu pilienu priekšraksts, kas satur etiķskābi kā vienīgo aktīvo vielu. Šiem ausu pilieniem piemīt atūdeņojoša, baktericīda un fungicīda iedarbība.[23] Bet Vācijas dermatoloģiskajā literatūrā ir iespējams atrast vairāku koncentrāciju etiķskābes šķīdumus, kurus izmanto kā antiseptiskus līdzekļus.[53] *USP Compounding Compendium* ir atrodama atšķaidītas (5,7 %–6,3 %) etiķskābes monogrāfija, ir aprakstīta tās izgatavošana.[24] ASV ekstemporālajā literatūrā arī ir atrodams etiķskābi saturošs šķīdums, kuru izmanto kārpu noņemšanai. Šajā priekšrakstā etiķskābe ir izmantota kombinācijā ar pienskābi un salicilskābi, bet kā vidi izmanto elastīgo kolodiju.[78] *APF* arī ir atrodami priekšraksti ar etiķskābi. Etiķskābe tiek minēta kā viena no Burova šķīduma sastāvdaļām, šķīdumu lieto ārīgi kā savelkošu un antiseptisku līdzekli. Līdzīgi *DAC/NRF* arī *APF* satur ausu pilienu priekšrakstu ar etiķskābi. Attiecīgus pilienus izmanto, lai ārstētu ārējās vidusauss iekaisumu.[25] Latvijā etiķskābi izrakstīja gan kā vienīgo aktīvo vielu (86 receptes), gan kombinācijās (116 receptes). Analizētajās receptēs etiķskābi visbiežāk izrakstīja šādās trijās galvenajās kombinācijās: etiķskābe–salicilskābe (43 receptes), etiķskābe–jods (39 receptes) un etiķskābe–salicilskābe–jods (25 receptes).

Borskābes un tās sāļu izmantošana Vācijā, ASV un Austrālijā šķidrajās zāļu formās jau ir aprakstīta nodaļā par suspensijām. Pretstatā Vācijai, ASV un Austrālijai, kur borskābe netiek lietota kā aktīvā viela šķidrajās zāļu formās,[23,24,25] Latvijas dermatovenerologi joprojām izraksta borskābi saturošus šķīdumus ārīgai lietošanai. Kā vienīgā aktīvā viela borskābe tika izrakstīta 59 ārīgo šķīdumu receptēs, savukārt galvenās kombinācijas bija šādas: borskābe–sašķidrinātais fenols–rezorcīns (14 receptes) un borskābe–sašķidrinātais fenols–rezorcīns–fuksīns (15 receptes). Pārējās sastāvdaļas, kuras tika pievienotas šīm kombinācijām, bija acetons, etilspirts un ūdens. Latvijā šos sastāvus apzīmē ar nosaukumu "Kastelāna šķīdums" un "Kastelāna šķīdums, bezkrāsainais". Vācijā pagājušajā gadsimtā arī tika gatavots "Kastelāna šķīdums" un "Kastelāna šķīdums, bezkrāsainais". Pētījumu rezultātā Vācijā šo šķīdumu sastāvi tika uzlaboti un daļēji mainīti, bet nosaukumi palika nemainīgi. Piemēram, līdz 1983. gadam Vācijā tika izgatavoti Latvijā šobrīd lietotie sastāvi, bet no 1983. līdz 1996. gadam šie sastāvi tika gatavoti bez borskābes, kā arī fenols tika aizstāts ar hlorkrezolu. Mūsdienās Vācijā kā terapeitisko alternatīvu Kastelāna šķīdumam piedāvāts lietot hlorheksidīna spirta šķīdumu.[53,116]

DAC/NRF salicilskābe ir vairāku šķīdumu ārīgai lietošanā sastāvā. Šajos priekšrakstos tā ir kā vienīgā aktīvā viela un kombinācijā ar pienskābi vai triamcinolona acetonīdu.[23] *USP Compounding Compendium* ir iekļauts salicilskābes šķīdums elastīgajā kolodijā.[24] *APF* ir iekļauti vairāki šķīdumi ar salicilskābi, tajos salicilskābe tiek izmantota kā vienīgā aktīvā viela vai kombinācijā ar pienskābi vai formaldehīda šķīdumu.[25] Latvijā kā vienīgā aktīvā viela salicilskābe tika izrakstīta 11 ārīgo šķīdumu receptēs. Latvijas aptieku analizētajās receptēs salicilskābi visbiežāk kombinēja ar etiķskābi (69 receptes) un jodu (31 recepte).

Nākamajai biežāk izrakstītajai aktīvajai vielai jodam piemīt antiseptiskas un dezinficējošas īpašības.[117] *DAC/NRF* ir aprakstīta dažādu koncentrāciju joda ūdens un glicerīna šķīdumu izgatavošana, taču tie netiek paredzēti dermatoloģiskām indikācijām, piemēram, hroniskā faringīta ārstēšanai.[23] *USP Compounding Compendium* arī ir pieejami vairāki joda šķīdumu priekšraksti dažādos šķīdinātājos.[24] Šie priekšraksti ir paredzēti dažādām indikācijām, lietojot gan iekšķīgi, gan ārīgi. Piemēram, šķīdums, kas sastāv no joda, kālija jodīda un attīrīta ūdens, ir paredzēts gan tireotoksikozes ārstēšanai pirms plānveida operācijas, gan lietošanai uz ādas kā pretsēnīšu un pretinfekcijas līdzeklis.[118] *APF* tāpat kā *USP Compounding Compendium* ir iekļauts šķīduma priekšraksts, kas sastāv no joda, kālija jodīda un attīrīta ūdens. Saskaņā ar *APF* sniegto informāciju attiecīgais šķīdums ir paredzēts tireotoksikozes ārstēšanai pirms plānveida operācijas, bet lietošana dermatoloģijā nav norādīta.[25] Latvijā jods kā vienīgā aktīvā viela tika izrakstīts 16 receptēs, pārējās receptēs tas tika kombinēts ar vēl vienu vai divām aktīvajām vielām: jods–etiķskābe (39 receptes), jods–salicilskābe (6 receptes),

jods–etiķskābe–salicilskābe (25 receptes), jods–rezorcīns–benzoskābe (30 receptes). Četrās receptēs tika izrakstīts rūpnieciski ražotais 5 % joda šķīdums etilspirtā kombinācijā ar etiķskābi.

Kā jau rakstīts iepriekš, sastāvi ar rezorcīnu tika izslēgti no *DAC/NRF*. Pirms tam formulārā bija priekšraksts šķīdumam ārīgai lietošanai, kur rezorcīns bija kombinācijā ar salicilskābi, kā arī Kastelāna šķīduma priekšraksti.[53] *APF* nav priekšrakstu ar rezorcīnu.[25] *USP Compounding Compendium* ir aprakstīta šķīduma *Carbol-Fuchsin Topical Solution* izgatavošana, kur rezorcīns ir kombinēts ar fuksīnu un fenolu.[24] Latvijas aptieku analizētajās receptēs arī tika izrakstīti šādu kombināciju saturoši šķīdumi (15 receptes), bet atšķirībā no *USP Compounding Compendium* šai kombinācijai tika pievienota borskābe. Kā vienīgā aktīvā viela rezorcīns Latvijā tika izrakstīts 14 receptēs.

Nākamā biežāk izrakstītā aktīvā viela Latvijā bijusi benzoskābe. Skābā vidē benzoskābei ir bakteriostatiskas un fungistatiskas īpašības.[53] *DAC/NRF* un *USP Compounding Compendium* nav šķīdumu lietošanai dermatoloģijā ar aktīvo vielu benzoskābi.[23,24] Bet Vācijas literatūrā ir pieminēts priekšraksts ar pretsēnīšu darbību, kur benzoskābi kombinēja ar salicilskābi.[53] *APF* ir aprakstīta benzoskābes šķīduma izgatavošana, attiecīgo šķīdumu ir paredzēts izmantot kā konservantu koncentrācijā 0,2 % citās šķidrajās zāļu formās.[25] Latvijā benzoskābes kombinācija ar salicilskābi ir sastopama 21 no analizētajām ārīgo šķīdumu receptēm. Šajās receptēs minētajai kombinācijai tika pievienota vēl 1–2 aktīvās vielas, visbiežāk borskābe (19 receptes). Biežākā kombinācija bija šāda: benzoskābe–rezorcīns–jods (30 receptes).

Fenolam piemīt pretniezes un antiseptiskas īpašības, tas darbojas arī kā vietējās anestēzijas līdzeklis.[78] *DAC/NRF* nav fenolu saturošu zāļu formu lietošanai dermatoloģijā. Vācijā fenolu kā aktīvo vielu nelieto uz ādas un gļotādām, izņemot atsevišķus gadījumus, kad to izmanto tikai vienreizēji vai nelielos daudzumos.[23] *USP Compounding Compendium* ir iekļauts jau iepriekš minētais šķīdums *Carbol-Fuchsin Topical Solution*, kā arī suspensija *Phenolated Calamine Topical Suspension*, kur sašķidrinātais fenols tiek kombinēts ar kalamīnu un cinka oksīdu.[24] ASV literatūrā arī ir atrodami dermatoloģijā izmantojami priekšraksti ar to. Piemēram, suspensija, kur fenolu kombinē ar cinka sulfātu un dikālija tiosulfāta un kālija sulfīda maisījumu.[78] *APF* ir iekļauts losjons ar sašķidrināto fenolu, tajā fenols līdzīgi *USP Compounding Compendium* priekšrakstam tiek kombinēts ar kalamīnu un cinka oksīdu.[25] Latvijas aptieku analizētajās receptēs fenolu izrakstīja tikai Kastelāna šķīduma sastāvā.

DAC/NRF ar hloramfenikolu ir tikai viens acu pilienu priekšraksts.[23] Savukārt *DAC/NRF* uzturētajā ekstemporālo zāļu priekšrakstu datubāzē tiek aprakstīti hloramfenikolu saturoši šķīdumi ārīgai lietošanai, bet ar norādi, ka hloramfenikola lietošana uz ādas tiek uzskatīta par novecojušu un izmantojama tikai izņēmuma gadījumos.[27] *USP Compounding*

Compendium un *APF* arī nav iekļauti šķīdumi ar šo aktīvo vielu.[24,25] Latvijā hloramfenikols netika izmantots kā vienīgā aktīvā viela ārīgo šķīdumu izgatavošanā, to izrakstīja šādās kombinācijās: hloramfenikols–borskābe (11 receptes) un hloramfenikols–benzokaīns (5 receptes).

Fuksīnam piemīt antiseptiska un pretsēnīšu darbība.[27] Šobrīd *DAC/NRF* un *APF* nav priekšrakstu ar fuksīnu.[23,25] *USP Compounding Compendium,* kā jau rakstīts iepriekš, ir iekļauts šķīdums ārīgai lietošanai ar fuksīnu.[24] Latvijas aptieku analizētajās receptēs fuksīnu izrakstīja tikai Kastelāna šķīduma sastāvā (15 receptes).

Desmitā visvairāk izrakstītā aktīvā viela bija nātrija tetraborāts. Nātrija tetraborātam piemīt antiseptiska darbība.[105] Tā kā Vācijā ir aizliegts izrakstīt borskābes sāļus dermatoloģijā lietojamās zāļu formās, *DAC/NRF* nav atrodami nātrija tetraborātu saturošie šķīdumi lietošanai uz ādas.[23] *USP Compounding Compendium* un *APF* arī nav šķīdumu lietošanai dermatoloģijā ar aktīvo vielu nātrija tetraborātu.[24,25] *APF* ir aprakstīta tikai buferšķīduma, kura sastāvā ir nātrija tetraborāts, izgatavošana.[25] Latvijā tikai vienā receptē nātrija tetraborāts tika kombinēts ar nātrija hidrogēnkarbonātu, pārējās receptēs nātrija tetraborāts tika izmantots kā vienīgā aktīvā viela.

Ārīgās lietošanas šķīdumu gatavošanā izmantotās palīgvielas un salīdzinājums ar Vācijas, ASV un Austrālijas receptūru

Latvijas dermatovenerologu analizētajās receptēs šķīdumu ārīgai lietošanai gatavošanā tika izmantotas 11 palīgvielas (3.11. tabula).

3.11. tabula

Ārīgās lietošanas šķīdumu gatavošanā izmantotās palīgvielas

Nr.	Palīgviela	Ekstemporālo recepšu skaits, n (%)
1.	Attīrītais ūdens	382 (79,25)
2.	Etilspirts (96 %)	323 (67,01)
3.	Glicerīns	278 (57,68)
4.	Kālija jodīds	35 (7,26)
5.	Rīcineļļa	31 (6,43)
6.	Acetons	29 (6,02)
7.	Sālsskābe	28 (5,81)
8.	Saulespuķu eļļa	12 (2,49)
9.	Citrāls	4 (0,83)
10.	Piparmētras ūdens	3 (0,62)
11.	Ēteris	1 (0,21)

Attīrītais ūdens, etilspirts, glicerīns, kālija jodīds, rīcineļļa un acetons Latvijā tika izrakstīti visbiežāk. Kālija jodīds tika klasificēts kā palīgviela, jo tā ūdens šķīdums nepieciešams joda šķīdināšanai.

DAC/NRF dermatoloģijā lietojamo ārīgo šķīdumu priekšrakstos ir atrodamas šādas no Latvijas aptieku analizētajās receptēs izrakstītām palīgvielām: attīrītais ūdens, etilspirts un rīcineļļa. *DAC/NRF* ir aprakstīta 1 % sālsskābes šķīduma izgatavošana, norādīts, ka izgatavoto šķīdumu ir paredzēts izmantot pH korekcijai, gatavojot citus šķīdumus. Sālsskābe vēl tiek izmantota kā reaģents. Kālija jodīds kā palīgviela tiek izmantots, gatavojot joda šķīdumu, kas gan nav paredzēts dermatoloģiskajām indikācijām. Glicerīns kā palīgviela visbiežāk tiek izrakstīts šķīdumos lietošanai mutes dobumā, šķīdumu sastāvus ar glicerīnu lietošanai uz ādas atrast neizdevās. Kā jau rakstīts nodaļā par suspensiju gatavošanā izmantojamām palīgvielām, *DAC/NRF* nav ārīgo zāļu formu ar saulespuķu eļļu, piparmētras ūdeni, citrālu un ēteri. Tomēr *DAC/NRF* ir atrodami ārīgo šķīdumu priekšraksti ar kolodiju vai elastīgo kolodiju, bet ēteris ir viena no kolodija sastāvdaļām.[23]

USP Compounding Compendium ārīgo šķīdumu priekšrakstos ir atrodamas šādas no Latvijas aptieku analizētajās receptēs izrakstītām palīgvielām: attīrītais ūdens, etilspirts, kālija jodīds, rīcineļļa, acetons, ēteris kolodija sastāvā.[24] Kālija jodīda ūdens šķīdums tāpat kā Latvijā tiek pievienots, lai uzlabotu joda šķīdību.[118] Resursā ir aprakstīta atšķaidītas (9,5 %–10,5 %) sālsskābes izgatavošana, taču tā tiek lietota kā reaģents.[24]

APF ārīgo šķīdumu priekšrakstos ir atrodamas šādas no Latvijā lietotajām palīgvielām: attīrītais ūdens, etilspirts, rīcineļļa, acetons. Ēteris netiek izmantots, gatavojot ārīgos šķīdumus, bet resursā tāpat kā *DAC/NRF* un *USP* ir iekļauts priekšraksts ar elastīgo kolodiju. Savukārt glicerīns tiek izmantots, gatavojot ausu pilienus.[25]

Latvijā netiek lietoti vairāki tādi šķīdinātāji, kas bieži parādās *DAC/NRF* vai *APF* iekļautajos priekšrakstos, piemēram, izopropilspirts, oktildodekanols un propilēnglikols.[23,25]

3.4.4. Pulveri ārīgai lietošanai

Pulveru ārīgai lietošanai gatavošanā izmantotās aktīvās vielas un salīdzinājums ar Vācijas, ASV un Austrālijas receptūru

Analizētajās Latvijas aptieku pulveru ārīgai lietošanai receptēs tika izrakstītas deviņas aktīvās vielas. Visbiežāk tika izrakstīta kombinācija, kas saturēja divas sulfanilamīdu grupas aktīvās vielas – sulfanilamīdu un sulfatiazolu vienādās daļās (85 pulveru ārīgai lietošanai receptes jeb 88,54 %). Kā minēts iepriekš, ne *DAC/NRF*, ne *USP Compounding Compendium*, ne *APF* nav priekšrakstu ar šīm aktīvajām vielām.[23,24,25]

3.4.5. Šķīdumi iekšķīgai lietošanai

Šķīdumu iekšķīgai lietošanai gatavošanā izmantotās aktīvās vielas un salīdzinājums ar Vācijas, ASV un Austrālijas receptūru

Analizētajās Latvijas aptieku receptēs iekšķīgo šķīdumu gatavošanai izmantoja piecas aktīvās vielas. Visbiežāk tika izrakstīts nātrija tiosulfāta šķīdums (43 receptes), kalcija hlorīda šķīdums (11 receptes) un to kombinācijas (27 receptes). Tradicionāli abas aktīvās vielas Latvijā tiek izrakstītas iekšķīgai lietošanai dažādu alerģiju gadījumā, šādas indikācijas minētas M. Maškovska (*Михаил Машковский*) grāmatā "Ārstniecības līdzekļi".[105] No minēto aktīvo vielu kombinācijām lielākā daļa recepšu saturēja tikai abas biežāk izrakstītās aktīvās vielas (21 recepte), bet sešās receptēs tika izrakstīta vēl trešā aktīvā viela – nātrija bromīds. Visās receptēs kā šķīdinātājs tika izmantots attīrītais ūdens, bet nevienā receptē netika izrakstīti un pievienoti konservanti.

DAC/NRF nav iekļauti šķīdumi ar nātrija tiosulfātu kā aktīvo vielu iekšķīgai lietošanai. Resursā ir atrodams tikai viens priekšraksts ar kālija jodīda pilieniem iekšķīgai lietošanai, kur nātrija tiosulfāts pievienots kā palīgviela.[23] *USP Compounding Compendium* arī nav nātrija tiosulfāta iekšķīgi lietojama šķīduma.[24] Tomēr ASV ekstemporālajā literatūrā šī viela tiek pieminēta palīgvielas statusā. Nātrija tiosulfātu izmanto, lai pasargātu no oksidēšanās citas aktīvās vielas ūdens šķīdumos.[78] Savukārt *APF* nātrija tiosulfāts tiek pieminēts tikai sadaļā par izotoniskiem šķīdumiem pie vielām, ar kuru palīdzību iespējams nodrošināt šķīdumu izotoniju.[25]

Kalcija hlorīda šķīdums iekšķīgai lietošanai līdzīgi nātrija tiosulfāta šķīdumam nav iekļauts ne *DAC/NRF*, ne *USP Compounding Compendium*, ne *APF*.[23,24,25]

3.5. Latvijas ģimenes ārstu un otolaringologu izrakstītās aktīvās vielas, aktīvo vielu kombinācijas, palīgvielas un to salīdzinājums ar Vācijas, ASV un Austrālijas receptūru

Katrai no Latvijas ģimenes ārstu un otolaringologu izrakstītajām zāļu formām tika identificētas aktīvās vielas, aktīvo vielu kombinācijas un palīgvielas. Analizējot ģimenes ārstu izrakstītās receptes, tika konstatēts, ka mīksto zāļu formu, kas paredzētas dermatoloģiskām indikācijām, suspensiju un šķīdumu ārīgai lietošanai sastāvi bija līdzīgi dermatovenerologu izrakstītajiem sastāviem. Abu specialitāšu ārstiem populārākās aktīvās vielas un palīgvielas šajās zāļu formās bija identiskas, atšķirības tika novērotas tikai vielu izrakstīšanas biežumā. Atšķirībā no dermatovenerologiem ģimenes ārsti vairāk izrakstīja šķīdumus ārīgai lietošanai bez aktīvām vielām, piemēram, 512 receptēs tika izrakstīti dažādas koncentrācijas etilspirta šķīdumi. Ģimenes ārsti biežāk nekā dermatovenerologi izrakstīja ekstemporālās zāles

intranazālai lietošanai – deguna pilienus un mīkstās zāļu formas. Otolaringologiem populārākās zāļu formas bija deguna pilieni un mīkstās zāļu formas lietošanai deguna dobumā, šādas receptes veidoja 90,14 % no visām otolaringologu izrakstītajām receptēm. Sākotnēji ģimenes ārstu un otolaringologu receptes intranazālai lietošanai tika analizētas atsevišķi. Tā kā izrakstītie sastāvi bija līdzīgi, rezultāti tika apvienoti. Pēc ģimenes ārstu un otolaringologu izrakstītām receptēm tika izgatavotas 1094 ekstemporālās zāles lietošanai deguna dobumā – 818 deguna pilieni un 276 mīkstās zāļu formas.

3.5.1. Deguna pilieni

Pēc ģimenes ārstu un otolaringologu izrakstītām receptēm tika izgatavoti 818 deguna pilieni.

Aktīvās vielas deguna pilienos

Deguna pilienu gatavošanā tika izmantotas 15 aktīvo vielu substances un 10 rūpnieciski ražotie medikamenti. 3.12. tabulā iekļautas tās aktīvās vielas, kuras tika izrakstītas piecās un vairāk receptēs (3.12. tabula).

3.12. tabula

Deguna pilienu gatavošanā izmantotās aktīvās vielas

Nr.	Aktīvā viela	Ekstemporālo recepšu skaits, n (%)
1.	Efedrīna hidrohlorīds	519 (63,45)
2.	Sudraba proteināts (protargols)	222 (27,14)
3.	Prednizolons (tabletes)	198 (24,21)
4.	Adrenalīns (šķīdums injekcijām)	156 (19,07)
5.	Hidrokortizona acetāts, lidokaīna hidrohlorīds (suspensija injekcijām)	144 (17,60)
6.	Deksametazona nātrija fosfāts (šķīdums injekcijām)	127 (15,53)
	Deksametazons (tabletes)	26 (3,18)
7.	Nitrofurāls	86 (10,51)
8.	Hloramfenikols	40 (4,89)
9.	Rezorcīns	20 (2,44)
10.	Triamcinolons (tabletes)	15 (1,83)
11.	Cinka sulfāts	12 (1,47)
12.	Gentamicīna sulfāts (šķīdums injekcijām)	11 (1,34)
13.	Sulfanilamīds	11 (1,34)
14.	Benzokaīns	9 (1,10)
15.	Mentols	9 (1,10)
16.	Sulfacetamīda nātrijs	9 (1,10)
17.	Retinola acetāta šķīdums-eļļa	9 (1,10)
18.	Aminokapronskābe	6 (0,73)

Deguna pilienu gatavošanā biežāk izmantoto aktīvo vielu raksturojums, to biežākās kombinācijas

Efedrīna hidrohlorīds ir simpatomimētisks līdzeklis, ko izmanto rinoloģijā, lai sašaurinātu paplašinātos asinsvadus deguna gļotādā.[119] Latvijā kā vienīgā aktīvā viela efedrīna hidrohlorīds bija izrakstīts 10 receptēs. Analizētajās Latvijas aptieku receptēs efedrīna hidrohlorīdu visbiežāk kombinēja ar šādām aktīvajām vielām: prednizolona tabletes (180 receptes), hidrokortizona acetāta un lidokaīna hidrohlorīda suspensija injekcijām (129 receptes), deksametazona nātrija fosfāta šķīdums injekcijām (125 receptes), adrenalīna šķīdums injekcijām (93 receptes) un nitrofurāls (75 receptes).

Otrai biežāk izrakstītajai aktīvajai vielai sudraba proteinātam (protargolam) piemīt antiseptiska, savelkoša un pretiekaisuma darbība.[105] Gandrīz visās receptēs sudraba proteināts tika izmantots kā vienīgā aktīvā viela deguna pilienu izgatavošanā. Trijās analizētajās receptēs sudraba proteināts bija izrakstīts kombinācijā ar adrenalīna šķīdumu injekcijām.

Prednizolonam piemīt pretiekaisuma darbība.[120] Latvijā zāļu gatavošanai izmantoja prednizolona tabletes. Analizētajās Latvijas aptieku receptēs prednizolonu visbiežāk izrakstīja trijās galvenajās kombinācijās: prednizolona tabletes–efedrīna hidrohlorīds (110 receptes), prednizolona tabletes–efedrīna hidrohlorīds–adrenalīna šķīdums injekcijām (68 receptes) un prednizolona tabletes–adrenalīna šķīdums injekcijām–hloramfenikols (18 receptes).

Adrenalīns tāpat kā efedrīna hidrohlorīds ir simpatomimētisks līdzeklis.[119] Latvijā adrenalīna šķīdums injekcijām tiek izrakstīts ekstemporāli izgatavojamo deguna pilienu sastāvā kā deguna gļotādas tūsku mazinošs līdzeklis. Latvijas aptieku analizētajās receptēs adrenalīnu visbiežāk kombinēja ar tām pašām aktīvajām vielām, ar kurām kombinēja prednizolonu. Adrenalīnu visbiežāk kombinēja ar efedrīna hidrohlorīdu (93 receptes), prednizolona tabletēm (86 receptes), hloramfenikolu (28 receptes), rezorcīnu (20 receptes), hidrokortizona acetāta un lidokaīna hidrohlorīda suspensiju injekcijām (18 receptes).

Pirmās klases steroīdam hidrokortizona acetātam piemīt pretiekaisuma darbība.[56] Savukārt lidokaīns ir vietējās anestēzijas līdzeklis.[119,121] Analizētajās Latvijas aptieku receptēs biežākā aktīvo vielu kombinācija bija rūpnieciski ražota hidrokortizona acetāta un lidokaīna hidrohlorīda suspensija injekcijām–efedrīna hidrohlorīds (129 receptes). 113 recepšu sastāvā bija tikai trīs minētās aktīvās vielas, bet 16 receptēs šai kombinācijai vēl tika pievienota viena līdz trīs aktīvās vielas, visbiežāk nitrofurāls (4 receptes), adrenalīna šķīdums injekcijām (4 receptes), hloramfenikols (3 receptes) un sulfanilamīds (3 receptes).

Deksametazons tāpat kā prednizolons un hidrokortizona acetāts pieder steroīdajiem hormoniem. Deksametazonam piemīt spēcīga pretiekaisuma iedarbība.[122] Analizētajās Latvijas aptieku deguna pilienu receptēs izmantoja deksametazona nātrija fosfāta šķīdumu injekcijām

un deksametazona tabletes. Gan deksametazona nātrija fosfāta šķīdums injekcijām, gan deksametazona tabletes visbiežāk tika izrakstīti kombinācijā ar efedrīna hidrohlorīdu (125 receptes un 26 receptes). 74 recepšu sastāvā bija tikai šīs divās aktīvās vielas, bet 77 receptēs pie minētās kombinācijas bija izrakstītas vēl viena līdz divas aktīvās vielas, visbiežāk nitrofurāls (44 receptes).

Nitrofurālam piemīt antibakteriāla darbība pret grampozitīviem un gramnegatīviem patogēniem mikroorganismiem.[105] Latvijas otolaringologu un ģimenes ārstu izrakstītajās receptēs nitrofurālu visbiežāk kombinēja ar efedrīna hidrohlorīdu (75 receptes), deksametazona nātrija fosfāta šķīdumu injekcijām vai deksametazona tabletēm (44 receptes), hidrokortizona acetāta un lidokaīna hidrohlorīda suspensiju injekcijām (15 receptes), adrenalīna šķīdumu injekcijām (12 receptes) un sulfanilamīdu (9 receptes).

Hloramfenikols ir plaša spektra antibakteriāls līdzeklis ar bakteriostatisku iedarbību pret grampozitīviem un gramnegatīviem patogēniem mikroorganismiem.[53] Analizētajās deguna pilienu receptēs hloramfenikolu visbiežāk kombinēja ar šādām aktīvajām vielām: adrenalīna šķīdums injekcijām (28 receptes), prednizolona tabletes (18 receptes), efedrīna hidrohlorīds (11 receptes), deksametazona nātrija fosfāta šķīdums injekcijām (9 receptes) un rezorcīns (9 receptes).

Rezorcīnam piemīt antibakteriālas un vietēji anestezējošas īpašības.[105] Visās analizētajās rezorcīnu saturošajās deguna pilienu receptēs tas tika kombinēts ar adrenalīna šķīdumu injekcijām (20 receptes). Septiņu recepšu sastāvā bija tikai šīs divas aktīvās vielas, bet 13 receptēs bija izrakstīta vēl trešā aktīvā viela, visbiežāk hloramfenikols (9 receptes).

Tā kā triamcinolons pieder steroīdo hormonu grupai, tam piemīt pretiekaisuma darbība.[123] Visās otolaringologu un ģimenes ārstu izrakstītajās deguna pilienu receptēs triamcinolons tika kombinēts ar efedrīna hidrohlorīdu (15 receptes), 14 receptēs minētajai kombinācijai vēl tika pievienots adrenalīna šķīdums injekcijām.

Deguna pilienu gatavošanā biežāk izmantoto aktīvo vielu un to kombināciju salīdzinājums ar Vācijas, ASV un Austrālijas receptūru

Promocijas darba tapšanas gaitā noskaidroju, ka *USP Compounding Compendium* nav iekļauti deguna pilienu priekšraksti,[24] tāpēc Latvijā izrakstītās aktīvās vielas un to kombinācijas bija iespējams salīdzināt tikai ar Vācijas un Austrālijas receptūru.

DAC/NRF ir iekļauti šādi standartizēti deguna pilienu priekšraksti lietošanai rinoloģijā: nātrija hlorīda izotoniskais (0,9 %) un hipertoniskais (1,5 %) šķīdums, kā arī sudraba proteināta (protargola) 2 % un 5 % šķīdumi. Priekšrakstus ar nātrija hlorīdu tiek piedāvāts gatavot divos

veidos (ar palīgvielām viskozitātes palielināšanai vai bez tām). Abus veidus iespējams iepakot gan kā deguna pilienus, gan kā deguna aerosolus.[23]

Kā jau rakstīts iepriekš, arī Latvijā deguna pilieni ar sudraba proteinātu tiek plaši izrakstīti. Atšķirībā no Vācijas analizētajās Latvijas aptieku receptēs netika izrakstīts 5 % šķīdums. Latvijas otolaringologi un ģimenes ārsti izrakstīja zemākas koncentrācijas sudraba proteināta šķīdumus – 1 % un 2 %.

Analizētajās Latvijas receptēs nebija atrodami šķīdumu sastāvi ar nātrija hlorīdu kā vienīgo aktīvo vielu, bet Latvijas tirgū ir pieejami rūpnieciski ražoti izotoniskie un hipertoniskie jūras ūdens šķīdumi. Latvijas otolaringologu un ģimenes ārstu izrakstītajās receptēs nātrija hlorīds pārsvarā tika izrakstīts receptēs ar nitrofurālu (86 receptes). Nātrija hlorīds ir nepieciešams, lai uzlabotu nitrofurāla šķīdību ūdenī. Atlikušajās 11 receptēs nātrija hlorīds, visticamāk, tika izmantots nepieciešamā osmotiskā spiediena nodrošināšanai. Abu minēto iemeslu dēļ nātrija hlorīds tika iekļauts nākamajā promocijas darba nodaļā par deguna pilienu pagatavošanā izmantotajām palīgvielām.

DAC/NRF uzturētajā ekstemporālo zāļu priekšrakstu datubāzē ir atrodami vairāki standartizēti un pārbaudīti deguna pilienu priekšraksti. Šajos priekšrakstos ir iekļautas arī Latvijā izrakstītās aktīvās vielas, bet to kombinācijas ir atšķirīgas. Piemēram, priekšraksts, kur adrenalīna hidrohlorīds tiek kombinēts ar mentolu, eikalipta eļļu un alumīnija acetāta-tartrāta šķīdumu, kā arī priekšraksts, kur mentols ir kombinācijā ar glikozes monohidrātu.[27]

DAC/NRF uzturētajā datubāzē ir iekļauti arī deguna pilienu un deguna aerosolu priekšraksti, kuri nav standartizēti, bet kuru lietošana ir pieļaujama, izvērtējot datubāzē sniegtos komentārus. Vairākos sastāvos ir izmantotas Latvijā izrakstītās aktīvās vielas, piemēram, deksametazons, adrenalīns, mentols, efedrīna hidrohlorīds, triamcinolona acetonīds.[27] Datubāzē ir iekļauta deksametazona un adrenalīna injekciju šķīduma kombinācija, kura ir atrodama arī septiņās Latvijas aptieku analizētajās receptēs, kā arī deksametazona un efedrīna hidrohlorīda kombinācija, kura ir atrodama 151 Latvijas aptieku analizētajā receptē.

Vācijas profesionālajā literatūrā par ekstemporālo zāļu gatavošanā izmantojamām aktīvajām vielām un palīgvielām ir atrodamas hidrokortizona acetāta, triamcinolona acetonīda un mentola pieļaujamās koncentrācijas intranazāli lietojamos līdzekļos,[57] kas norāda, ka šīs vielas var tikt izmantotas šādos pagatavojumos. Šīs vielas ir atrodamas arī Latvijas otolaringologu un ģimenes ārstu izrakstītajos pagatavojumos lietošanai deguna dobumā.

Tāpat kā Vācijā, arī Austrālijā priekšrakstu lietošanai degunā nav daudz – *APF* ir iekļauti tikai divi deguna pilienu priekšraksti un viens šķīdums deguna dobuma skalošanai. Deguna pilienos kā aktīvo vielu izmanto efedrīna hidrohlorīdu vai fenilefrīna hidrohlorīdu. Abi deguna pilieni ir paredzēti deguna gļotādas tūskas mazināšanai. Līdzīgi *DAC/NRF* tiek pieļauta

pagatavoto sastāvu iepakošana gan deguna pilienu, gan aerosola formā. Šķīdums deguna dobuma skalošanai satur nātrija hidrogēnkarbonātu un nātrija hlorīdu.[25]

Kā jau rakstīts iepriekš, efedrīna hidrohlorīds bija vispopulārākā aktīvā viela Latvijas otolaringologu un ģimenes ārstu izrakstītajos deguna pilienos. Atšķirībā no Austrālijas Latvijas aptieku analizētajās receptēs efedrīna hidrohlorīdu pārsvarā izrakstīja kombinācijā ar citām aktīvajām vielām, nevis kā vienīgo aktīvo vielu. Savukārt fenilefrīna hidrohlorīds nebija atrodams Latvijas aptieku analizētajās receptēs. Latvijā ir pieejami rūpnieciski ražoti deguna pilieni, kur fenilefrīns tiek kombinēts ar dimetindēna maleātu.[124] Nātrija hidrogēnkarbonāta kombinācija ar nātrija hlorīdu nebija sastopama Latvijas aptieku analizētajās receptēs, bet bija divi deguna pilienu priekšraksti, kur nātrija hidrogēnkarbonāts tika izmantots kā vienīgā aktīvā viela.

APF ir iekļauti ne tikai deguna pilieni un aerosoli, bet arī divi šķīdumi inhalācijām, kuri tiek lietoti deguna aizlikuma mazināšanai. Šajos šķīdumos mentols tiek izmantots kā vienīgā aktīvā viela vai kombinēts ar priedes vai tējas koka ēterisko eļļu.[25] Latvijas aptieku analizētajās receptēs nebija atrodami šķīdumi inhalācijām.

Deguna pilienu gatavošanā izmantotās palīgvielas

Analizētajās Latvijas otolaringologu un ģimenes ārstu izrakstītajās receptēs tika izmantotas deviņas palīgvielas (3.13. tabula), bet pagatavojumu sastāvā nonāca arī palīgvielas no izmantotajām rūpnieciski ražotajām gatavajām zāļu formām.

3.13. tabula

Deguna pilienu gatavošanā izmantotās palīgvielas

Nr.	Palīgviela	Ekstemporālo recepšu skaits, n (%)
1.	Attīrītais ūdens	765 (93,52)
2.	Etilspirts (96 %)	114 (14,90)
3.	Nātrija hlorīds	97 (11,86)
4.	Piparmētras ūdens	43 (5,26)
5.	Borskābe	36 (4,40)
6.	Olīveļļa	13 (1,58)
7.	Glicerīns	4 (0,49)
8.	Vazelīneļļa	2 (0,24)
9.	Saulespuķu eļļa	1 (0,12)

Deguna pilienu gatavošanā izmantoto palīgvielu salīdzinājums ar Vācijas, ASV un Austrālijas receptūru

Kā jau minēts iepriekš, *USP Compounding Compendium* nav iekļauti deguna pilienu priekšraksti,[24] tāpēc Latvijā izrakstītās palīgvielas tika salīdzinātas tikai ar Vācijas un Austrālijas receptūru.

DAC/*NRF* un tās uzturētajā datubāzē iekļautajos deguna pilienu un deguna aerosolu priekšrakstos ir atrodamas vairākas Latvijā lietotas palīgvielas – attīrītais ūdens, izotoniskais nātrija hlorīda šķīdums, glicerīns, vazelīneļļa.[23,27] Apskatot Latvijā lietotās palīgvielas un salīdzinot tās ar Vācijā izmantotajām, jāpiemin kāda nianse. Neskaitot palīgvielas no izmantotajām rūpnieciski ražotajām gatavajām zāļu formām, lielākā daļa analizēto Latvijas aptieku recepšu saturēja tikai vienu palīgvielu – attīrīto ūdeni. Atšķirībā no Vācijas palīgvielas, kuras ir nepieciešamas deguna pilienu izotonizēšanai, tika pievienotas reti. Vācijā deguna pilienu izotonizēšanai izmanto nātrija hlorīdu, glicerīnu, propilēnglikolu, sorbitolu un glikozi.[125] Arī Austrālijā *APF* iekļautajos deguna pilienu priekšrakstos ir tikai viena aktīvā viela (efedrīna hidrohlorīds vai fenilefrīna hidrohlorīds), bet līdzīgi Vācijai tiek pievienotas vairākas palīgvielas, lai izvairītos no nelabvēlīgas ietekmes uz deguna gļotādu. Šim nolūkam tiek izmantotas šādas palīgvielas: attīrītais ūdens, nātrija hlorīds, propilēnglikols un konservants hlorbutanols. Deguna pilieniem ar fenilefrīna hidrohlorīdu kā konservants vēl tika pievienots nātrija metabisulfīts.[25] Latvijā, gatavojot efedrīna hidrohlorīda ūdens šķīdumus, konservanti netika pievienoti.

Latvijas aptieku deguna pilienu receptēs tika izrakstīts etilspirts, kurš neparādās Vācijas priekšrakstos. Analizētajās receptēs etilspirts tika izrakstīts recepšu sastāvos esošo tablešu saberšanai. Visbiežāk etilspirts tika pievienots, lai saberztu prednizolona tabletes (101 recepte). Etilspirts (90 % *v*/*v*) tiek izmantots kā palīgviela *APF* iekļautajos šķīdumos inhalācijām.[25]

Analizētajās Latvijas aptieku receptēs bija izrakstīta arī borskābe. Vācijā borskābi un tās sāļus drīkst izmantot tikai kā buferi acu pilienos, bet šo vielu izmantošana degunā lietojamās zāļu formās ir aizliegta.[53]

Nākamā Latvijā biežāk izrakstītā palīgviela olīveļļa ir atrodama vairākos priekšrakstos *DAC*/*NRF* uzturētajā datubāzē, bet tajos olīveļļa ir iekļauta tikai mīksto intranazāli lietojamo zāļu formu sastāvos. Toties datubāzē ir iekļauts deguna pilienu priekšraksts, kur aktīvās vielas tiek šķīdinātas citā augu eļļā – zemesriekstu eļļā.[27] Vācijas profesionālajā literatūrā lipīdus saturošām zāļu formām lietošanai degunā ir pievērsta pastiprināta uzmanība un ārsti tiek brīdināti, ka lipīdi var tikt aspirēti un veicināt eksogēnas lipīdu pneimonijas attīstību.[53] *APF* tāpat kā Vācijas literatūrā ir pievērsta uzmanība eļļas šķīdumiem un to iespējamai aspirācijai.[25]

Vācijā tiek izmantotas arī citas palīgvielas, piemēram, vidējo ķēžu triglicerīdi tiek lietoti kā sintētiskie pamati, hidroksietilceluloze lietota organisku želeju veidošanai, benzalkonija hlorīds lietots kā konservants, bet emulsiju veidošanai izmanto polisorbātu 80.[27,58]

3.5.2. Mīkstās zāļu formas intranazālai lietošanai

Pēc ģimenes ārstu un otolaringologu izrakstītām receptēm tika izgatavotas 276 mīkstās zāļu formas intranazālai lietošanai.

Aktīvās vielas mīkstajās zāļu formās intranazālai lietošanai

Deguna ziežu gatavošanā tika izmantotas 14 aktīvo vielu substances un 15 rūpnieciski ražotās zāļu formas. 3.14 tabulā iekļautas tās aktīvās vielas, kuras tika izrakstītas piecās un vairāk receptēs (3.14. tabula).

3.14. tabula

Deguna ziežu gatavošanā izmantotās aktīvās vielas

Nr.	Aktīvā viela	Ekstemporālo recepšu skaits, n (%)
1.	Sulfanilamīds	226 (81,88)
2.	Kampars	219 (79,35)
3.	Adrenalīns (šķīdums injekcijām)	209 (75,72)
4.	Deksametazona nātrija fosfāts (šķīdums injekcijām)	182 (65,94)
	Deksametazons (tabletes)	14 (5,07)
5.	Ampicilīna trihidrāts (no kapsulām)	185 (67,02)
	Ampicilīns nātrija sāls veidā (pulveris injekciju šķīduma izgatavošanai)	5 (1,81)
6.	Piparmētras ēteriskā eļļa	176 (63,77)
7.	Efedrīna hidrohlorīds	82 (29,71)
8.	Mentols	32 (11,59)
9.	Triamcinolona acetonīds (ziede)	13 (4,71)
	Triamcinolons (tabletes)	11 (3,99)
10.	Sulfatiazols	23 (8,33)
11.	Eikalipta ēteriskā eļļa	22 (7,97)
12.	Prednizolons (tabletes)	19 (6,88)
	Prednizolons (ziede)	2 (0,72)
13.	Sulfadimidīns	19 (6,88)
14.	Difenhidramīna hidrohlorīds	6 (2,17)
15.	Hidrokortizona acetāts (ziede)	5 (1,81)
16.	Nitrofurāls	5 (1,81)

Intranazālās lietošanas mīksto zāļu formu gatavošanā biežāk izmantoto aktīvo vielu raksturojums, to biežākās kombinācijas

175 deguna ziežu receptes jeb 63,41 % recepšu saturēja vienādu aktīvo vielu kombināciju: sulfanilamīds–kampars–adrenalīna šķīdums injekcijām–deksametazona nātrija fosfāta šķīdums injekcijām–ampicilīna trihidrāts no kapsulām–piparmētras ēteriskā eļļa. Šo aktīvo vielu kombināciju saturošas deguna ziedes tika izgatavotas septiņās analizētajās aptiekās, kuras pārstāvēja četrus statistiskos reģionus, līdz ar to var izslēgt, ka receptes izrakstījis tikai viens speciālists.

Kā jau rakstīts iepriekš, sulfanilamīdam piemīt antibakteriālas īpašības pret grampozitīvām un gramnegatīvām baktērijām.[68,126] Analizētajās Latvijas aptieku receptēs sulfanilamīdu visbiežāk kombinēja ar šādām aktīvajām vielām: kampars (206 receptes), adrenalīna šķīdums injekcijām (193 receptes), ampicilīna trihidrāts no kapsulām (184 receptes), deksametazona nātrija fosfāta šķīdums injekcijām (181 recepte), piparmētras ēteriskā eļļa (176 receptes), efedrīna hidrohlorīds (38 receptes), sulfatiazols (22 receptes), eikalipta ēteriskā eļļa (22 receptes).

Kampars rada lokālu vazodilatāciju un izraisa vietēji kairinošu un pretsāpju efektu.[68] Latvijas otolaringologu un ģimenes ārstu izrakstītajās un aptiekās izgatavotajās receptēs kamparu visbiežāk kombinēja ar tām pašām aktīvajām vielām, ar kurām kombinēja sulfanilamīdu. Kampars kopā ar sulfanilamīdu tika izrakstīts 206 receptēs, ar adrenalīna šķīdumu injekcijām – 193 receptēs, ar ampicilīna trihidrātu no kapsulām – 181 receptē, ar deksametazona nātrija fosfāta šķīdumu injekcijām – 177 receptēs, ar piparmētras ēterisko eļļu – 175 receptēs, ar efedrīna hidrohlorīdu – 35 receptēs, ar sulfatiazolu – 23 receptēs, ar eikalipta ēterisko eļļu – 22 receptēs.

Adrenalīna īpašības, kuru dēļ tas tiek lietots rinoloģijā, ir aprakstītas iepriekš. Adrenalīns visbiežāk tika izrakstīts iepriekš minētajā vispopulārākajā kombinācijā, kā arī ar efedrīna hidrohlorīdu (21 recepte), mentolu (15 receptes) un prednizolona tabletēm (13 receptes).

Deksametazona nātrija fosfāta šķīdums injekcijām tāpat kā adrenalīns visbiežāk tika izrakstīts minētajā kombinācijā. Izņemot šīs aktīvās vielas, deksametazona nātrija fosfāta šķīdums izrakstīts vēl kopā ar 11 citām aktīvajām vielām, bet ļoti reti – ar katru no tām četrās un mazāk receptēs.

Ampicilīna trihidrāts ir plaša spektra beta laktāma antibiotika.[68,106] Ampicilīns visbiežāk tika izrakstīts tajā pašā populārajā kombinācijā, kā arī ar prednizolona tabletēm (9 receptes). Ar pārējām aktīvajām vielām tas tika izrakstīts tikai pāris receptēs.

Piparmētras ēteriskā eļļa satur ne mazāk kā 50 % mentola.[68] Mentols izraisa lokālu kairinājumu, ko pavada aukstuma sajūta, kā arī asinsvadu paplašināšanās.[68,105] Piparmētras eļļa tikai vienā receptē tika izrakstīta kombinācijā ar amoksicilīna trihidrātu no kapsulām, pārējās receptēs tā parādījās jau minētajā biežāk izrakstītajā kombinācijā.

Kā jau rakstīts iepriekš, efedrīna hidrohlorīds tiek izmantots deguna aizlikuma mazināšanai.[68] Analizētajās Latvijas aptieku receptēs efedrīna hidrohlorīdu visbiežāk kombinēja ar šādām aktīvajām vielām: sulfanilamīdu (38 receptes), kamparu (35 receptes), mentolu (29 receptes), triamcinolona acetonīda ziedi vai triamcinolona tabletēm (24 receptes),

sulfatiazolu (23 receptes), eikalipta ēterisko eļļu (22 receptes), adrenalīna šķīdumu injekcijām (21 recepte).

Mentola īpašības, kuru dēļ to pievieno deguna zāļu formās, ir aprakstītas sadaļā par piparmētras eļļu. Analizētajās Latvijas aptieku receptēs mentolu visbiežāk kombinēja ar šādām aktīvajām vielām: efedrīna hidrohlorīdu (29 receptes), adrenalīna šķīdumu injekcijām (15 receptes), kamparu (12 receptes), triamcinolona acetonīda ziedi vai triamcinolona tabletēm (11 receptes), prednizolona ziedi vai tabletēm (11 receptes).

Triamcinolonam piemīt pretiekaisuma un pretalerģiska darbība.[127] Analizētajās Latvijas aptieku deguna ziežu receptēs izmantoja triamcinolona tabletes un triamcinolona acetonīda ziedi. Visās analizētajās receptēs gan triamcinolona tabletes, gan triamcinolona acetonīda ziede bija izrakstīta kombinācijā ar efedrīna hidrohlorīdu (24 receptes). Astoņu recepšu sastāvā bija tikai divas minētās aktīvās vielas, bet 16 receptēs šai kombinācijai vēl tika pievienota viena līdz četras aktīvās vielas, visbiežāk adrenalīna šķīdums injekcijām (11 receptes), mentols (11 receptes) un sulfanilamīds (10 receptes).

Sulfatiazols ir īslaicīgas darbības sulfanilamīdu grupas antibakteriāls līdzeklis.[128] Savukārt eikalipta ēteriskajai eļļai piemīt antiseptiskas un pretiekaisuma īpašības.[105] 22 receptēs abas aktīvās vielas bija izrakstītas šādā kombinācijā: kampars–efedrīna hidrohlorīds–sulfanilamīds–sulfatiazols–eikalipta ēteriskā eļļa; no tām 18 receptēs bija pievienots sulfadimidīns.

Intranazālās lietošanas mīksto zāļu formu gatavošanā biežāk izmantoto aktīvo vielu un to kombināciju salīdzinājums ar Vācijas, ASV un Austrālijas receptūru

USP Compounding Compendium nav iekļauti mīksto zāļu formu priekšraksti intranazālai lietošanai,[24] tāpēc Latvijā izrakstītās aktīvās vielas un to kombinācijas tika salīdzinātas ar Vācijas un Austrālijas receptūru.

DAC/NRF ir iekļauta ziede ar mentolu, kuru izmanto rinīta gadījumā.[23] Latvijā arī izraksta mentolu saturošas deguna ziedes, bet atšķirībā no Vācijas analizētajās Latvijas aptieku receptēs mentols netika izmantots kā vienīgā aktīvā viela, visās receptēs mentols tika izrakstīts kombinācijā ar vismaz vienu citu aktīvo vielu.

DAC/NRF uzturētajā datubāzē ir iekļauti mīksto zāļu formu priekšraksti intranazālai lietošanai, kuru lietošana ir pieļaujama, izvērtējot datubāzē sniegtos komentārus. Šajos priekšrakstos ir atrodamas vairākas Latvijā lietotas aktīvās vielas, piemēram, adrenalīns, deksametazons, hidrokortizons, kā arī mentols. Līdzīgi Latvijā gatavošanā izmanto rūpnieciski ražotu adrenalīna šķīdumu injekcijām. Vairākās datubāzē esošajās intranazālo krēmu receptēs ir atrodama šāda trīs aktīvo vielu kombinācija: mentols–adrenalīna šķīdums

injekcijām–alumīnija acetāta-tartrāta šķīdums.[27] Kā jau rakstīts iepriekš, mentola un adrenalīna injekciju šķīduma kombinācija ir atrodama arī analizētajās Latvijas aptieku receptēs. Datubāzē ir aprakstīti priekšraksti ar retinola acetāta šķīdumu eļļā dažādās kombinācijās, tai skaitā ar salicilskābi.[27] Šīs aktīvās vielas ir atrodamas arī analizētajās Latvijas aptieku receptēs, bet tās netika atspoguļotas 3.14. tabulā, jo izrakstītas ļoti reti (retinola acetāta šķīdums eļļā – četrās receptēs; salicilskābe – vienā receptē). *DAC/NRF* komanda, komentējot salicilskābi saturošas ziedes lietderību, norādīja, ka nav saprotama salicilskābes indikācija un terapeitiskais ieguvums.[27]

APF ir iekļauts viens deguna pastas priekšraksts. Pasta satur divas aktīvās vielas – kokaīnu un adrenalīnu. Attiecīgā pasta tiek lietota kā lokālais anestēzijas līdzeklis.[25] Latvijas aptieku analizētajās receptēs bija atrodams tikai adrenalīns. Atšķirībā no Latvijas *APF* izmanto aktīvās vielas substanci, nevis rūpnieciski ražotas ampulas.[25]

Intranazālās lietošanas mīksto zāļu formu gatavošanā izmantotās palīgvielas

Analizētajās Latvijas otolaringologu un ģimenes ārstu izrakstītajās receptēs tika izmantotas 11 palīgvielas (3.14. tabula), bet recepšu sastāvā nonāca arī palīgvielas no izmantotajām rūpnieciski ražotajām gatavajām zāļu formām.

3.14. tabula

Intranazālās lietošanas mīksto zāļu formu gatavošanā izmantotās palīgvielas

Nr.	Palīgviela	Ekstemporālo recepšu skaits, n (%)
1.	Vazelīns	248 (89,86%)
2.	Lanolīns	226 (81,88%)
3.	Citrāls	30 (10,87%)
4.	Olīveļļa	30 (10,87%)
5.	Etilspirts (96 %)	28 (10,14%)
6.	Vazelīneļļa	13 (4,71%)
7.	Saulespuķu eļļa	8 (2,90%)
8.	Attīrītais ūdens	7 (2,54%)
9.	Glicerīns	4 (1,45%)
10.	Borskābe	2 (0,72%)
11.	Cietais parafīns	1 (0,36%)

Mīksto zāļu formu intranazālai lietošanai izmantoto palīgvielu salīdzinājums ar Vācijas, ASV un Austrālijas receptūru

Kā jau minēts iepriekš, *USP Compounding Compendium* nav iekļauti mīksto zāļu formu intranazālai lietošanai priekšraksti,[24] tāpēc Latvijā izrakstītās palīgvielas tika salīdzinātas ar Vācijas un Austrālijas receptūru.

DAC/NRF un tās uzturētajā datubāzē iekļautajos priekšrakstos ir atrodamas vairākas Latvijā lietotas palīgvielas – vazelīns, lanolīns, olīveļļa, vazelīneļļa, attīrītais ūdens.[23,27] Vienā no datubāzē iekļautajiem priekšrakstiem ir izmantota citronu eļļa, kuras galvenā sastāvdaļa ir citrāls.[27] Saulespuķu eļļa nav atrodama Vācijas priekšrakstos, toties datubāzē ir iekļauts priekšraksts ar citu augu eļļu – zemesriekstu eļļu.[27] Divās Latvijas aptieku analizētajās receptēs bija izrakstīta borskābe. Ka jau rakstīts iepriekš, Vācijā borskābi un tas sāļus nedrīkst izmantot pagatavojumos lietošanai deguna dobumā.[53]

Vācijā deguna mīksto zāļu formu izgatavošanā līdztekus tikko pieminētiem pamatiem tiek izmantotas arī citas palīgvielas, piemēram, kā konservants tiek lietots propilēnglikols,[53] kā sintētiskās eļļas – vidējo ķēžu triglicerīdi.[58]

Lai nepieļautu lipīdu pneimonijas attīstību, Vācijas literatūrā ieteikts lipīdu saturošās mīkstās zāļu formas intranazāli nelietot ilgstoši, kā arī nelietot tās tieši pirms gulētiešanas.[23,53]

Kā jau rakstīts iepriekš, *APF* ir iekļauta viena deguna pasta. Pastas gatavošanā tiek izmantotas šādas palīgvielas: hlorbutanols, vazelīneļļa un vazelīns.[25] Latvijā hlorbutanols netika pievienots, izgatavojot mīkstās zāļu formas lietošanai degunā, bet vazelīns un vazelīneļļa ir atrodamas Latvijas aptieku analizētajās receptēs.

3.6. Latvijā izmantotās aktīvās vielas, kuru lietošanu aptiekas pagatavojumos Vācijā klasificē kā nedrošu

Analizējot dermatoloģijā un rinoloģijā izrakstītos sastāvus, tika identificētas vairākas vielas, kuru lietošana Vācijā tiek uzskatīta par diskutablu vai pat nepieļaujamu noteiktās zāļu formās. *DAC/NRF* ir pieejama informācija par vielām, kuru lietošanu aptiekas pagatavojumos Vācijas farmaceitu zāļu komisija (*AMK*) klasificē kā nedrošu. Informācija pieejama *DAC/NRF* iekļautā tabulā "Tab. I.5.–2: Vielas un receptūra, kuru izsniegšana ir aizliegta" (*Tab. I.5.–2: Bedenkliche Stoffe / Rezepturen, deren Abgabe verboten ist*). Jāpiebilst, ka tabulā iekļautā informācija attiecas uz vielām, kuras *AMK* ir klasificējusi kā nedrošas lietošanai cilvēkam, šajā tabulā netika apskatīta to lietošana dzīvniekiem.[23] Lai gan šo vielu sarakstam nav juridiska spēka, tomēr Vācijas farmaceiti un ārsti tiek aicināti ņemt vērā pieejamo informāciju par sarakstā minētajām vielām, veicot individuāla pacienta ieguvumu un risku novērtējumu. Tā kā šādu vielu esamība Latvijas receptēs rada risku pacienta drošībai, bet iepriekš tika analizētas tikai Latvijas dermatovenerologu, ģimenes ārstu un otolaringologu biežāk izrakstītās aktīvās vielas, to kombinācijas un palīgvielas, attiecīgās vielas tika meklētas visās iegūtajās Latvijas aptieku receptēs. Lai gūtu priekšstatu par šo vielu izmantošanas paradumiem ārpus Eiropas Savienības (ES), informācija par tām tika meklēta jau minētajos ASV un Austrālijas avotos. Tika izvēlēts arī *International Journal of Pharmaceutical Compounding* (*IJPC*), jo šajā žurnālā

regulāri tiek publicēta jaunākā un aktuālākā informācija par zāļu gatavošanu ASV un daudzās citās pasaules valstīs.

Analizējot visas iegūtās Latvijas aptieku ekstemporālās receptes (6227 receptes), tika identificētas septiņas vielas, kuru lietošana Vācijā tiek klasificēta kā nedroša un ir pieļaujama tikai atsevišķos izņēmuma gadījumos.

3.15. tabula

Vielas, kuras ir atrodamas Latvijas ārstniecības personu izrakstītajās receptēs, bet kuru izmantošana zāļu izgatavošanā Vācijā ir ierobežota

Nr.	Viela	Ekstemporālo recepšu skaits, n (%)
1.	Borskābe	1190 (19,11)
2.	Dzīvsudraba oksīds	116 (1,86)
3.	Nātrija bromīds	114 (1,83)
4.	Nātrija tetraborāts	58 (0,93)
5.	Fenols, sašķidrināts	36 (0,58)
6.	Kālija bromīds	11 (0,18)
7.	Formaldehīda šķīdums (35 %)	7 (0,11)

Tā kā šo kā nedrošu klasificējamo vielu izmantošanas vēsture Latvijā rodama Padomju Sociālistisko Republiku Savienībā (PSRS), vēlējos noskaidrot, vai tās tiek pieminētas mūsdienu Krievijas profesionālajā literatūrā. Tika analizēts M. Maškovska (*Михаил Машковский*) grāmatas "Ārstniecības līdzekļi" 16. izdevums. Saskaņā ar P. Apiņa, J. Salaka un V. Pozņakas 2010. gada publikāciju "līdz 1990. gadam latviešu ārsti iztika ar Maškovska zāļu grāmatām krievu valodā".[129]

Grāmatas "Ārstniecības līdzekļi" pirmais izdevums tika izdots 1954. gadā PSRS. Šobrīd grāmatai ir bijuši 16 izdevumi. Grāmatā ietverta informācija ne tikai par rūpnieciski ražotiem preparātiem, bet arī aprakstīti sastāvi, kuri var tikt izgatavoti ekstemporāli. Grāmatas saturs regulāri tiek pārskatīts un atjaunots. Analizējot grāmatas dažādos izdevumus, iespējams izsekot līdzi izmaiņām daudzu aktīvo vielu lietošanā, kas ir radušās, ņemot vērā jaunākos zinātnes sasniegumus. Novecojušo aktīvo vielu monogrāfijas, kā arī receptūras ar šīm vielām tiek izslēgtas no grāmatas. Pēdējais izdevums satur aktuālāko informāciju par Krievijas Federācijā šobrīd lietotajām aktīvajām vielām.

Lai izsekotu nedrošo aktīvo vielu lietošanas vēsturei, tika analizēti arī grāmatas "Ārstniecības līdzekļi" vecāki izdevumi, kuri tika izmantoti Latvijā līdz PSRS sabrukumam:

- Otrais izdevums (1957. gads);
- Ceturtais izdevums (1960. gads);
- Sestais izdevums (1967. gads);
- Astotais izdevums (1977. gads);
- Devītais izdevums (1984. gads);
- Desmitais izdevums (1986. gads).

3.6.1. Borskābe un tās sāļi

Vācijā borskābi un tās sāļus atļauts izmantot homeopātijā, sākot no atšķaidījuma D4 un kā buferi, gatavojot acu pilienus. Pārējos gadījumos borskābes un tās sāļu izrakstīšana ir aizliegta zemās efektivitātes un resorbtīvas saindēšanās riska dēļ.[23]

Līdzīgi *DAC/NRF* arī grāmatas "Ārstniecības līdzekļi" pēdējā izdevumā ir uzsvērta borskābes resorbtīvā darbība un lēnā izvadīšanās no organisma. Agrāk šo vielu saturošus šķīdumus, ziedes un pūderus plaši nozīmēja gan bērniem, gan pieaugušajiem kā antiseptisku līdzekli. Tagad borskābes izmantošana tiek ierobežota. Borskābes preparātus neiesaka klāt uz plašiem ķermeņa laukumiem. Grāmatā joprojām ir pieminēti borskābi saturoši šķīdumi lietošanai uz ādas, ausīs un acīs, kā arī mīkstās zāļu formas un vaginālie supozitoriji.[105]

USP Compounding Compendium borskābe ir pieminēta saistībā ar *Aluminum Acetate Topical Solution* un *Aluminum Subacetate Topical Solution* stabilizāciju. Šie pagatavojumi var tikt stabilizēti ar borskābi, ir norādītas maksimāli pieļaujamās borskābes koncentrācijas un metode maksimāli pieļaujamās koncentrācijas pārbaudei.[24] Borskābe ir pieminēta arī dažos *IJPC* rakstos. Ir aprakstīta borskābes šķīduma izgatavošana, kas paredzēts lietošanai aizliktas auss gadījumā,[130] kā arī pūdera un vaginālo supozitoriju izgatavošana.[131,132] Turklāt borskābe var tikt izmantota oftalmoloģiskajos pagatavojumos, lai sasniegtu nepieciešamo izotoniskumu.[133]

APF ir aprakstīta buferšķīduma, kas satur borskābi un nātrija teraborātu, gatavošana. Borskābe vēl tiek izmantota divu ginekoloģisko līdzekļu izgatavošanā. *APF* ir iekļauti vaginālie supozitoriji un vaginālās kapsulas ar borskābi.[25]

Latvijā borskābi un tās sāli nātrija tetraborātu saturošas zāļu formas tika izgatavotas 15 analizētajās aptiekās. Šīs aptiekas pārstāvēja sešus statistiskos reģionus. Visvairāk borskābi saturošas receptes aptiekas saņēma no dermatovenerologiem (879 receptes), ģimenes ārstiem (214 receptes), otolaringologiem (32 receptes) un ķirurgiem (12 receptes). Visvairāk nātrija tetraborātu saturošas receptes aptiekas saņēma no dermatovenerologiem (15 receptes), ģimenes ārstiem (14 receptes) un ginekologiem (13 receptes). Gan borskābe, gan nātrija tetraborāts tika izrakstīti šķīdumu ārīgai lietošanai (248 receptes), suspensiju (841 recepte) un pulveru ārīgai lietošanai (23 receptes) sastāvā, bet borskābe vēl tika izrakstīta deguna pilienu (38 receptes) un mīksto zāļu formu (98 receptes) sastāvā. Ne borskābe, ne nātrija tetraborāts netika izmantoti vaginālo zāļu formu izgatavošanā.

Joprojām tik plašai borskābes un tās sāļu izmantošanai skaidrojums rodams faktā, ka grāmatas "Ārstniecības līdzekļi" analizētajos izdevumos, kas publicēti līdz Latvijas neatkarības atgūšanai, borskābe bija atrodama daudzu ekstemporālo zāļu priekšrakstos.[41,42,43,44,45,46]

3.6.2. Dzīvsudraba oksīds

Vācijā dzīvsudraba oksīdu atļauts izmantot homeopātijā, sākot no atšķaidījuma D4. Pārējos gadījumos dzīvsudraba oksīda izmantošana zāļu izgatavošanā ir aizliegta, jo tas ir mutagēns, teratogēns, nefrotoksisks, neirotoksisks.[23]

Grāmatas "Ārstniecības līdzekļi" pēdējā izdevumā dzīvsudraba oksīdu saturošie preparāti nav iekļauti.[105]

Dzīvsudraba oksīds nav pieminēts arī *USP Compounding Compendium*.[24] Toties *IJPC* ir pieminēti citi dzīvsudraba savienojumi – fenildzīvsudraba acetāts, fenildzīvsudraba nitrāts un timerozāls. Tie var tikt lietoti kā konservanti, ir norādītas arī to pieļaujamās koncentrācijas.[134]

APF dzīvsudraba oksīdu saturošie preparāti nav iekļauti.[25]

Latvijā dzīvsudraba oksīdu saturošas zāļu formas tika izgatavotas trijās analizētajās aptiekās. Šīs aptiekas pārstāvēja divus statistiskos reģionus. Dzīvsudraba oksīds tika izrakstīts tikai mīksto zāļu formu sastāvā. Dzīvsudraba oksīdu saturošas ziedes izrakstīja trīs specialitāšu ārsti – dermatovenerologi (60 receptes), oftalmologi (52 receptes) un ģimenes ārsti (4 receptes). Šo aktīvo vielu saturošas ziedes izrakstītas gan ādas slimību, gan acu slimību ārstēšanai. Visbiežāk tika izrakstīta acu ziede ar nosaukumu *Unguentum Hydrargyri oxydati flavi* (53 receptes). Ziede sastāv no dzīvsudraba oksīda, vazelīneļļas, lanolīna un vazelīna.

Šīs vielas lietošanas vēsture arī meklējama PSRS, jo grāmatas "Ārstniecības līdzekļi" izdevumos, kas publicēti laika periodā no 1957. līdz 1986. gadam, dzīvsudraba oksīdu var atrast sadaļā par antiseptiskajiem līdzekļiem.[41,42,43,44,45,46] Tajā laikā to lietoja dažādām acu (blefarīts, keratīts, konjunktivīts) un ādas (sikoze, seboreja) slimībām. Vēl 1986. gada grāmatas izdevumā ir iekļauti vairāki ziežu priekšraksti, tai skaitā acu ziede ar nosaukumu *Unguentum Hydrargyri oxydati flavi*.[46]

3.6.3. Bromīdi

Vācijā bromīdus saturošus šķīdumus atļauts izrakstīt tikai epilepsijas gadījumā, jo tiek uzskatīts, ka bromīdi kā sedatīvi līdzekļi ir novecojuši. Norādīts arī iemesls – bromīdi uzkrājas organismā un centrālajā nervu sistēmā (CNS). Lietojot bromīdus ilgstoši, var tikt novērota hroniska saindēšanās ar bromīdiem.[23,53]

Grāmatas "Ārstniecības līdzekļi" pēdējā izdevumā ir rakstīts, ka agrāk bromīdus saturošus preparātus plaši izmantoja to nomierinošās un pretkrampju darbības dēļ. Tagad bromīdus izmanto retāk, bet pavisam savu nozīmi tie nav zaudējuši. Grāmatā ir iekļauti Latvijā lietotie bromīdi – nātrija bromīds un kālija bromīds – un ir norādītas to lietošanas indikācijas, piemēram, neirastēnija, paaugstināta aizkaitināmība, bezmiegs, kā arī epilepsija. Ir norādītas arī

devas atkarībā no pacienta vecuma un indikācijas. Grāmatā iekļauti arī šķīdumu iekšķīgai lietošanai priekšraksti. Vienlaikus uzsvērts, ka, lietojot bromīdus ilgstoši, var rasties bromisms.[105]

USP Compounding Compendium ir iekļauti bromīdus saturoši preparāti lietošanai tikai veterinārijā.[24]

APF nātrija bromīdu vai kālija bromīdu saturoši preparāti nav iekļauti.[25]

Latvijā bromīdus saturošas zāļu formas tika izgatavotas 10 analizētajās aptiekās. Šīs aptiekas pārstāvēja piecus statistiskos reģionus. Visvairāk bromīdus saturošu ekstemporālo recepšu aptiekas saņēma no ģimenes ārstiem (45 receptes), bērnu neirologiem (18 receptes) un neirologiem (15 receptes). Latvijā kālija bromīds tika izrakstīts tikai šķīdumu iekšķīgai lietošanai sastāvā. Visās analizētajās receptēs kālija bromīdu izrakstīja kombinācijā ar nātrija bromīdu (11 receptes). Četru recepšu sastāvā bija tikai divas minētās aktīvās vielas, bet septiņās receptēs šai kombinācijai klāt tika pievienotas divas līdz četras aktīvās vielas, visbiežāk baldriāna tinktūra (6 receptes) un māteres tinktūra (6 receptes). Savukārt nātrija bromīds tika izrakstīts gan šķīdumu iekšķīgai lietošanai sastāvā (106 receptes), gan šķīdumu, kas paredzēti ārstnieciskai elektroforēzei, sastāvā (8 receptes). Visos šķīdumos, kas paredzēti ārstnieciskai elektroforēzei, nātrija bromīdu izrakstīja kā vienīgo aktīvo vielu. Tikai astoņos šķīdumos iekšķīgai lietošanai nātrija bromīds bija izrakstīts kā vienīgā aktīvā viela. Pārējās receptēs nātrija bromīdam klāt tika pievienots no vienas līdz piecām aktīvām vielām, visbiežāk kofeīna nātrija benzoāts (58 receptes) un tinktūras, piemēram, baldriāna tinktūra (41 recepte), piparmētras tinktūra (23 receptes) un māteres tinktūra (22 receptes). Šķīdumu iekšķīgai lietošanai receptēs netika norādīti diagnozes kodi, tikai uzrakstīta lietošana. Piemēram, "Pa 1 ēdamkarotei 3 reizes dienā". Līdz ar to nav datu, kādam nolūkam šķīdumi tika izrakstīti – kā nomierinošie līdzekļi vai kā pretepilepsijas līdzekļi. Baldriāna tinktūra un māteres tinktūra ir iekļautas Latvijas Zāļu reģistrā. Saskaņā ar ražotāja informāciju šīm tinktūrām piemīt nomierinoša darbība,[135,136] tas ļauj secināt, ka šīs tinktūras saturošie šķīdumi varētu tikt izrakstīti kā nomierinošie līdzekļi.

Joprojām salīdzinoši plašai bromīdu izrakstīšanai šķīdumu iekšķīgai lietošanai sastāvos skaidrojums rodams faktā, ka grāmatas "Ārstniecības līdzekļi" analizētajos izdevumos, kas publicēti līdz Latvijas neatkarības atgūšanai, bromīdi bija atrodami vairāku ekstemporālo zāļu priekšrakstos.[41,42,43,44,45,46]

3.6.4. Fenols

Vācijā fenolu tāpat kā dzīvsudraba oksīdu un borskābi atļauts izmantot homeopātijā. Fenolu nedrīkst izmantot kā aktīvo vielu, gatavojot zāles lietošanai uz ādas vai mutes dobuma gļotādas, izņemot īpašus gadījumus. Skleroterapija, pīlings un nagu ekstrākcija ir tie gadījumi, kad fenola izmantošana tomēr ir pieļaujama, jo tad fenolu izmanto tikai vienreizēji vai nelielos daudzumos. Iemesli ierobežotai fenola izmantošanai – fenols var radīt ādas un gļotādas kairinājumu, veicināt methemoglobīna veidošanos un krampjus.[23]

Fenols ir iekļauts grāmatas "Ārstniecības līdzekļi" pēdējā izdevumā, kur tas tāpat kā borskābe ir atrodams sadaļā par antiseptiskiem līdzekļiem. Grāmatā ir rakstīts, ka fenola šķīdumiem piemīt baktericīdas īpašības, tas darbojas pret mikroorganismu veģetatīvajām formām. Lietošana atšķiras atkarībā no koncentrācijas. Fenolu drīkst izmantot priekšmetu dezinfekcijai, kā konservantu, kā arī ir pieļaujams to izmanot vairāku ādas slimību ārstēšanai. Grāmatā ir uzsvērts, ka fenols viegli uzsūcas caur ādu un gļotādu un lielās devās var būt toksisks. Ir uzskaitīti gadījumi, kad fenolu nedrīkst lietot.[105]

USP Compounding Compendium fenolu izmanto, lai izgatavotu šādus šķīdumus ārīgai lietošanai: *Phenolated Calamine Topical Suspension* un *Carbol-Fuchsin Topical Solution*. Fenols tiek pieminēts arī sadaļā par dezinfektantu aktivitāti.[24] *IJPC* ir iekļauti vairāki fenolu saturošie sastāvi. Tāpat kā Vācijā fenols tiek pieminēts saistībā ar skleroterapiju un pīlingu.[137,138]

APF ir iekļauts losjons ar nosaukumu *Calamine lotion*. Losjonu lieto kā nomierinošu, aizsargājošu un pretniezes līdzekli. Viena no losjona sastāvdaļām ir sašķidrinātais fenols. Attiecīgajm priekšrakstam ir pievienots brīdinājums, ka sašķidrinātais fenols ir ļoti kodīgs. *APF* ir iekļauti vairāki krēmu priekšraksti, kur kā konservantu izmanto fenola atvasinājumu – fenoksietanolu. Vienu no šiem krēmiem var izmantot kā bāzi, lai ievadītu vairākas aktīvās vielas, tai skaitā fenolu.[25]

Latvijā šķidro fenolu saturoši šķīdumi tika izgatavoti piecās analizētajās aptiekās. Šīs aptiekas pārstāvēja četrus statistiskos reģionus. Visvairāk šķidro fenolu saturošas ekstemporālās receptes aptiekas saņēma no dermatovenerologiem (29 receptes) un ģimenes ārstiem (5 receptes). Visās analizētajās receptēs fenols tika izrakstīts kombinācijā ar šādām aktīvajām vielām un palīgvielām: borskābe, rezorcīns, acetons, etilspirts un attīrītais ūdens. No tām 19 receptēs šai kombinācijai klāt tika pievienots fuksīns. Visās receptēs sadaļā par lietošanu bija rakstīts, ka šķīdums ir paredzēts ārīgai izmantošanai.

Latvijas veselības aprūpes speciālistu izrakstītais sastāvs ar fuksīnu ir atrodams grāmatas "Ārstniecības līdzekļi" 1984. un 1986. gada izdevumos,[45,46] kā arī pēdējā 2014. gada izdevumā. Saskaņā ar grāmatā sniegto informāciju šķīdumu lieto ārīgi kā antiseptisku un pretsēnīšu līdzekli.[105]

3.6.5. Formaldehīds

Vācijā formaldehīdu atļauts izmantot kā aktīvo vielu kārpu ārstēšanai. Savukārt formaldehīda izmantošana ginekoloģisko līdzekļu izgatavošanā ir aizliegta. Pārējos gadījumos to drīkst pievienot zālēm koncentrācijās, kas nepārsniedz 0,2 %, bet, gatavojot preparātus, kas paredzēti lietošanai stomatoloģijā, vēl zemākās koncentrācijās (< 0,05 %). Iemesls šādai piesardzībai ir tas, ka formaldehīds var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas, ekzēmu, ādas un gļotādas bojājumus, kā arī formaldehīds ir kancerogēns.[23]

Formaldehīda šķīdums ir iekļauts grāmatas "Ārstniecības līdzekļi" pēdējā izdevumā. Tas ir atrodams sadaļā par antiseptiskiem līdzekļiem. Formaldehīda šķīdumu izmanto tā dezinficējošo un dezodorējošo īpašību dēļ. Atkarībā no šķīduma koncentrācijas (< 0,05 % un 0,5 % – 1 %) ir norādītas lietošanas indikācijas, piemēram, kāju apmazgāšana pastiprinātas sviedru izdalīšanās gadījumā, instrumentu dezinfekcija.[105]

USP Compounding Compendium formaldehīds ir pieminēts kā dezinfektants un ir atrodams sadaļās par sterilizāciju.[24] *IJPC* formaldehīds ir pieminēts saistībā ar hiperhidrozes ārstēšanu. Ir uzskaitītas formaldehīda hroniskas lietošanas blakusparādības, tādēļ tā vietā ir piedāvāts izmantot metēnamīnu (urotropīnu) saturošus pagatavojumus. Metēnamīns, lietojot lokāli, atbrīvo formaldehīdu. Atšķirībā no formaldehīda metēnamīna pagatavojumi izraisa daudz mazāku ādas kairinājumu.[139]

APF ir iekļauts viens šķīduma priekšraksts ar formaldehīdu. Šķīdums sastāv no divām aktīvajām vielām (formaldehīda šķīdums un salicilskābe) un divām palīgvielām (acetons un etilspirts). Attiecīgo priekšrakstu izmanto kārpu ārstēšanai. Priekšrakstam ir pievienots brīdinājums, ka šķīdumu nedrīkst izmantot uz iekaisušas vai bojātas ādas un jāizvairās no saskares ar acīm un gļotādām.[25]

Latvijā formaldehīdu saturoši šķīdumi tika izgatavoti trijās analizētajās aptiekās. Šīs aptiekas pārstāvēja divus statistiskos reģionus. Formaldehīda šķīdumi tika izrakstīti reti – četras receptes izrakstīja ķirurgi un trīs receptes izrakstīja dermatovenerologi. Trīs receptēs sadaļā par lietošanu bija rakstīts, ka šķīdums jāizmanto apavu dezinfekcijai. Atlikušajās receptēs sadaļā par lietošanu bija rakstīts, ka šķīdums ir paredzēts ārīgai izmantošanai.

Formaldehīda šķīdumu esamība Latvijas aptieku analizētajās receptēs līdzīgi iepriekšējām vielām varētu būt saistīta ar grāmatu "Ārstniecības līdzekļi", jo formaldehīda šķīdumu lietošana un receptūra ir atrodama gan izdevumos, kas publicēti līdz Latvijas neatkarības atgūšanai, gan pēdējā izdevumā.[41,42,43,44,45,46,105]

3.7. Ar ekstemporālo zāļu izrakstīšanu, izgatavošanu un izsniegšanu saistītās problēmas Latvijā un rekomendācijas to novēršanai

3.7.1. Izvēle par labu ekstemporālajām zālēm vai rūpnieciski ražotajiem medikamentiem

Šobrīd Latvijas normatīvais regulējums nenosaka, ka farmaceits drīkst izgatavot ekstemporālās zāles tikai gadījumā, ja tām nav rūpnieciski ražota analoga. Neskatoties uz to, analizējot Latvijas aptiekās izgatavotās receptes, konstatēju, ka Latvijas ārsti izrakstīja tikai tādus sastāvus, kuriem saskaņā ar Latvijas Zāļu reģistrā sniegto informāciju izrakstīšanas brīdī nebija pieejamas rūpnieciski ražotas analoģiskas zāles.

Pirms izrakstīt un izgatavot ekstemporālās zāles, ārstam un farmaceitam būtu ieteicams pārliecināties, vai tirgū nav pieejams piemērots reģistrēts ekvivalents.[11,16,33,34,61,82,140] Rūpnieciski ražotie medikamenti ir pirmā izvēle, jo pirms nonākšanas tirgū kompetentā institūcija novērtē to kvalitāti, drošumu un efektivitāti.[16,61] Ja farmaceits ir konstatējis, ka tirgū ir pieejamas atbilstošas reģistrētas zāles, pirms aizvietot ar tām izrakstīto ekstemporālo sastāvu, būtu jāsazinās ar ārstu un jāinformē viņš par tādu iespēju.[61] Konsultācija ar ārstu ir būtiska, jo, iespējams, ārsts ir izrakstījis ekstemporālo zāļu recepti tāpēc, ka pacientam ir alerģija pret kādu no palīgvielām rūpnieciski ražotajās zālēs.[11] Ja ārsts ir piekritis aizvietot ekstemporālo pagatavojumu ar rūpnieciski ražoto, farmaceitam jāpārliecinās, ka pacientam to ir iespējams saņemt pietiekami īsā laika periodā.[16]

3.7.2. Ekstemporālo zāļu derīguma termiņš un faktori, kas to ietekmē

Tā kā Latvijā nav izveidoti standartizētie priekšraksti valsts valodā, tad tās aptiekas, kurā attiecīgās ekstemporālās zāles tika izgatavotas, pienākums ir novērtēt zāļu sastāvu un piešķirt atbilstošu derīguma termiņu.[85,88] Parasti Latvijas aptiekās izgatavotajām zālēm tiek piešķirts derīguma termiņš viens vai divi mēneši.[141]

Sastāviem, kuru izmantošana ir pierādījumos balstīta, derīguma termiņi un uzglabāšanas nosacījumi parasti ir atrodami attiecīgajos informācijas resursos, piemēram, *DAC/NRF, USP Compounding Compendium, APF, Handbook of Extemporaneous Preparation*.[19,23,24,25] Šādu resursu esamība ļauj ārstam izrakstīt un farmaceitam izgatavot pagatavojumu tādā daudzumā, kādu pacients paspēs izlietot līdz derīguma termiņa beigām. Tomēr veselības aprūpes

speciālistiem jāapzinās, ka uzglabāšanas apstākļi lietošanas laikā var ievērojami atšķirties no literatūrā ieteicamajiem uzglabāšanas nosacījumiem. Šajā gadījumā jāapsver derīguma termiņa saīsināšana. Jāpiebilst, ka, izrakstot zāles bērniem, ir ieteikts tos nozīmēt tādā daudzumā, lai bērni regulāri saņemtu svaigus pagatavojumus. Tas ļautu ārstam regulāri uzraudzīt preparāta lietošanu.[34]

Jāatceras arī, ka iepakojums var ievērojami ietekmēt derīguma termiņu pēc pirmās atvēršanas.[23] Apkopojot un ievadot Latvijas recepšu datus datubāzē, informācija par iepakojumu netika ievadīta. Analizējot rinoloģijā lietotos sastāvus, tika noskaidrots, ka Latvijas aptieku receptēs netika izrakstīti deguna aerosoli, tikai deguna pilieni, kas norāda uz to, ka atbilstoša iepakojuma izvēle Latvijai arī ir aktuāla. Tika arī konstatēts, ka palīgvielas osmotiskā spiediena korekcijai tika pievienotas reti.

DAC/NRF ir iekļauti vairāku koncentrāciju nātrija hlorīda šķīdumi lietošanai degunā. Ir norādīts, ka higiēnas apsvērumu dēļ deguna pilienu lietošanas laiks ir ļoti ierobežots. Izmantojot deguna aerosolus, mikrobioloģiskā piesārņojuma risks ir daudz mazāks, kas ļauj piešķirt ilgāku lietošanas periodu. Līdzīgi ir arī ar mīkstajām zāļu formām. Tās var tikt iepakotas tūbā, traukā ar skrūvējamu vāciņu vai arī var tikt izmantoti trauki ar virzuļa sistēmu, kuru izstumj no apakšas. Identiska sastāva mīksto zāļu formu lietošanas periods var ievērojami atšķirties atkarībā no izvēlētā iepakojuma. Piemēram, ja hidrofilais salicilskābes krēms tiek iepakots tūbā, tā lietošanas periods ir viens gads, bet, ja tiek izvēlēts trauks ar virzuli, tad lietošanas periods ir seši mēneši.[23] Izvēloties iepakojumu, jāatceras, ka virkne aktīvo vielu ir gaismjutīgas,[57] līdz ar to drošāk ir izmantot gaismas necaurlaidīgu iepakojumu.[34]

Ja tiek izrakstīts sastāvs, kurš nav atrodams pierādījumos balstītā literatūrā, tad farmaceitam jāapsver pasākumi, kas palīdzētu mazināt ar šāda pagatavojuma uzglabāšanu saistītos riskus. Piemēram, ierobežota derīguma termiņa piešķiršana un uzglabāšana aukstā vai vēsā vietā.[61] Literatūrā ir uzsvērts, ka šādiem pagatavojumiem parasti ir īss derīguma termiņš.[16] Piemēram, *DAC/NRF* ir rakstīts: ja ir šaubas par pagatavojuma stabilitāti, lietošanas periods jāierobežo līdz vienam mēnesim. Nepieciešamības gadījumā pagatavojumam var noteikt vēl īsāku pieļaujamo lietošanas periodu – mazāk par četrām nedēļām.[23]

Nosakot derīguma termiņus, jāievēro, ka pagatavojuma stabilitāte ir atkarīga no daudziem faktoriem, tai skaitā no mikrobioloģiskā piesārņojuma riska.[34] Ja tāds risks pastāv, parasti tiek pievienoti konservanti.[61] Konservanti jāizmanto piesardzīgi, jo, piemēram, pievienojot iekšķīgi lietojamam šķīdumam konservantu nātrija benzoātu, jāņem vērā, ka tā darbībai ir nepieciešams pH diapazonā, kas ir zemāks par pieci. Līdz ar to arī aktīvajai vielai jābūt stabilai attiecīgajā pH.[34] Ja ārsts nevēlas, ka pagatavojumam tiktu pievienoti konservanti, tas būtu jānorāda receptē. Vācijā farmaceits nedrīkst mainīt vai pievienot aktīvās vielas

ekstemporālajam pagatavojumam bez saskaņošanas ar attiecīgo recepti izrakstījušo ārstu, bet šis ierobežojums neattiecas uz palīgvielām, jo tām jābūt farmakoloģiski indiferentām. Ja tiek izrakstīts nestandartizēts pagatavojums, farmaceitiem tiek rekomendēts novērtēt izrakstīto sastāvu un nepieciešamības gadījumā to uzlabot, piemēram, pievienojot buferšķīdumu vai izvēloties piemērotāku pamatu.[61] Pieņemot lēmumu par palīgvielu pievienošanu, jābūt uzmanīgiem, jo, kaut arī palīgvielas ir neaktīvas farmaceitiskās vielas, tās var ietekmēt pagatavojuma ārējo izskatu un stabilitāti.[34]

3.7.3. Aktīvo vielu skaits ekstemporālajās zālēs

Analizējot Latvijas ārstu izrakstītās ekstemporālo zāļu receptes, tika noskaidrots, ka vairāk nekā pusei no dermatoloģijā un rinoloģijā izrakstītajiem sastāviem bija divas un vairāk aktīvās vielas.

Izrakstot ekstemporālo zāļu recepti, jāapzinās, ka vairākas aktīvās vielas vienā pagatavojumā palielina to mijiedarbības riskus.[22,60,140] Ja standartizētajam sastāvam tiek pievienota vēl kāda aktīvā viela, pirms izgatavot šo sastāvu, jāpārliecinās, ka visas sastāvdaļas ir savstarpēji saderīgas.[61] Jo vairāk aktīvo vielu satur pagatavojums, jo sarežģītāk ir to novērtēt un nodrošināt zāļu formas kvalitāti. Šā iemesla dēļ divas un vairāk aktīvo vielu iesaka iekļaut vienā pagatavojumā tikai pamatotos izņēmuma gadījumos.[60]

3.7.4. Ekstemporālo zāļu recepšu noformējums

Saskaņā ar Ministru kabineta noteikumiem (MK noteikumiem) Nr. 175 "Recepšu veidlapu izgatavošanas un uzglabāšanas, kā arī recepšu izrakstīšanas un uzglabāšanas noteikumi"[142] visās analizētajās Latvijas aptieku receptēs bija norādīta zāļu forma, sastāvdaļu nosaukumi, to daudzumi vai koncentrācijas. Abreviatūras tika izmantotas reti, tomēr dažreiz substances nosaukums bija uzrakstīts ar formulu, nevis vārdiem. Piemēram, 16 receptēs tika rakstīts "NaCl", nevis "nātrija hlorīds", četrās receptēs tika izmantota formula "H2O2", nevis "ūdeņraža peroksīds".

Abreviatūras receptē var kļūt par iemeslu kļūdām gan zāļu izgatavošanas procesā, gan zāļu lietošanā.[78] Literatūrā ir apkopota informācija par potenciāli bīstamām un ar kļūdām saistītām abreviatūrām un simboliem. Piemēram, neiesaka rakstīt substanču formulas, tā vietā drošāk ir rakstīt pilnu vārdu nosaukumus.[78,143]

MK noteikumi Nr. 175 nosaka, ka norādījumos pacientam jāraksta, kādās devās, kad, cik bieži un kā zāles lietojamas.[142] Analizējot Latvijas ārstu izrakstītās receptes, tika konstatēts, ka lielākajai daļai recepšu, kas paredzētas dermatoloģiskām indikācijām, lietošanas norādījumi bija vispārīgi. Visbiežāk sadaļā par lietošanu tika rakstīts "Ārīgi" vai "Ārīgai lietošanai".

Izrakstot recepti, ir būtiski uzrakstīt precīzus lietošanas norādījumus pacienta līdzestības uzlabošanai.[78,140] Literatūrā ir piedāvāta standartforma, kas varētu būt noderīga ārstiem, rakstot lietošanas norādījumus: darbības vārds – daudzums – zāļu forma – ievadīšanas veids – biežums – modificējamas frāzes. Modificējamās frāzes ir lietošanas norādījumu papildinājumi. Tās var tikt pievienotas dažādu iemeslu dēļ. Piemēram, ja pacients lieto vairākus medikamentus, ieteicams norādīt terapeitisko indikāciju, bet, ja medikamentu ir paredzēts lietot noteiktu periodu, ieteicams norādīt dienu skaitu. Tādi neprecīzi lietošanas norādījumi kā, piemēram, "Lietot, kā teikts" nav ieteicami.[78] Šī informācija ir nepieciešama arī farmaceitam vairāku iemeslu dēļ. Pirmkārt, saņemot recepti, farmaceitam ir jānovērtē recepte – jāanalizē izrakstītais zāļu sastāvs, kā arī jāpārbauda, vai devas nav pārsniegtas.[78,88] Recepšu novērtēšanai būtu noderīgi ieviest jautājumu lapas farmaceitiem. Piemēram, farmaceitam būtu jāatbild uz jautājumiem – "Vai devas ir atbilstošas?", "Vai lietošanas veids un lietošanas apraksts ir atbilstošs?".[61] Otrkārt, komunikācija starp farmaceitiem un pacientiem, kuri saņem ekstemporālās zāles, ir ārkārtīgi svarīga.[11,33] Lai nodrošinātu pacientiem vai to aprūpētājiem pienācīgu konsultāciju par pagatavoto zāļu lietošanu, farmaceitam ir jābūt pieejamām precīzām ārsta instrukcijām.[78] Lai veicinātu drošu un efektīvu ekstemporālo zāļu lietošanu, farmaceitiem jāsniedz ne tikai mutiska konsultācija, bet arī rakstiska informācija par zālēm, tai skaitā instrukcijas pareizai zāļu lietošanai.[11,16] Izrakstot ekstemporālās zāles lietošanai uz ādas, ieteicams norādīt ne tikai ķermeņa daļu, uz kuras pacientam jāuzklāj attiecīgais pagatavojums, bet arī norādīt, cik biezā slānī tas jāklāj.[61]

Līdz 2018. gadam Latvijā pārsvarā izmantoja papīra receptes. Šobrīd, pateicoties e-veselības sistēmai, papīra recepšu skaits ir būtiski samazinājies un lielākā daļa ārstu izraksta elektroniskās receptes. Receptes veidlapai papīra formātā nav atsevišķas sadaļas, kurā norādīt, cik reižu ekstemporālo sastāvu iespējams izgatavot atkārtoti pēc attiecīgās receptes.[142] Analizētajās Latvijas aptieku receptēs ārsti piezīmi par atkārtoto izgatavošanu rakstīja uzreiz aiz lietošanas norādījumiem vai receptes augšējā labajā stūrī blakus receptes numuram. Izrakstot recepti elektroniski, ārstam ir iespēja norādīt pagatavojumu skaitu. Izsniedzot pagatavojumu, farmaceits var norādīt, ka recepte ir izsniegta daļēji. Literatūrā ir pieejami papīra recepšu veidlapu piemēri, kuros ir atsevišķa sadaļa, kas paredzēta, lai norādītu, cik reižu ekstemporālo sastāvu iespējams pagatavot atkārtoti pēc attiecīgas receptes.[78]

3.7.5. Aktīvo vielu substances un rūpnieciski ražotas zāļu formas ekstemporālajās zālēs

Analizējot Latvijas veselības aprūpes speciālistu izrakstītās receptes, konstatēju, ka Latvijas ārsti plaši izraksta rūpnieciski ražotas zāļu formas ekstemporālo zāļu sastāvā, tai skaitā tabletes un kapsulas. Piemēram, iekšķīgi lietojamu pulveru izgatavošanai tika izrakstītas omeprazola kapsulas. Attiecīgo kapsulu granulām saskaņā ar zāļu aprakstā sniegto informāciju ir zarnās šķīstošs apvalks, kas nozīmē, ka tās nedrīkst sasmalcināt.[144] Ir bijuši arī gadījumi, kad ārsts ir izrakstījis aktīvās vielas substanci, bet aptieka to aizvietoja ar rūpnieciski ražoto zāļu formu. Latvijas ārstu izrakstītajās un aptiekās izgatavotajās receptēs bija atrodamas triamcinolona tabletes. Šīs tabletes tika izmantotas, gatavojot mīkstās zāļu formas lietošanai dermatoloģijā, bet šai triamcinolona ķīmiskajai formai nav efekta, lietojot uz ādas.[61]

Gan izrakstot recepti, gan izgatavojot zāles, jāapzinās, ka zāļu stabilitāte un efektivitāte var būt atkarīga no tā, vai tiek izmantota aktīvās vielas substance vai attiecīgo aktīvo vielu saturošas rūpnieciski ražotas zāļu formas, piemēram, tabletes. Izmantojot zāļu izgatavošanā tabletes un kapsulas, jāapzinās iespējamie riski. Pirmkārt, jāatceras, ka tablešu un kapsulu palīgvielas var palielināt vai samazināt pagatavojumu stabilitāti. Otrkārt, jāpārliecinās, vai tabletes un kapsulas drīkst sasmalcināt vai atvērt. Ir vairāki gadījumi, kad to neiesaka darīt. Piemēram, ilgstošās darbības tablešu un kapsulu sasmalcināšana vai atvēršana ietekmē aktīvo vielu biopieejamību un stabilitāti.[34] Savukārt zarnās šķīstošu tablešu sasmalcināšana noved pie tablešu apvalka bojāšanas, kā rezultātā var samazināties aktīvās vielas efektivitāte.[145,146] Lai brīdinātu veselības aprūpes speciālistus, ir izveidotas tabulas, kurās apkopota informācija par tabletēm un kapsulām, kuras nevajadzētu sasmalcināt, kā arī ir doti paskaidrojumi, kāpēc to nedrīkst darīt.[147] Treškārt, ja tableti nepieciešams sadalīt, jāapzinās, ka tas var novest pie lielām novirzēm devā. Lai mazinātu devu izkliedi, rekomendē izmantot tablešu griezējus, nevis veikt dalīšanu manuāli vai ar nepiemērotu instrumentu, piemēram, virtuves nazi.[148]

Svarīgi pievērst uzmanību arī aktīvās vielas ķīmiskajai formai. Tirgū var būt pieejamas vairākas aktīvās vielas formas, piemēram, bāze, esteris vai sāls. No aktīvās vielas ķīmiskās formas var būt atkarīga izgatavoto zāļu efektivitāte, piemēram, triamcinolona bāzei nav efekta, lietojot uz ādas, bet esterim ir.[61]

3.7.6. Ekstemporālās zāles bērniem

Apkopojot datus par Latvijas receptēm, pacientu dati, tai skaitā vecums, netika ievadīti datubāzē, līdz ar to man nav informācijas par pacientu vecumu. Tomēr pediatri izrakstīja 163 receptes jeb 2,62 % no visām analizētajām Latvijas aptieku receptēm. Arī ģimenes ārstu, dermatovenerologu, otolaringologu pacientu vidū daļa pacientu ir bērni.

Izrakstot un izgatavojot zāles bērniem, aktīvās vielas un palīgvielas jāizvēlas ar lielu piesardzību. Piemēram, salicilskābi saturošus pagatavojumus neiesaka lietot uz ādas bērniem, kuri ir jaunāki par diviem gadiem.[61] Savukārt mentolu un kamparu neiesaka izmantot pagatavojumos lietošanai deguna dobumā, kas paredzēti zīdaiņiem.[23,53,68] Salicilskābe, mentols un kampars ir identificēti Latvijas pediatru izrakstītajās mīksto zāļu formu receptēs. Salicilskābi saturošas ziedes pediatri izrakstīja astoņās receptēs, savukārt mentols tika izrakstīts divās receptēs un kampars 15 receptēs.

Gatavojot zāles bērniem, jāievēro – ja kāda palīgviela tiek lietota pieaugušajiem domātā zāļu formā, tas nenozīmē, ka attiecīgā palīgviela ir droša arī bērniem.[34] Nepareizi izvēlētas palīgvielas var veicināt tādu blakusparādību attīstību, kuras pieaugušajiem netika novērotas vai tika novērotas daudz vieglākā pakāpē.[82] Piemēram, gatavojot iekšķīgi lietojamās zāļu formas zīdaiņiem, kas jaunāki par sešiem mēnešiem, nevajadzētu izmantot benzilspirtu, etilspirtu un propilēnglikolu, jo šīm palīgvielām ir paaugstināts toksikoloģiskais risks bērnu populācijā.[149]

Pareizas devas aprēķināšana iekšķīgajās zāļu formās bērniem ir ārkārtīgi svarīga. Bērniem devas aprēķina, pamatojoties uz ķermeņa svaru vai ķermeņa virsmas laukumu.[34] Nozīmējot zāles ar aktīvajām vielām, kurām ir šaurs terapeitiskais indekss, ieteicams pielāgot devas uz ķermeņa virsmas laukumu. Tas ir izskaidrojams ar faktu, ka aknu un nieru darbība labāk korelē ar ķermeņa virsmas laukumu nekā ar ķermeņa svaru.[61]

Bērniem ir labi attīstīta garšas sajūta, viņi ir jutīgāki pret rūgtu garšu nekā pieaugušie. Medikamenta rūgtā garša var kļūt par iemeslu zāļu nelietošanai. Lai uzlabotu pediatriskās populācijas līdzestību, svarīgi pievērst uzmanību pagatavojuma garšai un nepieciešamības gadījumā maskēt nepatīkamo garšu.[150] Šim mērķim ir radīti un tirgū arī pieejami aromatizēti sīrupi iekšķīgi lietojamu šķīdumu un suspensiju izgatavošanai.[151]

3.7.7. Pareiza dozēšana, lietojot ekstemporālās zāles

Analizējot Latvijas ārstu izrakstītās receptes, tika noskaidrots, ka visiem ārstniecisko augu tinktūras un nātrija un kālija bromīdus saturošiem šķīdumiem, kā arī kalcija hlorīda un nātrija tiosulfāta šķīdumiem lietošana tika norādīta karotēs (tējkarotēs, desertkarotēs un ēdamkarotēs), nevis mililitros. Piemēram, “Pa 1 desertkarotei 2 reizes dienā”. Tas liek domāt, ka bija paredzēts lietot kādu no virtuves karotēm, nevis precīzu mērīšanas ierīci.

Izsniedzot šķīdumu iekšķīgai lietošanai, farmaceitam jāpārliecinās, ka pacients vai tā aprūpētājs prot darboties ar mērīšanas ierīci, piemēram, ar šļirci perorālai ievadīšanai, un katru reizi tiks lietota pareiza deva.[34] Vienā no informācijas resursiem, kas paredzēts, lai izglītotu vecākus par viņu bērnu zālēm, ir uzsvērts, ka virtuves karotes nedrīkst lietot šķidro zāļu formu mērīšanai, jo ar tām ir iespējams ieņemt neprecīzu tilpumu. Vecākiem tiek piedāvāts vērsties

pie farmaceita, lai saņemtu šļirci perorālai ievadīšanai vai mērkaroti.[152] Jāievēro, ka ne visas dozēšanas ierīces sniedz iespēju nomērīt nepieciešamo tilpumu. Īpaša uzmanība jāpievērš mazu tilpumu mērīšanai, jāpārliecinās, ka to ir iespējams izdarīt precīzi.[34]

4. Diskusija

Šajā promocijas darbā tika apkopots un analizēts ekstemporālās receptūras klāsts Latvijas aptiekās, noskaidrots ekstemporālo zāļu realizācijas daudzums Latvijā, kā arī Latvijas normatīvie akti, kas regulē zāļu izgatavošanu aptiekā, tika salīdzināti ar Eiropas Padomes Ministru komitejas rezolūciju par ekstemporālām zālēm. Šajā pētījumā pirmo reizi tika pētīta un aprakstīta pašreizējā situācija ekstemporālo zāļu jomā dažādos Latvijas reģionos. Analizējot Zāļu valsts aģentūras (ZVA) iepriekš nepublicētus datus, tika sniegts pirmais visaptverošais pārskats par ekstemporālo zāļu realizāciju visos Latvijas reģionos. Analizējot Latvijas normatīvos aktus, kas regulē zāļu izgatavošanu aptiekā, pirmo reizi tika novērtēta to atbilstība Eiropas Padomes Ministru komitejas rezolūcijas prasībām. No 17 vispārējā tipa aptiekām, kuras pārstāv visus sešus Latvijas statistiskos reģionus, tika ievākti ekstemporālo zāļu recepšu dati. Pētījumā noskaidrots, kuru specialitāšu ārsti izraksta ekstemporālās receptes visbiežāk, kādas zāļu formas ir vispopulārākās un cik aktīvo vielu visbiežāk tiek kombinēts dažādās zāļu formās. Lai spriestu par Latvijā esošo ekstemporālo zāļu atbilstību mūsdienu Eiropas un pasaules praksei, receptēs identificētās aktīvās vielas, to kombinācijas un palīgvielas pirmo reizi tika salīdzinātas ar Vācijas, ASV un Austrālijas profesionālo literatūru – *DAC/NRF, USP Compounding Compendium, APF*. Lai veicinātu drošu un efektīvu ekstemporālo zāļu izrakstīšanu, izgatavošanu un izsniegšanu, tika sniegtas praktiskās rekomendācijas Latvijas veselības aprūpes speciālistiem.

4.1. Atšķirības Latvijas normatīvajos aktos, kas regulē zāļu izgatavošanu aptiekā, un Eiropas Padomes Ministru komitejas rezolūcijas rekomendācijās

Latvijas normatīvajā regulējumā nav pieminēti visi 2016. gadā atkārtoti pieņemtās rezolūcijas punkti. Lielākā daļa rezolūcijas punktu Latvijas normatīvajos aktos ir aprakstīti tikai daļēji. Tas varētu būt izskaidrojams ar to, ka vairumā gadījumu Ministru kabineta noteikumi (MK noteikumi), kas regulē zāļu gatavošanu aptiekā, ir pieņemti pirms rezolūcijas pieņemšanas. Lai ieviestu izmaiņas esošajos noteikumos, ir nepieciešams zināms laiks. Līdzīgi dati tika iegūti pētījumā par 2011. gadā pieņemtās rezolūcijas ietekmi uz 12 Eiropas valstu likumdošanu. Lai arī liela daļa valstu neizpildīja visus rezolūcijas punktus, pētnieki konstatēja, ka nacionālo tiesību aktu pielāgošana rezolūcijas prasībām ir ilgtermiņa process, un secināja, ka aptaujas kopējie rezultāti norāda uz pētījumā iekļauto valstu skaidro apņemšanos ieviest rezolūcijas rekomendācijas nacionālajā likumdošanā. Punkti, kas tiek pilnībā aprakstīti Latvijas normatīvajos aktos, lielākoties ir aprakstīti arī pārējās Eiropas valstīs. Piemēram, Beļģija, Čehija, Dānija, Somija, Īrija, Itālija, Nīderlande, Polija, Portugāle, Serbija, Šveice un Apvienotā Karaliste tāpat kā Latvija ievēroja rekomendācijas, kuras ir minētas rezolūcijas sadaļā

“Marķējums”. Savukārt rezolūcijas punkts par tirdzniecības atļauju nav skaidri raksturots Latvijas normatīvajos aktos, un līdzīga situācija ir arī citās Eiropas valstīs. Iepriekš minētajā pētījumā tika noskaidrots, ka tikai 1 no 12 pētījumā iekļautām valstīm daļēji ieviesa rezolūcijas rekomendācijas par tirdzniecības atļauju.[35] Nīderlandē ekstemporālo pagatavojumu priekšrakstiem jābūt reģistrētiem Nīderlandes Zāļu aģentūrā.[153] Saskaņā ar Nīderlandes Zāļu likumu (*Geneesmiddelenwet*) visiem medikamentiem, kuri ir pieejami Nīderlandes tirgū, jābūt novērtētai efektivitātei, drošumam un kvalitātei. Novērtēšanu veic Nīderlandes Zāļu padome. Tomēr eksistē arī izņēmumi, reģistrācija nav obligāta, ja farmaceits aptiekā gatavo zāles mazā daudzumā.[35]

4.2. Zāļu gatavošanas izplatība Latvijā un Eiropā

Latvijā vairāk nekā pusei (50,07 %) vispārējā tipa aptieku ir atļauja speciālās darbības nosacījumam “zāļu izgatavošana aptiekā”.[92] Vispārējā tipa aptieku īpatsvars, kas piedāvā šo pakalpojumu, dažādās Eiropas valstīs ir atšķirīgs. Vācijā atšķirībā no Latvijas visas vispārējā tipa aptiekas izgatavo zāles.[30] Somijā un Portugālē tāpat kā Vācijā visām vispārējā tipa aptiekām jābūt aprīkotām ar zāļu izgatavošanas laboratoriju.[29,154] Spānijā arī lielākā daļa vispārēja tipa aptieku izgatavo nesterilas ekstemporālās zāles.[154] Savukārt Dānijā ekstemporālo zāļu izgatavošana ir centralizēta trijās vispārējā tipa aptiekās.[31] Apvienotajā Karalistē zāļu izgatavošana vispārējā tipa aptiekās notiek reti. Šī aptiekas pakalpojuma strauja samazināšanās notika pēc gadījuma 1998. gadā, kad vispārējā tipa aptiekas farmaceitu kļūdas dēļ tika izgatavotas un izsniegtas nepareizas koncentrācijas ekstemporālās zāles, kas noveda pie zīdaiņa nāves.[19,154]

Ekstemporāli pagatavoto zāļu realizācijas daudzums Latvijas vispārējā tipa aptiekās ir neliels (0,65 %) salīdzinājumā ar rūpnieciski ražotiem medikamentiem. Diemžēl dati par ekstemporālo zāļu daudzumu citās valstīs nav plaši pieejami un nav arī tieši salīdzināmi. Ekstemporālo zāļu daudzums tiek izteikts gan kā daļa no aptiekās saņemtajām receptēm, gan kā daļa no visiem realizētajiem rūpnieciski ražotajiem medikamentiem. Iespējams secināt tikai to, ka arī citās Eiropas valstīs ekstemporālās zāles ieņem nelielu tirgus daļu, neskatoties uz to, cik daudzas aptiekas šo pakalpojumu piedāvā. Piemēram, Somijā izsniegtie ekstemporālie pagatavojumi veido 0,5 % no visiem realizētajiem medikamentiem.[155] Arī Spānijā nesterilie ekstemporālie pagatavojumi veido tikai apmēram 2 % no visām zālēm, kas tiek izsniegtas pēc receptēm. Līdzīga situācija ir Nīderlandē, kur, analizējot 79 vispārējā tipa aptieku receptes, ekstemporālo zāļu receptes veidoja apmēram 3,4 %.[154]

Ekstemporālo zāļu realizācija galvenokārt notika Latvijas galvaspilsētā Rīgā. To var skaidrot ar kopējām tendencēm. Arī ES valstīs pēdējos 50 gados ir novērojams iedzīvotāju skaita pieaugums pilsētās. Pēc Eiropas Savienības (ES) statistikas biroja "Eurostat" datiem, 72 % ES iedzīvotāju dzīvo pilsētās, no tiem 41 % iedzīvotāju dzīvo lielajās pilsētās.[156] Latvijā situācija neatšķiras no ES – 2017. gada sākumā Rīgas reģionā dzīvoja visvairāk Latvijas iedzīvotāju – 32,9 %.[157] Rīgā arī strādā visvairāk ārstu – 62 % no kopējā ārstu skaita, pārējos reģionos ievērojami mazāk (6–9 %).[158]

4.3. Ekstemporālās zāles izrakstījušās ārstniecības personas Latvijā, Eiropā, ASV

Kopējais aptieku (17 aptiekas) un ekstemporālo recepšu (6227 receptes) skaits parāda ekstemporālo zāļu izrakstīšanas tendences Latvijā. Visvairāk ekstemporālo recepšu aptiekas saņēma no dermatovenerologiem, ģimenes ārstiem un otolaringologiem. Līdzīgi dati iegūti Slovākijā, kur visvairāk ekstemporālās zāles izrakstīja to pašu specialitāšu ārsti kā Latvijā – ģimenes ārsti, dermatologi un otolaringologi.[159] Arī Vācijā, analizējot 1,9 miljonus ekstemporālo recepšu, tās visvairāk izrakstījuši dermatologi un ģimenes ārsti. Dermatologi izrakstīja vairāk nekā pusi no visām receptēm (53,6 %). Atšķirībā no Latvijas otolaringologi nebija to ārstu vidū, kas ekstemporālās zāles izraksta visbiežāk.[1] Dermatologi ir speciālisti, kas visbiežāk izraksta ekstemporālās zāles arī ASV.[160] Likumsakarīgi, ka ASV un Vācijā populāras bija ekstemporālās zāļu formas ārīgai lietošanai, līdzīgi arī Bulgārijā un Nīderlandē.[1,154,160,161] Piemēram, Nīderlandē, analizējot ekstemporālās receptes 79 Nīderlandes vispārējā tipa aptiekās, lielākā daļa recepšu bija paredzēta dermatoloģiskām indikācijām.[154] Latvijā līderi ekstemporālo zāļu izrakstīšanas jomā bija dermatovenerologi. Attiecīgi arī Latvijā biežāk tiek izrakstītas zāļu formas ārīgai lietošanai, pulverus un šķīdumus iekšķīgai lietošanai speciālisti izraksta retāk.

4.4. Diskutablie jautājumi Latvijas dermatovenerologu izrakstīto ekstemporālo recepšu sastāvos un to iespējamie risinājumi

Pētījuma rezultāti rāda, ka Latvijas dermatovenerologi izraksta gan Vācijā, ASV un Austrālijā šobrīd lietotās aktīvās vielas, gan tādas aktīvās vielas, kuru lietošana dermatoloģijā ir diskutabla. Piemēram, borskābe, kuru Vācijā pieļaujams izmantot tikai kā palīgvielu atsevišķu zāļu formu, kuras nav paredzētas dermatoloģiskām indikācijām, izgatavošanā.[23] Pēc borskābes ārīgas lietošanas ekskrēcija ir lēna un rada kumulatīvas toksicitātes risku, bet borskābes efektivitāte netoksiskajās koncentrācijās ir pretrunīga.[162] Latvijā borskābe tiek plaši izrakstīta dermatoloģisko zāļu formu sastāvā. Līdzīga situācija ir arī vairākās citās Eiropas valstīs, kur borskābe ir atrodama vairāku produktu, kas paredzēti lokālai lietošanai, sastāvā.

Atsevišķu Ungārijas dermatoloģijā izmantotu ekstemporālo zāļu priekšrakstu sastāvā kā aktīvās vielas ir minētas borskābe vai nātrija tetraborāts.[69] Čehijas Republikā borskābes preparāti arī tiek plaši izmantoti dermatoloģijā, tirgū ir pieejami rūpnieciski ražoti borskābi saturoši šķīdumi un ziedes.[162] Savukārt Itālijā ir pieejami rūpnieciski ražotie antiseptiskie šķīdumi ar borskābi, bet Polijā tiek ražots pūderis, kur viena no aktīvajām vielām ir borskābe.[163] Tomēr ir bijuši ziņojumi par zāļu blakusparādībām pēc borskābes preparātu lietošanas uz ādas.[162]

Kā vēl vienu diskutablu vielu var minēt sulfatiazolu, kurš Latvijā ir viena no biežāk izmantotajām aktīvajām vielām suspensijās. ASV sulfatiazols tiek klasificēts kā nedroša un neefektīva viela, sulfatiazols ir iekļauts Pārtikas un zāļu pārvaldes (*FDA*) negatīvajā sarakstā. Līdz ar to ASV sulfatiazolu nedrīkst izmantot humānajām zālēm.[21] Līdzīga situācija ir arī Vācijā, kur pirms vairāk nekā ceturtdaļgadsimta sulfatiazola monogrāfija tika izslēgta no *DAC/NRF*.[23]

Latvijā tika plaši izrakstītas zāļu formas ārīgai lietošanai, kas satur divas un vairāk aktīvo vielu. Analizētajās receptēs bija izrakstītas līdz pat septiņām aktīvajām vielām. Līdzīgi dati iegūti Lietuvā, kur 48 % no visām konkrētā pētījumā analizētajām receptēm saturēja divas un vairāk aktīvo vielu.[164] Lielais aktīvo vielu skaits rada risku, ka sastāvā izrakstītās vielas mijiedarbosies savā starpā vai ar kādu no palīgvielām.[22] Līdz ar to standartizētie priekšraksti pārsvarā satur vienu līdz divas aktīvās vielas, kā redzams, analizējot *DAC/NRF*, *USP Compounding Compendium* un *APF* esošās ekstemporālo zāļu standartizētās monogrāfijas.[23,24,25]

Neskatoties uz salīdzinoši lielu aktīvo vielu skaitu, dermatovenerologu izrakstītajās zāļu formās palīgvielu sortiments ir neliels. Piemēram, kā konservanti suspensijās un šķīdumos ārīgai lietošanai pārsvarā tika izmantoti tikai etilspirts un glicerīns. Vācijas, ASV un Austrālijas profesionālajā literatūrā ārīgajām zāļu formām ir piedāvāts daudz plašāks konservantu klāsts. Piemēram, bez etilspirta no vienvērtīgo spirtu grupas izmanto arī izopropilspirtu un benzilspirtu, no glikoliem – propilēnglikolu.[23,25,78] Kā rakstīts iepriekš, Latvijas aptiekās pagatavoto šķīdumu iekšķīgai lietošanai sastāvā bija tikai viena palīgviela – attīrītais ūdens. Mikrobioloģiskā piesārņojuma risku dēļ ir svarīgi aizsargāt pagatavotos šķīdumus iekšķīgai lietošanai, pievienojot tiem konservējošas vielas.

Promocijas darbā noskaidrots, ka Latvijas dermatovenerologi ekstemporālo zāļu sastāvā bieži izrakstīja rūpnieciski ražotās gatavās zāļu formas – ziedes, krēmus, šķīdumus, iekšķīgai lietošanai paredzētās kapsulas un tabletes. Šāda prakse ir arī ASV un citās Eiropas valstīs, piemēram, Čehijas Republikā.[21,165] Izmantojot rūpnieciski ražotu medikamentu kā aktīvās vielas avotu, jāņem vērā, ka visi rūpnieciski ražotie medikamenti satur arī palīgvielas, kuras var ietekmēt aptiekās pagatavoto zāļu efektivitāti, drošumu un stabilitāti. Piemēram, ja ziedes

sastāvā ir izrakstīts liels tablešu skaits, tad tablešu sastāvā esošās palīgvielas var ievērojami ietekmēt ziedes konsistenci un padarīt ziedi pārāk biezu, lai to varētu ērti lietot. Pievienojot ekstemporāli pagatavotajai zāļu formai rūpnieciski ražotās ziedes, jāpārliecinās par ziedes un receptē izrakstītā pamata saderību. Jāņem vērā, ka, pievienojot receptei rūpnieciski pagatavotus šķīdumus, to pH ietekmē ekstemporālo zāļu pH.[21] Tā kā rūpnieciski ražotie preparāti rada papildu riskus, vairākās valstīs tika īstenoti pasākumi, lai samazinātu šo preparātu izmantošanu ekstemporālo zāļu gatavošanā. Piemēram, Čehijas Republikā tika īstenots projekts, kura mērķis bija nodrošināt Čehijas Republikas aptiekas ar zāļu gatavošanai nepieciešamajām, bet nacionālajā tirgū trūkstošām aktīvo vielu substancēm. Projekts paredzēja iespēju iegādāties aktīvo vielu substances nelielos iepakojumos, kas ir ļoti būtiski aptiekām, kuras izgatavo zāles nelielos daudzumos.[165]

Tā kā Latvijas dermatovenerologu izrakstītie sastāvi pārsvarā nav standartizēti, farmaceitiem rūpīgi jāizvērtē katras receptes sastāvdaļu saderība pirms tās pagatavošanas. Šāda prakse pastāv arī citās valstīs. Kaut arī Vācijā un ASV ir izveidotas ekstemporālo zāļu standartizētas monogrāfijas, tomēr ārsti izraksta arī ekstemporālās receptes individuālam pacientam, kuras nav iekļautas *DAC/NRF* un *USP Compounding Compendium*.[9,166] Šāda receptūra pieprasa īpašu farmaceitu un ārstu uzmanību. Vācijas literatūrā ir aprakstīti vairāki piemēri, kad farmaceita un dermatovenerologa sadarbības rezultātā identificēta sastāvdaļu nesaderība un izrakstītais sastāvs koriģēts.[22,167]

Analizētās Latvijas receptes parāda atšķirības salīdzinājumā ar ekstemporālo zāļu izrakstīšanas tendencēm Vācijā, ASV un Austrālijā. Daļēji to var izskaidrot ar Latvijas vēsturi. Latvijā kā vienā no bijušās Padomju Sociālistisko Republiku Savienības (PSRS) valstīm līdz PSRS sabrukumam zāļu izgatavošana aptiekā tika veikta saskaņā ar vienotām procedūrām un vienotiem normatīviem aktiem, kas tika pieņemti PSRS. Kopš Latvijas neatkarības atgūšanas ir pagājuši 30 gadi, bet vairākas aktīvās vielas un to kombinācijas, kas tiek pieminētas Latvijā un Krievijā izdotajās grāmatās līdz PSRS sabrukumam, joprojām Latvijā tiek izrakstītas. Viens no tādiem piemēriem ir suspensija, kur sulfatiazols ir kombinācijā ar borskābi un sēru.[40] Vēsturiski lietotās aktīvās vielas varētu būt saistītas ar veselības riskiem. Vēl viens iemesls ir vairāku medikamentu ierobežota pieejamība. Piemēram, rūpnieciski ražota ziede ar divām aktīvajām vielām (salicilskābe un mometazona furoāts) apskatītajā laika periodā nebija pieejama Latvijas tirgū, tāpēc speciālisti izrakstīja ekstemporālos pagatavojumus, kas sastāvēja no rūpnieciski ražotas mometazona furoāta ziedes un salicilskābes. Cits iespējamais iemesls ir atšķirības izmantotajos informācijas resursos, jo Latvijai atšķirībā no Vācijas, ASV un Austrālijas nav oficiāli apstiprinātu ekstemporālo zāļu standartizēto monogrāfiju.

Lai nodrošinātu Latvijas pacientiem drošu un efektīvu ekstemporālo zāļu lietošanu, ir nepieciešams izrakstīt tās aktīvās vielas un aktīvo vielu kombinācijas, kuru lietošana dermatoloģijā ir pierādījumos balstīta. Kā pirmais solis standartizēto priekšrakstu izveidē būtu Vācijas, ASV un Austrālijas pieredzes pārņemšana. Tā kā gan dermatovenerologs, gan farmaceits ir kopīgi atbildīgi par izrakstīto un izgatavoto zāļu kvalitāti, lietderīgi organizēt seminārus un citus tālākizglītības pasākumus, kur gan farmaceiti, gan dermatovenerologi tiktu izglītoti par ekstemporālo zāļu standartizētiem priekšrakstiem ar pierādītu efektivitāti.

4.5. Latvijas otolaringologu un ģimenes ārstu izrakstīto ekstemporālo zāļu intranazālai lietošanai īpatnības salīdzinājumā ar Eiropas, Amerikas un Austrālijas receptūru

Līdzīgi Latvijas dermatovenerologiem arī otolaringologi un ģimenes ārsti izraksta tādas aktīvās vielas un aktīvo vielu kombinācijas, kuras nav atrodamas Vācijas, ASV un Austrālijas literatūrā. Kā piemērs jāmin sulfanilamīds jeb streptocīds, kas Latvijā visbiežāk tika izrakstīts intranazālo mīksto zāļu formu sastāvā.

Savukārt sudraba proteināts (protargols), kas Latvijā tiek plaši izrakstīts deguna pilienu sastāvā, arī Vācijā tiek izmantots deguna pilienu izgatavošanā. Diskusijas izraisa tā kombinācija ar adrenalīna šķīdumu injekcijām, kas tika izrakstīta vairākās analizētajās Latvijas aptieku receptēs. Viena no adrenalīna injekciju šķīduma palīgvielām ir nātrija hlorīds.[168] Šajā gadījumā iespējama protargola un hlorīda jonu mijiedarbība, kā rezultātā zāļu forma neatbilst kvalitātes prasībām. Apskatot protargola deguna pilienus, svarīgi pieminēt arī palīgvielas. Kā jau rakstīts iepriekš, Latvijā šo pilienu gatavošanai tiek izmantots tikai attīrītais ūdens, savukārt Vācijā pilienu izotonizēšanai vēl tiek pievienots glicerīns. Deguna pilieniem jābūt izotoniskiem, lai nodrošinātu pacientam ērtu lietošanu un lai samazinātu deguna gļotādas bojājumu risku.[21,169] Šī problēma Latvijai ir aktuāla, jo, gatavojot arī citus deguna pilienus, lai nodrošinātu nepieciešamo osmotisko spiedienu, palīgvielas bieži netika pievienotas. Piemēram, Latvijā tika izrakstītas receptes, kuru sastāvā bija tikai divas sastāvdaļas – efedrīna hidrohlorīds un attīrīts ūdens. Savukārt Austrālijas *APF* ir iekļauts deguna pilienu priekšraksts, kur papildus iepriekš minētajām sastāvdaļām ir pievienots nātrija hlorīds, hlorbutanols un propilēnglikols.[25] Apvienotās Karalistes literatūrā arī ir atrodami deguna pilieni ar efedrīna hidrohlorīdu. Šo pilienu priekšraksts ir līdzīgs Austrālijas priekšrakstam, tiek izmantotas šādas palīgvielas: attīrītais ūdens, nātrija hlorīds un hlorbutanols.[66]

Vairākas Latvijā lietotas aktīvās vielas ar īpašu piesardzību jāizraksta maziem bērniem. Piemēram, kampars, kurš ir iekļauts gan analizēto ekstemporālo recepšu sastāvos, gan arī vairāku rūpnieciski ražotu deguna ziežu inhalācijām sastāvā. Kampara efektivitāte šajos

pagatavojumos ir apšaubāma.[68] Vācijas un Apvienotās Karalistes literatūrā ir uzsvērts, ka zīdaiņu deguna gļotādas ārstēšanai nedrīkst izmantot kampara preparātus, jo tie var izraisīt nopietnus funkcionālus bojājumus.[53,68] Vēl viens piemērs ir mentols, arī mentola saturošus preparātus nedrīkst ievadīt zīdaiņu nāsīs, jo mentols var izraisīt elpošanas traucējumus.[23,68] Analizējot Latvijas aptieku receptes, autores izveidotajā datubāzē netika ievadīti pacientu dati, līdz ar to man nav informācijas par pacientu vecumu, bet, tā kā kampars un mentols tiek izrakstīti salīdzinoši plaši, būtu lietderīgi tālākizglītības pasākumos ārstiem un farmaceitiem atgādināt par vecuma ierobežojumiem šo aktīvo vielu lietošanai.

Latvijas otolaringologu un ģimenes ārstu receptēs tāpat kā Latvijas dermatovenerologu receptēs plaši tika izrakstītas rūpnieciski ražotās zāļu formas. Sistēmiskai lietošanai paredzēto zāļu izmantošana uz ādas un gļotādām ir diskutabla. No vienas puses, izrakstot šīs zāles lokālai lietošanai, samazinās sistēmisku blakusparādību risks. No otras puses, ir nepieciešami pētījumi, lai saprastu, vai sistēmisko zāļu izmantošana uz ādas un gļotādām dod cerēto efektivitāti.[170]

Promocijas darbā tika analizēti otolaringologu un ģimenes ārstu izrakstītie intranazāli lietojamie pagatavojumi. Abu šo specialitāšu ārsti izrakstīja šādas ekstemporālās zāles, lai ārstētu deguna saslimšanu. Citās valstīs, piemēram, ASV un Vācijā, pagatavojumi lietošanai degunā tiek izmantoti ne tikai ausu, deguna un kakla slimību ārstēšanā, bet arī citām indikācijām. Piemēram, ASV literatūrā ir aprakstīta fentanila citrāta deguna aerosola pagatavošana onkoloģisku pacientu atsāpināšanai.[21,171] Kā interesants piemērs jāmin skopolamīna hidrobromīda šķīdums lietošanai degunā, kuru izmanto nelabuma un vemšanas profilaksei jūras slimības gadījumā.[21,172,173] Ir aprakstīta arī dzimumhormona progesterona šķīduma ekstemporāla pagatavošana lietošanai degunā.[21] Domājams, ka intranazāli lietojamo zāļu izmantošana sistēmiskajam efektam attīstīsies arī turpmāk. Ir aprakstīti vairāki pētījumi, kur pētīta iespēja lietot intranazāli dažādas psihoaktīvās vielas, piemēram, prohlorperazīnu.[174]

Intranazāli lietojamo zāļu formu gadījumā būtiski ir arī izvēlēties šiem preparātiem atbilstošu iepakojumu. No iepakojuma atkarīgs, cik ilgi preparātu drīkstēs lietot pēc pirmās atvēršanas. Piemēram, *DAC/NRF* iekļautajiem nātrija hlorīda šķīdumiem ir būtiski atšķirīgs derīguma termiņš atkarībā no iepakojuma veida. Ja tiek gatavoti deguna pilieni un šķīdums iepakots stikla pudelē ar pipeti, tad pieļaujamais lietošanas ilgums ir tikai divas nedēļas. Ja tiek gatavots deguna aerosols, tā lietošana ir iespējama ievērojami ilgāk – sešus mēnešus.[23]

4.6. Latvijā izmantotās nedrošās aktīvās vielas

Analizējot visas iegūtās Latvijas aptieku ekstemporālās receptes, tika identificētas septiņas vielas (borskābe, nātrija tetraborāts, nātrija bromīds, kālija bromīds, formaldehīda šķidums, fenols un dzīvsudraba oksīds), kuru lietošana Vācijā tiek klasificēta kā nedroša un ir pieļaujama tikai atsevišķos izņēmuma gadījumos.

Latvijā borskābe tiek izmantota plaši, turklāt vairāku specialitāšu ārsti to izraksta dažādu zāļu formu sastāvos. Borskābe tika izmantota, gatavojot gan šķidrās zāļu formas, gan mīkstās un cietās zāļu formas. Vācijā, ASV, Austrālijā un Krievijā atšķirībā no Latvijas pastāv ierobežojumi šīs vielas lietošanai. Lielbritānijā arī borskābes un tās sāļu izmantošana kosmētikā tiek kontrolēta. Ir noteiktas maksimāli pieļaujamās borskābes koncentrācijas atkarībā no produkta lietošanas veida.[68] Latvijai borskābes maksimāli pieļaujamo koncentrāciju ieviešana aptiekas pagatavojumos būtu noderīga un ļautu izvairīties no borskābes resorbtīvās ietekmes.

Jāpiemin vēl viena interesanta nianse – Latvijā bromīdi bieži tiek izrakstīti kombinācijā ar tinktūrām. Līdzīgi ir arī vairākās citās bijušās Padomju Savienības republikās, kur šādas kombinācijas tiek bieži nozīmētas, lai ārstētu centrālās nervu sistēmas slimības, arī bērnu populācijā. 2018. gada Ukrainas zinātnieku pētījums, kurā ar mūsdienīgām analīzes metodēm tiek pētīta šādu kombināciju stabilitāte, liecina, ka šī receptūra joprojām ir aktuāla ne tikai Latvijā, tomēr raisa bažas par sastāvdaļu saderību uzglabāšanas laikā šādos vēsturiskos priekšrakstos.[175]

Latvijas ārstu izrakstītie formaldehīda šķīdumi pēc izgatavošanas tika izsniegti pacientiem, lai gan tikai trijās receptēs bija precīzi uzrakstīts, kādam nolūkam šķīdums ir paredzēts. Ir pieejamas vairākas publikācijas par formaldehīda šķīdumu lietošanu, kurās ir uzsvērts, ka izgatavotie šķīdumi ir paredzēti tikai ārstniecības personai.[176,177] Tā kā formaldehīda tvaiki kairina mutes un deguna gļotādas,[21] arī Latvijai vajadzētu izvērtēt pacientu drošību, lietojot formaldehīda šķīdumus bez ārsta uzraudzības.

Redzams, ka būtiski ir ne tikai izmantot pierādījumos balstītas aktīvās vielas un palīgvielas, bet arī lietot attiecīgās vielas tikai atbilstoša vecuma pacientiem ar atbilstošām indikācijām, atbilstošā koncentrācijā un zāļu formā.

Borskābe, bromīdi, formaldehīds un fenols ir atrodami ne tikai Latvijas aptieku analizētajās receptēs, bet arī mūsdienu ASV, Krievijas un daļēji arī Austrālijas profesionālajā literatūrā, taču ir akcentēti drošības aspekti saistībā ar šo vielu izmantošanu zāļu gatavošanā. Ja tas ir iespējams, piedāvātas līdzvērtīgas efektivitātes alternatīvas, kas ir drošākas.

Savukārt dzīvsudraba oksīdu saturošie pagatavojumi nav atrodami ne ASV, ne Krievijas, ne Austrālijas mūsdienu profesionālajā literatūrā. Latvijas veselības aprūpes profesionāļiem būtu nepieciešams analizēt jaunāko literatūru un izmantot tirgū pieejamos līdzekļus ar antibakteriālu darbību kā alternatīvu dzīvsudraba oksīda lietošanai.

4.7. Zāļu gatavošanas nākotnes perspektīva

Lai arī promocijas darbā vairākkārt esmu minējusi vienotu standartu un nosacījumu nepieciešamību zāļu gatavošanas jomā, tomēr tam ir arī savas negatīvās puses. Tiekšanās pēc kopīgām prasībām Eiropā un daļēji arī pasaulē var novest pie tā, ka zāļu gatavošana izzūd, kā tas ir noticis daudzās aptiekās ASV. Pēdējos gados ASV notika normatīvo aktu un standartu centralizācija zāļu gatavošanas nozarē. Daudzas aptiekas ASV pārtrauca gatavot zāles, jo ASV aģentūras un uzraugošās institūcijas ekstemporālo zāļu gatavošanai noteica prasības, kas ir gandrīz identiskas *GMP* prasībām. Aptiekām nav iespējas šādas prasības izpildīt un nodrošināt pacientiem nepieciešamo zāļu izgatavošanu, kas tieši ietekmē miljonus ASV iedzīvotāju, it īpaši tos, kuri dzīvo ārpus lielajām pilsētām. Šī iemesla dēļ šobrīd daudzi ASV štati pieņem ASV Farmakopejas prasības attiecībā uz ekstemporālajām zālēm tikai daļēji un pieļauj to modifikācijas, jo dažādos štatos var būt atšķirīgas prasības zāļu gatavošanai.[178] Šis solis palīdz saglabāt zāļu gatavošanu ASV aptiekās, jo senākā aptiekas funkcija savu pastāvēšanu attaisno arī XXI gadsimtā. Zāļu gatavošana ir pierādījusi savu nepieciešamību Covid-19 pandēmijas laikā, kad aptiekās visā pasaulē tika izgatavoti roku dezinfekcijas līdzekļi, kā arī tirgū trūkstošie rūpnieciski ražotie medikamenti. Pasaules Veselības organizācijas (PVO) 2009. gadā publicētie roku dezinfekcijas līdzekļu sastāvi kļuva populāri Covid-19 pandēmijas laikā un 2020. gada pavasarī tika izmantoti daudzās valstīs, lai novērstu šo produktu trūkumu pasaulē.[179] Kā šo līdzekļu izgatavotājus PVO bija norādījusi farmaceitus, bet vienu no iespējamām izgatavošanas vietām – aptieku. Publicētajā dokumentā ir ne tikai norādītas visas sastāvdaļas un to daudzumi, bet arī sniegts pamatojums, kāpēc attiecīgās sastāvdaļas tika izvēlētas, un aprakstīts gatavošanas process.[180] Latvijas aptiekās arī tika izgatavoti šādi līdzekļi, lai nodrošinātu Latvijas iedzīvotājus ar trūkstošu produktu.[181] 2020. gada 27. martā ASV Pārtikas un zāļu pārvalde (*FDA*), balstoties uz PVO rekomendācijām, publicēja ASV farmaceitiem roku dezinfekcijas līdzekļu sastāvus.[2] ASV ziņots ne tikai par roku dezinfekcijas līdzekļu izgatavošanas nepieciešamību pandēmijas laikā, bet arī par suspensiju iekšķīgai lietošanai gatavošanu no rūpnieciski ražotām tabletēm. Saistībā ar Covid-19 visbiežāk 2020. gada pavasarī tika izgatavotas hidroksihlorohīna suspensijas iekšķīgai lietošanai no tabletēm. ASV aptiekās tika izgatavoti arī saharīna šķīdumi, kuri ir nepieciešami, lai pārbaudītu respiratorus (*FIT testing for N95 masks*) veselības aprūpes iestādēs.[2]

Pēdējos gados Eiropā un Amerikā ekstemporālās zāles tiek izmanotas, lai nodrošinātu terapiju arī tiem pacientiem, kuriem ir nepieciešamas orfānzāles. Piemēram, Beļģijā tiek radīti standartizētie priekšraksti ar orfānajām aktīvajām vielām (*OAIs*). 2019. gadā tika publicēts pētījums, kurā Beļģijas pētnieki aprakstīja standartizētus priekšrakstus ar septiņām orfānajām aktīvajām vielām. Īpaša uzmanība tika pievērsta orfāno aktīvo vielu izvēlei. Vielas tika izvēlētas, balstoties uz Beļģijas Nacionālā formulāra komisijas apstiprinātu sarakstu. Tika izgatavoti orfānās aktīvās vielas saturoši šķīdumi un kapsulas iekšķīgai lietošanai. Pagatavotajām zālēm tika noteikti derīguma termiņi un optimālie uzglabāšanas apstākļi.[182] Ekstemporālās zāles var pretendēt arī uz orfāno zāļu formas lomu. Piemēram, 2020. gadā Argentīnas pētnieki publicēja pētījumu, kurā tika novērtētas dažādas stratēģijas, gatavojot sildenafila citrāta šķidro zāļu formu iekšķīgai lietošanai bērniem. Šī aktīvā viela tiek izmantota, lai ārstētu bērniem pulmonālo hipertensiju, bet rūpnieciski ražoto zāļu formu bērniem trūkst. Īpaša uzmanība tika pievērsta palīgvielām, lai nodrošinātu tādu garšu, kas veicina terapijas līdzestību, kā arī lai pagatavojumus varētu lietot arī diabēta pacienti.[183]

Secinājumi

1. Latvijas normatīvie akti par zāļu izgatavošanu atbilst šādiem Eiropas Padomes Ministru komitejas rezolūcijas punktiem: "Marķējums", "Speciālu atļauju nepieciešamība aptiekām vai uzņēmumiem, kuri izgatavo zāles" un "Komunikācija un informācija pacientiem". Latvijas normatīvajos aktos daļēji tiek aprakstīti šādi punkti: "Aptiekās izgatavoto zāļu pievienotā vērtība un veselības aprūpes speciālistu pienākumi", "Izgatavošanas process", "Produkta portfolio", "Atbilstība farmakopejas prasībām", "Caurskatāmība un drošums", "Aptiekā izgatavoto zāļu izplatīšana". Netiek aprakstīti šādi rezolūcijas punkti: "Tirdzniecības atļauja", "Zāļu sagatavošana lietošanai veselības aprūpes iestādēs". Rezolūcijas punktu pilnīga ieviešana ir laikietilpīga, tomēr ir vairākas aktivitātes, kuras ir salīdzinoši viegli īstenojamas, bet efektīvas, piemēram, *PIC/S GPP Guide* ieviešana Latvijas nacionālajā likumdošanā, kas pašlaik ir procesā, un prasība ekstemporāli izgatavot tikai tādas zāles, kurām nav rūpnieciski ražota analoga nacionālajā tirgū.
2. Pakalpojums "zāļu izgatavošana aptiekā" tiek realizēts visos Latvijas statistiskajos reģionos. ZVA atskaites par ekstemporālo zāļu realizāciju iesniedza 36,51 % no visām vispārēja tipa aptiekām, kas liecina par pakalpojuma nepieciešamību. Visvairāk ekstemporālās zāles izgatavo Rīgas statistiskajā reģionā (78,93 %) un pārējos reģionos ievērojami mazāk.
3. Visbiežāk ekstemporālo zāļu receptes izrakstīja dermatovenerologi, ģimenes ārsti un otolaringologi. Visbiežāk tika izrakstītas ekstemporālās zāļu formas ārīgai lietošanai. Vairāk nekā pusei dermatovenerologu izrakstīto ārīgo zāļu formu recepšu sastāvā bija divas un vairāk aktīvās vielas. Vairāk nekā 70 % otolaringologu un ģimenes ārstu izrakstīto ekstemporālo zāļu intranazālai lietošanai (deguna pilienu un deguna ziežu) sastāvā bija divas un vairāk aktīvās vielas.
4. Analizētajās Latvijas dermatovenerologu, otolaringologu un ģimenes ārstu izrakstītajās receptēs tika izmantotas gan Vācijā, ASV un Austrālijā šobrīd lietotās aktīvās vielas, gan aktīvās vielas, kuru lietošana Vācijā, ASV un Austrālijā ir limitēta un pieļaujama tikai izņēmuma gadījumos. Latvijas aptieku analizētajās receptēs līdztekus aktīvo vielu substancēm tika izmantotas rūpnieciski ražotās gatavās zāļu formas – ziedes, krēmi, šķīdumi, suspensijas, tabletes un kapsulas.

5. Analizētajās receptēs biežāk izmantotās palīgvielas ir sastopamas Vācijā, ASV un Austrālijā. Pētījumā izmantotajos Vācijas, ASV un Austrālijas informācijas avotos (*DAC*/*NRF*, *USP Compounding Compendium*, *APF*) tiek piedāvāts plašāks palīgvielu klāsts salīdzinājumā ar Latviju. Latvijas aptieku ekstemporālajās zāļu formās pievienoto palīgvielu nav daudz, to skaits būtiski pieaug tajās receptēs, kurās tiek izmantoti rūpnieciski ražotās gatavās zāļu formas – tabletes, krēmi, ziedes.
6. Galvenās problēmas ekstemporālo zāļu izrakstīšanā un izgatavošanā Latvijā ir saistītas ar receptes noformēšanu, aktīvo vielu skaitu vienā pagatavojumā, rūpnieciski ražotu zāļu lietošanu substanču vietā, atbilstoša iepakojuma un palīgierīču izvēli un derīguma termiņa noteikšanu.
7. Lai uzlabotu Latvijas pacientu drošību, jāpievērš veselības aprūpes speciālistu uzmanība attiecīgajām problēmām un to iespējamiem risinājumiem, izmantojot citu valstu pieredzi.

Publikācijas un ziņojumi par promocijas darba tēmu

Publikācijas

Zinātniskās publikācijas izdevumos, kas iekļauti starptautiskajās datubāzēs (*Web of Science* un / vai *SCOPUS*):

1. **Kiselova, O.**, Maurina, B., Sidlovska, V. 2021. Safety aspects of extemporaneous prescriptions prescribed by Latvian healthcare specialists. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*. 25(4), 288–295.
2. **Kiselova, O.**, Maurina, B., Sidlovska, V. 2020. Analysis of extemporaneously compounded nasal preparations prescribed by Latvian otorhinolaryngologists and general practitioners and comparison with German formulations. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*. 24(6), 491–500.
3. **Kiselova, O.**, Maurina, B., Sidlovska, V. 2020. Analysis of extemporaneous prescriptions prescribed by dermatovenerologists in Latvia and comparison with standardized compounded preparation monographs of Germany and USA. *Medicina*. 56(1), 29.
4. **Kiselova, O.**, Maurina, B., Sidlovska, V., Zvejnieks, J. 2019. The extent of extemporaneous preparation and regulatory framework of extemporaneous compounding in Latvia. *Medicina*. 55(9), 531.
5. **Kiselova, O.**, Maurina, B., Sidlovska, V., Rogovska, I. 2019. Trends of extemporaneous drug prescription in Latvia in 2017. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*. 23(3), 245–249.

Ziņojumi (tēzes, stenda referāti un mutiskie ziņojumi)

Starptautiskajās zinātniskajās konferencēs:

1. **Kiselova, O.**, Maurina, B., Sidlovska, V. 2019. Research on combinations of substances, found in Latvia, and their possible compatibility in extemporaneous dosage forms for dermatology. *RSU International Research Conference "Knowledge For Use In Practice"*. Rīga, Latvija, 01.–03.04.2019. Stenda referāts un tēzes.
2. **Kiselova, O.**, Maurina, B., Sidlovska, V. 2018. Extemporaneous medicine prescribing trends in Latvia. *78th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. Glāzgova, Apvienotā Karaliste, 02.–06.09.2018. Stenda referāts un tēzes.
3. **Kiselova, O.**, Maurina, B., Sidlovska, V. 2018. Nasal drops in extemporal prescriptions – report for 6 Riga pharmacies. *BaltPharm Forum*. Tartu, Igaunija, 14.04.2018. Stenda referāts un tēzes.
4. **Kiselova, O.**, Maurina, B., Culkstena, S., Sidlovska, V. 2017. Qualitative analysis of extemporaneous preparations in *Dzirciems* pharmacy. *BaltPharm Forum*. Jūrmala, Latvija, 28.–30.04.2017. Stenda referāts un tēzes.

Vietēja mēroga zinātniskajās konferencēs:

1. **Kiseļova, O.**, Mauriņa, B., Šidlovska, V. 2018. Palīgvielas ekstemporālajā receptūrā. *RSU zinātniskā konference*. Rīga, Latvija, 22.–23.03.2018. Mutisks ziņojums un tēzes.
2. **Kiseļova, O.**, Čulkstena, S., Mauriņa, B., Šidlovska, V. 2017. Ekstemporāli pagatavoto zāļu nepieciešamība Latvijas aptiekās. *RSU zinātniskā konference*. Rīga, Latvija, 06.–07.04.2017. Stenda referāts un tēzes.

Literatūras saraksts

1. Staubach, P., Salzmann, S., Peveling-Oberhag, A., Weyer, V., Zimmer, S., Gradl, G. and Lang B. M. 2018. Extemporaneous formulations in Germany – relevance for everyday clinical practice. *J Dtsch Dermatol Ges*. 16(5), 566–574. Available from: doi: 10.1111/ddg.13519 [viewed 24.04.2021.].
2. McElhiney, L. F. 2020. Pharmacies on the frontline: responding to the COVID-19 pandemic. *IJPC*. 24(4), 287–295.
3. Pramar, Y. V., Mandal, T. K., Bostanian, L. A., Le, G., Morris, T. C. and Graves, R. A. 2020. Physicochemical stability of compounded allopurinol suspensions in PCCA Base, SuspendIt. *IJPC*. 24(5), 413–419.
4. Lafuente, Y., García, M. C. and Jiminez-Kairuz, A. 2019. Extemporaneous indomethacin oral suspension prepared from injectable ampules for therapy in premature infants and pediatric patients. *IJPC*. 23(4), 324–331.
5. Falconer, J. R. and Steadman, K. J. 2017. Extemporaneously compounded medicines. *Aust Prescr*. 40(1), 5–8. Available from: doi: 10.18773/austprescr.2017.001 [viewed 24.04.2021.].
6. Kristina, S. A., Wiedyaningsih, C., Widyakusuma, N. N. and Aditama, H. 2018. Profile and determinants of compounding services among pharmacists in Indonesia. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 12(3), S966–S970.
7. Yusuff, K. B. 2019. Extent of extemporaneous compounding and pattern of prescribing and use of extemporaneous medicines in a developing setting. *Journal of Pharmaceutical Health Services Research*. 10(2), 255–260. Available from: doi: 10.1111/jphs.12297 [viewed 24.04.2021.].
8. Staubach, P., Melhorn, S., Hünerbein, A. und Peveling-Oberhag, A. 2016. Neue Entwicklungen der Magistralrezepturen [New developments in extemporaneous formulations]. *Hautarzt*. 67(10), 833–844. Available from: doi: 10.1007/s00105-016-3868-1 [viewed 24.04.2021.].
9. Sherr, Z. and Karara, A. H. 2014. Evaluation of the most frequently prescribed extemporaneously compounded medications in a rural setting: A case study from the Delmarva Peninsula. *IJPC*. 18(6), 462–468.
10. Mohiuddin, A. 2019. Extemporaneous compounding: cautions, controversies and convenience. *IJMHS*. 9(1), 252–264. Available from: doi: 10.15520/ijmhs.v9i1.2420 [viewed 26.04.2021.].
11. Pharmacy Board of Australia. 01.08.2017. Guidelines on Compounding of Medicines. *Codes, Guidelines and Policies of the Pharmacy Board of Australia*. Available from: https://www.pharmacyboard.gov.au/codes-guidelines.aspx [viewed 04.05.2021.].
12. DAC/NRF. 2021. DAC/NRF: English version. *DAC/NRF*. Available from: https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=28 [viewed 04.05.2021.].
13. Zāļu valsts aģentūra. 2021. Zāles lietošanai līdzjūtības dēļ. *Zāļu valsts aģentūra – industrijai*. Iegūts no: https://www.zva.gov.lv/lv/industrijai/zalu-registracijas-apliecibu-ipasnieki/pirms-registracijas/zales-lietosanai-lidzjutibas-del [sk. 30.04.2021.].
14. Logrippo, S., Ricci, G., Sestili, M., Cespi, M., Ferrara, L., Palmieri, G. F., Ganzetti, R., Bonacucina, G. and Blasi, P. 2017. Oral drug therapy in elderly with dysphagia: between a rock and a hard place! *Clin Interv Aging*. (12), 241–251. Available from: doi: 10.2147/CIA.S121905 [viewed 26.04.2021.].
15. Gudeman, J., Jozwiakowski, M., Chollet, J. and Randell, M. 2013. Potential risks of pharmacy compounding. *Drugs R D*. 13, 1–8. Available from: doi: 10.1007/s40268-013-0005-9 [viewed 26.04.2021.].
16. Pharmaceutical Society of Ireland. 01.06.2015. Guidance for Pharmacists on Extemporaneous Dispensing. *Pharmaceutical Society of Ireland*. Available from: https://www.thepsi.ie/gns/Pharmacy_Practice/practice-guidance.aspx [viewed 04.05.2021.].

17. The Pew Charitable Trusts. 02.03.2020. U.S. illnesses and deaths associated with compounded or repackaged medications. *The Pew Charitable Trusts*. Available from: https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/data-visualizations/2020/us-illnesses-and-deaths-associated-with-compounded-or-repackaged-medications-2001-19 [viewed 04.05.2021.].

18. Valizadeh, S., Rasekhi, M., Hamishehkar, H., Asadollahi, M. and Hamishehkar, H. 2015. Medication errors in oral dosage form preparation for neonates: The importance of preparation technique. *J Res Pharm Pract*. 4(3), 147–152. Available from: doi: 10.4103/2279-042X.162362 [viewed 26.04.2021.].

19. Jackson, M. and Lowey, A., eds. 2010. *Handbook of Extemporaneous Preparation*. London: Pharmaceutical Press.

20. Perez, M. 15.10.2007. Intoxication mortelle avec un produit amaigrissant. *Le Figaro*. Available from: https://www.lefigaro.fr/sciences/2006/04/25/01008-20060425ARTFIG90080-intoxication_mortelle_avec_un_produit_amaigrissant.php [viewed 30.04.2021.].

21. Allen, L. V., Jr. 2016. *The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding*. 5th ed. Washington, D.C.: American Pharmacists Association.

22. Wolf, G. 2009. Viele Wirkstoffe – höheres Kompatibilitätsrisiko [Many active ingredients – higher compatibility risks]. *Hautarzt*. 60(7), 534–535. Available from: doi: 10.1007/s00105-009-1796-z [viewed 26.04.2021.].

23. Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA). 2021. *Deutscher Arzneimittel-Codex/Neues Rezeptur-Formularium (DAC/NRF), Online-Angebot*. Eschborn: Avoxa-Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH.

24. The United States Pharmacopeial Convention. 2020. *USP Compounding Compendium, Current with United States Pharmacopeia 43-National Formulary 38*. Rockville: US Pharmacopeial Convention.

25. Pharmaceutical Society of Australia. 2021. *Australian Pharmaceutical Formulary and Handbook (APF): a guide to best practice, digital version*. 25th ed. Canberra: PSA.

26. International Journal of Pharmaceutical Compounding (IJPC). 2021. Welcome to CompoundingToday.com! *CompoundingToday.com website*. Available from: https://compoundingtoday.com/ [viewed 02.03.2021.].

27. DAC/NRF-Team. 2021. *DAC/NRF-Rezepturenfinder, Online-Angebot*. Eschborn: Avoxa-Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH.

28. Carvalho, M., Tuleu, C. and Taylor, K. M. G. 2008. Current compounding practices in Europe. *IJPC*. 12(2), 94–97.

29. Reis, M., Carvalho, M. and Rodrigues, A. 2014. Compounding practices in a Portuguese community pharmacy. *IJPC*. 18(5), 392–395.

30. Federal Union of German Associations of Pharmacists (ABDA). 2018. German Pharmacies: Figures, Data, Facts. Berlin: ABDA.

31. Herborg, H., Sørensen, E. W. and Frøkjaer, B. 2007. Pharmaceutical care in community pharmacies: practice and research in Denmark. *Ann Pharmacother*. 41(4), 681–689. Available from: doi: 10.1345/aph.1H645 [viewed 26.04.2021.].

32. Minghetti, P., Pantano, D., Gennari, C. G. M. and Casiraghi, A. 2014. Regulatory framework of pharmaceutical compounding and actual developments of legislation in Europe. *Health Policy*. 117(3), 328–333. Available from: doi: 10.1016/j.healthpol.2014.07.010 [viewed 26.04.2021.].

33. Committee of Ministers. 2016. Resolution CM/Res(2016)1 on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. *Council of Europe Portal*. Available from: https://search.coe.int/cm/Pages/result_details.aspx?ObjectId=090000168065c132 [viewed 04.05.2021.].

34. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. 2016. FIP–WHO technical guidelines: Points to consider in the provision by health-care professionals of children-specific preparations that are not available as authorized products. In: *Fiftieth Report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations*. Geneva: WHO Press. 87–109.

35. Scheepers, H. 2017. *Pharmacy Preparations: European Quality Standards and Regulation*. Maastricht: Datawyse/Universitaire Pers Maastricht.

36. Zāļu valsts aģentūra. 2019. FDU reģistrs – aptiekas. *Zāļu valsts aģentūras aptieku karte.* Iegūts no: https://www.zva.gov.lv/zvais/aptieku-karte/ [sk. 30.04.2021.].

37. Krišjāne, M. 2016. *Pediatrijas praksē izmantojamie ekstemporālie zāļu pagatavojumi "Saules Aptiekā" no 2014. gada līdz 2015. gadam: pētnieciskais darbs*. Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte.

38. Bormane, L. 2013. Ekstemporālās zāļu formas "Smiltenes aptiekā 2". *Latvijas Universitātes bakalaura un maģistra darbi*. Iegūts no: https://dspace.lu.lv/dspace/handle/7/20414 [sk. 04.05.2021.].

39. Bormane, L. 2015. Efedrīna saturošās ekstemporālās zāļu formas aptiekās "Smiltenes aptieka 2" un "Jaunā Valmieras aptieka". *Latvijas Universitātes bakalaura un maģistra darbi*. Iegūts no: https://dspace.lu.lv/dspace/handle/7/30871 [sk. 04.05.2021.].

40. Melzobs, M., Paliņš, A. un Baltkājs, J. 1981. *Receptūra*. Rīga: Zvaigzne.

41. Машковский, М. Д. 1957. *Лекарственные средства: пособие для врачей*. 2-е издание. Москва: Медгиз.

42. Машковский, М. Д. 1960. *Лекарственные средства: пособие для врачей*. 4-е издание. Москва: Медгиз.

43. Машковский, М. Д. 1967. *Лекарственные средства: пособие для врачей*. 6-е издание. Москва: Медицина.

44. Машковский, М. Д. 1977. *Лекарственные средства: пособие для врачей*. 8-е издание. Москва: Медицина.

45. Машковский, М. Д. 1984. *Лекарственные средства: пособие для врачей*. 9-е издание. Москва: Медицина.

46. Машковский, М. Д. 1986. *Лекарственные средства: пособие для врачей*. 10-е издание. Москва: Медицина.

47. Rubins, A., Gūtmane, R., Reitamo, S., Rubins, S., Sīgels, D. un Švarcs, R. 2002. Ādas slimības un to terapija. Rīga: Latvijas Dermatoveneroloģijas fonds.

48. Rubins, A., Rubins, S., Gūtmane, R., Jākobsone, I. u. c. 2010. *Dermatoveneroloģija*. Rīga: Latvijas Dermatovenerologu asociācija un Latvijas Dermatoveneroloģijas fonds.

49. Rubins, A., Rubins, S., Markovs, J., Adaškevičs, U. u. c. 2020. *Dermatoveneroloģija*. 2. papild. izd. Rīga: Latvijas Dermatoveneroloģijas fonds.

50. Belēvičs, A., Karls, R. 2009. *Dermatoloģija*. Rīga: SIA "Saules aptieka".

51. Ministru Kabinets. 08.05.2006. Noteikumi par zāļu ražošanas un kontroles kārtību, par zāļu ražošanu atbildīgās amatpersonas kvalifikācijas prasībām un profesionālo pieredzi un kārtību, kādā zāļu ražošanas uzņēmumam izsniedz labas ražošanas prakses sertifikātu. MK noteikumi Nr. 304. *Latvijas Vēstnesis*. 70.

52. Veselības ministrija. 2020. Labas ražošanas prakses piemērošana zāļu izgatavošanā aptiekās. *Ārstniecības un ārstniecības atbalsta personāla kvalifikācijas uzlabošana*. Iegūts no: https://talakizglitiba.lv/labas-razosanas-prakses-piemerosana-zalu-izgatavosana-aptiekas [sk. 04.06.2021.].

53. DAC/NRF-Team. 2021. *DAC/NRF-Rezepturhinweise Datenbank, Online-Angebot*. Eschborn: Avoxa-Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH.

54. Pharmazeutischen Laboratorium des Neuen Rezeptur-Formulariums. 2013. *Standardisierte Rezepturen Formelsammlung für Ärzte*. 7. Auflage. Eschborn: Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag Gmbh.

55. Garbe, C. und Reimann, H. 2017. *Dermatologische Rezepturen: Richtig Verschreiben – Individuell Therapieren*. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.

56. Plaza, T. und Ziegler, A. S. 2014. *Dermatologische Rezepturen für Ärzte*. 1. Auflage. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag.

57. Ziegler, A. S. 2015. *Wirkstoffe in der Rezeptur*. 2. Auflage. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag.

58. Schmidt, P. C. und Lang, S. 2013. *Pharmazeutische Hilfsstoffe: Eigenschaften, Anwendung und Handelsprodukte*. Eschborn: Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag Gmbh.

59. Dr. Wolff. 2016. *Ihre Dr. Wolff- Rezepturen Stand 2016*. Bielefeld: Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel.

60. Staubach-Renz, P., Hünerbein, A., Melhorn, S., Reimann, H. und Gehring, W. 2017. *Leitlinie der GD Gesellschaft für Dermopharmazie e. V. Dermatologische Rezepturen*. Köln: GD Gesellschaft für Dermopharmazie.

61. Bouwman-Boer, Y., Fenton-May, V. and Le Brun, P., eds. 2015. *Practical Pharmaceutics: An International Guideline for the Preparations, Care and Use of Medicinal Products*. 1st ed. Heidelberg: Springer International Publishing. Available from: doi: 10.1007/978-3-319-15814-3 [viewed 04.05.2021.].

62. Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP). 2021. Zoekresultaten – FNA. *KNMP Apothekersorganisatie*. Available from: https://www.knmp.nl/search?SearchableText=fna [viewed 04.05.2021].

63. Vossen, A. C. 2018. *Pediatric Formulations: Pharmaceutical Development and Clinical Evaluation.: phD thesis*. Rotterdam: Erasmus University Medical Center.

64. Fagron. 2021. Fagron company profile. *Fagron*. Available from: https://investors.fagron.com/fagron-company-profile [viewed 30.04.2021.].

65. Fagron. 2013.–2019. Formulas. *Fagron*. Available from: https://us.fagron.com/en-us/knowledge/compounding-matters/formulas [viewed 30.04.2021.].

66. Marriott, J. F., Wilson, K. A., Langley C. A. and Belcher, D. 2010. *Pharmaceutical Compounding and Dispensing*. 2nd ed. London: Pharmaceutical Press.

67. Pharmaceutical Press. 2021. Martindale: The Complete Drug Reference, 40th ed. *Pharmaceutical Press website*. Available from: https://www.pharmpress.com/product/9780857113672/martindale40 [viewed 04.05.2021.].

68. Sweetman, S. C., ed. 2009. *Martindale: The Complete Drug Reference*. 36th ed. London: Pharmaceutical Press.

69. Vecsernyés, M., Bácskay, I., Fenyvesi, F., Váradi, J. and Fehér, P. 2011. *Practicals in Pharmaceutical Technology – Prescription Pharmacy*. Debrecen: Department of Pharmaceutical Technology, Medical and Science Center, University of Debrecen.

70. Council of Europe. 2018. Pharmaceutical preparations. In: *European Pharmacopoeia 9.5. Supplement*. Strasbourg: Council of Europe. 5569–5571.

71. Allen, L. V., Jr. 2019. Basics of compounding: summary of the official United States Pharmacopeia monographs for compounded preparations. *IJPC*. 23(2), 135–143.

72. Ashworth, L. D. and Jensen, B. S. 2018. Compounding monographs in the United States Pharmacopeia. *78th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences – Abstracts*. Available from: https://www.fip.org/abstracts?page=abstracts&action=item&item=20486 [viewed 04.05.2021.].

73. Allen, L. V., Jr. 2021. About the Journal. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*. Available from: https://ijpc.com/Editorial/ [viewed 02.04.2021.].

74. Amin, A., Bourget, P., Vidal, F., Cartier, F., Beauvais, R. and Afonso, V. D. N. 2015. Physicochemical and microbiological stability of azathioprine in InOrpha suspending agent studied under various conditions. *IJPC*. 19 (1), 73–77.

75. Kumar, A. and Madan, A. K. 2014. Color additives: legislative perspective in the United States, Europe, Australia, and India. *IJPC*. 18(4), 293–300.

76. Goodarzi, N., Niknam, S., Akbarzadeh, T. and Gholami, K. 2014. Compounding practices in Iran. *IJPC*. 18(2), 112–116.

77. Alfred-Ugbenbo, D., Zdoryk, O. A., Georgiyants, V. A. and Schnatz, R. 2016. Compounding in Nigeria. *IJPC*. 20(3), 189–192.

78. Elder, D. L. 2018. *A Practical Guide to Contemporary Pharmacy Practice and Compounding*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health.

79. Kairuz, T. E., Laksmana, I. and Steadman, K. J. 2013. History of extemporaneous compounding in Australia: changes and developments in the Australian Pharmaceutical Formulary. *Journal of Pharmacy Practice and Research*. 43(2), 117–121. Available from: doi: 10.1002/j.2055-2335.2013.tb00233.x [viewed 26.04.2021.].

80. Pharmaceutical Society of Australia. 2021. Australian Pharmaceutical Formulary. *Pharmaceutical Society of Australia*. Available from: https://www.psa.org.au/media-publications/australian-pharmaceutical-formulary/ [viewed 04.06.2021.].

81. Pharmaceutical Society of Australia. 2018. *Australian Pharmaceutical Formulary and Handbook (APF): the everyday guide to pharmacy practice, digital version*. 24th ed. Canberra: PSA.

82. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. 2012. Development of paediatric medicines: points to consider in formulation. In: *Forty-sixth Report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations*. Geneva: WHO Press. 197–225.

83. Latvijas Republika. 24.04.1997. Farmācijas likums: Latvijas Republikas likums. *Latvijas Vēstnesis*. 103.

84. Ministru Kabinets. 03.06.2005. Spirta aprites kārtība farmaceitiskās darbības uzņēmumos, veterinārfarmaceitiskās darbības uzņēmumos, aptiekās, ārstniecības iestādēs un veterinārmedicīnā. MK noteikumi Nr. 377. *Latvijas Vēstnesis*. 88.

85. Ministru Kabinets. 24.01.2006. Noteikumi par zāļu marķēšanas kārtību un zāļu lietošanas instrukcijai izvirzāmajām prasībām. MK noteikumi Nr. 57. *Latvijas Vēstnesis*. 14.

86. Ministru Kabinets. 22.06.2006. Zāļu reģistrēšanas kārtība. MK noteikumi Nr. 376. *Latvijas Vēstnesis*. 97.

87. Ministru Kabinets. 29.06.2007. Zāļu izplatīšanas un kvalitātes kontroles kārtība. MK noteikumi Nr. 416. *Latvijas Vēstnesis*. 104.

88. Ministru Kabinets. 31.03.2010. Aptieku darbības noteikumi. MK noteikumi Nr. 288. *Latvijas Vēstnesis*. 51/52.

89. Ministru Kabinets. 11.08.2011. Aptieku un aptieku filiāļu izvietojuma kritēriji. MK noteikumi Nr. 610. *Latvijas Vēstnesis*. 125.

90. Ministru Kabinets. 27.10.2011. Farmaceitiskās darbības licencēšanas kārtība. MK noteikumi Nr. 800. *Latvijas Vēstnesis*. 170.

91. Ministru Kabinets. 28.06.2013. Aktīvo vielu importēšanas un izplatīšanas kārtība. MK noteikumi Nr. 344. *Latvijas Vēstnesis*. 123.

92. Zāļu valsts aģentūra. 23.01.2017. *Licencēto aptieku saraksts*. Rīga: Zāļu valsts aģentūra.

93. Zāļu valsts aģentūra. 2018. *Dati par aptieku skaitu, kas ekstemporāli izgatavo zāles. Ekstemporāli izgatavojamo zāļu apgrozījums 2017.gadā [Nepublicētie materiāli]*. Rīga: Zāļu valsts aģentūra.

94. Ministru Kabinets. 01.05.2004. Par Latvijas Republikas statistiskajiem reģioniem un tajos ietilpstošajām administratīvajām vienībām. Ministru kabineta rīkojums Nr. 271. *Latvijas Vēstnesis*. 69.

95. Ministru Kabinets. 27.05.2016. Ārstniecības personu un ārstniecības atbalsta personu reģistra izveides, papildināšanas un uzturēšanas kārtība. MK noteikumi Nr. 317. *Latvijas Vēstnesis*. 102.

96. Pharmaceutical Society of Australia. 2021. About PSA. *Pharmaceutical Society of Australia*. Available from: https://www.psa.org.au/about/about-psa/ [viewed 01.05.2021.].

97. American Psychiological Association. 2019. *Publication Manual of the American Psychological Association*. 7th ed. Washington, D.C.: American Psychiological Association.

98. International Committee of Medical Journal Editors. 2019. Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals. *International Committee of Medical Journal Editors*. Available from: http://www.icmje.org/recommendations/ [viewed 20.09.2021.].

99. Farmaceitiskās inspekcijas konvencija un Farmaceitiskās inspekcijas sadarbības shēma (PIC/S). 2017. PIC/S labas prakses norādījumi zāļu izgatavošanai veselības aprūpes iestādēs – Valsts valodas centra tulkojums. *Valsts valodas centrs*. Iegūts no: https://vvc.gov.lv/index.php?route=product/category&path=60_109_110_116_131&page=2 [sk. 04.05.2021.].

100. Zāļu valsts aģentūra. 2017. *Zāļu valsts aģentūras darbības stratēģija 2017. – 2019. gadam*. Rīga: Zāļu valsts aģentūra.

101. Ministru Kabinets. 26.03.2002. Aptieku un aptieku filiāļu izvietojuma kritēriji. MK noteikumi Nr. 102. *Latvijas Vēstnesis*. 47.

102. Veselības ministrija. 29.09.2016. Ministru kabineta noteikumu projekta "Aptieku darbības noteikumi" sākotnējās ietekmes novērtējuma ziņojums (anotācija). *Latvijas Republikas Ministru kabineta tiesību aktu projekti*. Iegūts no: http://tap.mk.gov.lv/lv/mk/tap/?dateFrom=2017-05-04&dateTo=2021-05-04&text=aptieku+darb%C4%ABbas+noteikumi&org=0&area=0&type=0 [sk. 04.05.2021.].

103. Zāļu valsts aģentūra. 2019. FDU reģistrs – aptiekas. *Zāļu valsts aģentūras aptieku karte.* Iegūts no: https://www.zva.gov.lv/zvais/aptieku-karte/ [sk. 15.06.2019.].

104. Kiseļova, O., Mauriņa, B. and Šidlovska, V. 2018. Extemporaneous medicine prescribing trends in Latvia. *78th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences – Abstracts*. Available from: https://www.fip.org/abstracts?page=abstracts&action=item&item=20297 [viewed 04.05.2021.].

105. Машковский, М. Д. 2014. *Лекарственные средства: пособие для врачей*. 16-е издание. Москва: Новая волна.

106. Medochemie. 2019. *Zāļu apraksts "Pamecil 500 mg cietās kapsulas"*. Rīga: Zāļu valsts aģentūra.

107. National Center for Biotechnology Information. 2021. PubChem compound summary for CID 8980, diphenhydramine hydrochloride. *PubChem*. Available from:https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Diphenhydramine-hydrochloride [viewed 01.05.2021.].

108. Stada. 2018. *Zāļu apraksts "Psilo-Balsam 1 % gels"*. Rīga: Zāļu valsts aģentūra.

109. LMP. 2011. *Zāļu apraksts "PRETNIEZES 10 mg/g GELS"*. Rīga: Zāļu valsts aģentūra.

110. Rīgas farmaceitiskā fabrika. 2017. *Zāļu apraksts "Terpentīna RFF 200 mg/g ziede"*. Rīga: Zāļu valsts aģentūra.

111. Fischer, H. und Reimann, H. 10.07.2000. Sulfonamide nicht auf die Haut. *Pharmazeutische Zeitung*. Available from: https://www.pharmazeutische-zeitung.de/inhalt-28-2000/pharm2-28-2000/ [viewed 01.05.2021.].

112. Rīgas farmaceitiskā fabrika. 2017. *Zāļu apraksts "Streptocīds, pulveris"*. Rīga: Zāļu valsts aģentūra.

113. Rīgas farmaceitiskā fabrika. 2017. *Zāļu apraksts "Kliņģerītes tinktūra RFF, uz ādas lietojams šķīdums"*. Rīga: Zāļu valsts aģentūra.

114. Takeda Pharma. 2021. *Zāļu apraksts "Metronidazol Nycomed 500 mg apvalkotās tabletes"*. Rīga: Zāļu valsts aģentūra.

115. International Journal of Pharmaceutical Compounding (IJPC). 2021. Benzoin tincture, compound USP, formula number: 3051. *CompoundingToday.com formulas*. Available from: https://compoundingtoday.com/Formulation/ [viewed 02.03.2021.].

116. Reimann, H. 19.11.2001. Castellani-Lösung. Rot, farblos oder grün? *Pharmazeutische Zeitung*. Available from: https://www.pharmazeutische-zeitung.de/inhalt-47-2001/pharm2-47-2001/ [viewed 01.05.2021.].

117. National Center for Biotechnology Information. 2021. PubChem compound summary for CID 807, iodine. *PubChem*. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Iodine [viewed 01.05.2021.].

118. International Journal of Pharmaceutical Compounding (IJPC). 2021. Strong iodine solution USP [Lugol's solution], human, veterinary, avian, formula number: 3109. *CompoundingToday.com formulas*. Available from: https://compoundingtoday.com/Formulation/ [viewed 02.03.2021.].

119. Blenkinsopp, A., Paxton, P. and Blenkinsopp, J. 2009. *Symptoms in the Pharmacy: A Guide to the Management of Common Illness*. 6th ed. Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons, Ltd.

120. Gedeon Richter. 2020. *Zāļu apraksts "Prednisolon-Richter 5 mg tabletes"*. Rīga: Zāļu valsts aģentūra.

121. Gedeon Richter. 2019. *Zāļu apraksts "Hydrocortison-Richter 25/5 mg/ml suspensija injekcijām"*. Rīga: Zāļu valsts aģentūra.

122. IBM Micromedex. 09.04.2021. Dexamethasone sodium phosphate. *DynaMed*. Available from: https://www.dynamed.com/drug-monograph/dexamethasone-sodium-phosphate [viewed 01.05.2021.].

123. IBM Micromedex. 22.04.2021. Triamcinolone. *DynaMed*. Available from: https://www.dynamed.com/drug-monograph/triamcinolone [viewed 01.05.2021.].

124. GSK Dungarvan. 2020. *Zāļu apraksts "Vibrocil 2,5 mg/0,25 mg/ml deguna pilieni, šķīdums"*. Rīga: Zāļu valsts aģentūra.

125. Daniels, R. 13.04.2017. Nasalia: Applikationsroute mit Tücken. *Pharmazeutische Zeitung*. Available from: https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-162017/applikationsroute-mit-tuecken/ [viewed 01.05.2021.].

126. Rīgas farmaceitiskā fabrika. 2017. *Zāļu apraksts "Streptocīda 10 % ziede"*. Rīga: Zāļu valsts aģentūra.

127. Gedeon Richter. 2019. *Zāļu apraksts "Ftorocort 1 mg/g ziede"*. Rīga: Zāļu valsts aģentūra.

128. National Center for Biotechnology Information. 2021. PubChem compound summary for CID 5340, sulfathiazole. *PubChem*. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/SULFATHIAZOLe [viewed 01.05.2021.].

129. Apinis, P., Salaks, J. un Pozņaka, V. 2010. Medicīnas grāmatniecība Latvijā un Baltijā 1990. – 2010. gadā. *Acta Medico-Historica Rigensia*. 9(28), 50–74. Iegūts no: doi: 10.25143/amhr.2010.IX.03 [sk. 01.05.2021.].

130. Allen, L. V., Jr. 2004. Basics of compounding for disorders of the external ear. *IJPC*. 8(1), 46–48.

131. Allen, L. V., Jr. 2009. Peruvian balsam, zinc stearate, boric acid, and talcum powder. *IJPC*. 13(1), 72.

132. Allen, L. V., Jr. 2004. Boric acid 600-mg vaginal suppository. *IJPC*. 8(1), 52.

133. Allen, L. V., Jr. 2000. Featured excipient: tonicity-adjusting agents. *IJPC*. 4(3), 218–220.

134. Allen, L. V., Jr. 1998. Preservation, sterilization, and sterility testing of ophthalmic preparations. *IJPC*. 2(3), 192–195.

135. Rīgas farmaceitiskā fabrika. 2019. *Zāļu apraksts "Baldriāna tinktūra RFF pilieni iekšķīgai lietošanai, šķīdums"*. Rīga: Zāļu valsts aģentūra.

136. Rīgas farmaceitiskā fabrika. 2017. *Zāļu apraksts "Māteres tinktūra RFF pilieni iekšķīgai lietošanai, šķīdums"*. Rīga: Zāļu valsts aģentūra.

137. Allen, L. V., Jr. 2001. Sclerotherapy injections of phenol for pain management. *IJPC*. 5(4), 308.

138. Levine, P. J.1999. Chemical facial peel formulations: an overview. *IJPC*. 3(5), 375–377.

139. Glassnap, A. and Schroeder, B. J. 2001. Topical therapy for localized hyperhidrosis. *IJPC*. 5(1), 28–29.

140. Krochmal, L. 2009. Considerations before choosing (extemporaneously) compounded products. *Dermatol Ther*. 22(3), 225–228. Available from: doi: 10.1111/j.1529-8019.2009.01235.x [viewed 26.04.2021.].

141. Ritene, A. 31.01.2019. Medikamentus tieši jums pagatavo aptiekā. *Mana Aptieka*. Iegūts no: https://manaaptieka.lv/medikamentus-tiesi-jums-pagatavo-aptieka/ [sk. 01.05.2021.].

142. Ministru Kabinets. 23.03.2005. Recepšu veidlapu izgatavošanas un uzglabāšanas, kā arī recepšu izrakstīšanas un uzglabāšanas noteikumi. MK noteikumi Nr. 175. *Latvijas Vēstnesis*. 48.

143. The Joint Commission. 2019. Official "Do Not Use" list. *The Joint Comission*. Available from: https://www.jointcommission.org/-/media/tjc/documents/resources/patient-safety-topics/do_not_use_list_6_28_19.pdf [viewed 01.05.2021.].

144. Ratiopharm. 2020. *Zāļu apraksts "Omeprazole-ratiopharm 20 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas"*. Rīga: Zāļu valsts aģentūra.

145. Cornish, P. 2005. "Avoid the crush": hazards of medication administration in patients with dysphagia or a feeding tube. *CMAJ*. 172(7), 871–872. Available from: doi: 10.1503/cmaj.050176 [viewed 01.05.2021.].

146. Medicines for Children. 01.2018. Omeprazole for gastro-oesophageal reflux disease (GORD). *Medicines for Children*. Available from: https://www.medicinesforchildren.org.uk/omeprazole-gastro-oesophageal-reflux-disease-gord [viewed 01.05.2021.].

147. Echaiz, T. A. 21.02.2020. Oral Dosage Forms That Should Not Be Crushed. *Institute for Safe Medication Practices*. Available from: https://www.ismp.org/recommendations/do-not-crush [viewed 01.05.2021.].

148. Verrue, C., Mehuys, E., Boussery, K., Remon, J. P. and Petrovic, M. 2011. Tablet-splitting: a common yet not so innocent practice. *J Adv Nurs*. 67(1), 26–32. Available from: doi: 10.1111/j.1365-2648.2010.05477.x [viewed 26.04.2021.].

149. Breitkreutz, J. and Boos, J. 2007. Paediatric and geriatric drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*. 4(1), 37–45. Available from: doi: 10.1517/17425247.4.1.37 [viewed 26.04.2021.].

150. Mennella, J. A., Spector, A. C., Reed, D. R. and Coldwell, S. E. 2013. The bad taste of medicines: overview of basic research on bitter taste. *Clin Ther*. 35(8), P1225–1246. Available from: doi: 10.1016/j.clinthera.2013.06.007 [viewed 26.04.2021.].

151. Medical Flavouring Systems. 2021. Products. *Medical Flavouring Systems*. Available from: https://medicalfs.net.au/products/flavorx [viewed 01.05.2021.].

152. Medicines for Children. 09.12.2011. How to give medicines: liquid medicine. *Medicines for Children*. Available from: https://www.medicinesforchildren.org.uk/how-give-medicines-liquid-medicine-0 [viewed 01.05.2021.].

153. Jānis Zvejnieks. 2020. Zāļu gatavošana aptiekās Latvijā un Eiropā, esošā situācija un nākotnes perspektīva. *Materia Medica*. (1), 32–35.

154. Carvalho, M. 2013. *Compounding Practices in Europe: Extemporaneously Compounded Oral Medicines in European Hospital Pharmacies*. London: UCL School of Pharmacy.

155. Bell, J. S., Väänänen, M., Ovaskainen, H., Närhi, U. and Airaksinen, M. S. 2007. Providing patient care in community pharmacies: practice and research in Finland. *Ann Pharmacother*. 41(6), 1039–1046. Available from: doi: 10.1345/aph.1H638 [viewed 26.04.2021.].

156. Nabielek, K., Hamers, D. and Evers, D. 2016. *Cities in Europe. Facts and Figures on Cities and Urban Areas*. Hague: PBL Netherlands Environmental Assessment Agency.

157. Centrālā statistikas pārvalde. 2019. Iedzīvotāju skaits Rīgā 2017. gadā. *Oficiālās statistikas portāls – Latvijas oficiālā statistika*. Iegūts no: http://data1.csb.gov.lv/pxweb/en/iedz/iedz__iedzskaits__ikgad/ISG020.px/ [sk. 09.08.2019.].

158. Ministru Kabinets. 09.08.2017. Par konceptuālo ziņojumu "Par veselības aprūpes sistēmas reformu". Ministru kabineta rīkojums Nr. 394. *Latvijas Vēstnesis*. 157.

159. Špringer, V., Kišška, I. 2002. Lieková politika na Slovensku a jej odraz v preskripcii. 2. Preskripcia IPL podĺa odbornosti lekárov [Drug policy in Slovakia and its reflection in prescriptions. 2. Prescriptions of individually prepared drugs based on the medical specialty]. *Ceska Slov Farm*. 51(4),186–189.

160. Nagel, K., Ali, F., Al-Khudari, S., Khan, A., Patel, K., Patel, N. and Desai, A. 2010. Extemporaneous compounding of medicated ointment. *IJPC*. 14(6), 472–478.

161. Todorova, A., Gugleva, V. and Georgieva, L. 2016. Doctors' point of view on pharmacy compounding – advantages and disadvantages. *IAIM*. 3(2), 45–50.

162. Jiráková, A., Rajská, L., Rob, F., Gregorová, J. and Hercogová, J. 2015. Dermatitis toxica faciei after boric acid. *Dermatol Ther*. 28(1), 52–55. Available from: doi: 10.1111/dth.12180 [viewed 26.04.2021.].

163. Drugs.com. 2019. Boric Acid. *Drugs.com*. Available from: https://www.drugs.com/international/boric-acid.html [viewed 12.11.2019.].

164. Kavaliauskaitė, E. 2016. *Veiksniai, įtakojantys gamybinės vaistinės receptūrą. Klaidingai išrašytų 1 formos ekstemporalių receptų analizė visuomenės gamybinėje vaistinėje: magistro baigiamasis darbas*. Kaunas: Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas.

165. Sklenář, Z., Horáčková, K. 2012. Moznosti inovace individuální prípravy lecivých prípravků v lékárnách v Ceské republice [The possibilities of innovation of extemporaneous preparation in pharmacies in the Czech Republic]. *Ceska Slov Farm*. 61, 11–16.

166. Reimann, H. 2010. Das Neue Rezeptur-Formularium (NRF) im DAC. Gestern - Heute - Morgen [The new drug formulary (NRF) of the German drug codex. Yesterday – Today – Tomorrow]. *Pharm Unserer Zeit*. 39(4), 274–279. Availabe from: doi: 10.1002/pauz.201000372 [viewed 01.05.2021.].

167. Melhorn, A. 22.08.2019. Betamethasonvalerat: Stabilität abschätzen. *PTA-Forum*. Available from: https://ptaforum.pharmazeutische-zeitung.de/stabilitaet-abschaetzen/ [viewed 01.05.2021.].

168. Sopharma. 2019. *Zāļu apraksts "Adrenaline Sopharma 1 mg/ml šķīdums injekcijām"*. Rīga: Zāļu valsts aģentūra.

169. Allen, L. V., Jr. 2000. Compounding ear, nose and throat preparations. *IJPC*. 4(3), 164–169.

170. Chiu, H. Y. and Tsai, T. F. 2011. Topical use of systemic drugs in dermatology: a comprehensive review. *J Am Acad Dermatol*. 65(5), 1048.e1–1048.e22. Available from: doi: 10.1016/j.jaad.2010.08.034 [viewed 26.04.2021.].

171. Banala, S. R., Khattab, O. K., Page, V. D., Warneke, C. L., Todd, K. H. and Yeung, S. J. 2020. Intranasal fentanyl spray versus intravenous opioids for the treatment of severe pain in patients with cancer in the emergency department setting: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 15(7), e0235461. Available from: doi: 10.1371/journal.pone.0235461 [viewed 20.10.2021.].

172. Ahmed, S., Sileno, A. P., deMeireles, J. C., Dua, R., Pimplaskar, H. K., Xia, W. J., Marinaro, J., Langenback, E., Matos, F. J., Putcha, L., Romeo, V. D. and Behl, C. R. 2000. Effects of pH and dose on nasal absorption of scopolamine hydrobromide in human subjects. *Pharm Res*. 17(8), 974–977. Available from: doi: 10.1023/a:1007551927177 [viewed 26.04.2021.].

173. Allen, L. V., Jr. 2004. Scopolamine hydrobromide 0.2% nasal spray. *IJPC*. 8(1), 58.

174. Yellepeddi, V. K. 2018. Stability of extemporaneously prepared preservative-free prochlorperazine nasal spray. *Am J Health Syst Pharm*. 75(1), e28–e35. Available from: doi: 10.2146/ajhp160531 [viewed 04.06.2021.].

175. Khokhlova, K. O. and Zdoryk, O. A. 2018. S Investigation of the physical, chemical, and microbiological stability of oral solutions compounded with herbals. *IJPC*. 22(3), 240–246.

176. Haas, E. M., Bailey, H. R. and Faragher, I. 2007. Application of 10 percent formalin for the treatment of radiation-induced hemorrhagic proctitis. *Dis Colon Rectum*. 50(2), 213–217. Available from: doi: 10.1007/s10350-006-0707-y [viewed 04.06.2021.].

177. Zur, E. 2012. Gastrointestinal mucositis: focus on the treatment of the effects of chemotherapy and radiotherapy on the rectum. *IJPC*. 16(2), 117–124.

178. Allen, L. V., Jr. 2021. Prescription: the past (→2020), the present, and the future (2021→). *IJPC*. 25(2), 92.

179. Suchomel, M., Steinmann, J. and Kampf, G. 2020. Efficacies of the original and modified World Health Organization-recommended hand-rub formulations. *J Hosp Infect*. 106(2), 264–270. Available from: doi: 10.1016/j.jhin.2020.08.006 [viewed 26.04.2021.].

180. WHO. 2010. Guide to Local Production: WHO-recommended Handrub Formulations. Geneva: WHO.

181. Kinca, A. 30.04.2020. Tukumā roku dezinfekcijas līdzekli gatavo aptiekā. *Latvijas Sabiedriskie Mediji*. Iegūts no: https://www.lsm.lv/raksts/zinas/latvija/tukuma-roku-dezinfekcijas-lidzekli-gatavo-aptieka.a358116/ [sk. 01.05.2021.].

182. Vanhoorne, V., Peeters, E., van Tongelen, I., Boussery, K., Wynendaele, E., de Spiegeleer, B., Remon, J. P. and Vervaet, C. 2019. Pharmaceutical compounding of orphan active ingredients in Belgium: how community and hospital pharmacists can address the needs of patients with rare diseases. *Orphanet J Rare Dis*. 14, 186. Available from: doi: 10.1186/s13023-019-1154-x [viewed 05.05.2021.].

183. Morri, M., Casabonne, C., Leonardi, D. and Vignaduzzo, S. 2020. Orphan Formulations for Pediatric Use: Development and Stability Control of Two Sildenafil Citrate Solutions for the Treatment of Pulmonary Hypertension. *AAPS PharmSciTech*. 21, 221. Availabe from: doi: 10.1208/s12249-020-01768-z [viewed 05.05.2021.].

Pielikumi

1. pielikums

Aktīvo vielu skaits dermatovenerologu izrakstītajās zāļu formās

Zāļu forma	**Aktīvo vielu nav, n (%)**	**1 aktīvā viela, n (%)**	**2 aktīvās vielas, n (%)**	**3 aktīvās vielas, n (%)**	**4 aktīvās vielas, n (%)**	**5 aktīvās vielas, n (%)**	**6 aktīvās vielas, n (%)**	**7 aktīvās vielas, n (%)**	**Kopā, n (%)**
Deguna pilieni	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (100,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (100,00)
Mīkstās zāļu formas	6 (0,58)	224 (21,71)	336 (32,56)	241 (23,35)	128 (12,40)	80 (7,75)	17 (1,65)	0 (0,00)	1032 (100,00)
Pulveri ārīgai lietošanai	0 (0,00)	2 (2,08)	91 (94,80)	1 (1,04)	2 (2,08)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	96 (100,00)
Pulveri iekšķīgai lietošanai	0 (0,00)	1 (100,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (100,00)
Supozitoriji	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
Suspensijas	0 (0,00)	12 (1,46)	118 (14,39)	204 (24,88)	380 (46,34)	83 (10,12)	16 (1,95)	7 (0,86)	820 (100,00)
Šķīdumi ārīgai lietošanai	14 (2,91)	221 (45,85)	130 (26,97)	98 (20,33)	19 (3,94)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	482 (100,00)
Šķīdumi iekšķīgai lietošanai	0 (0,00)	56 (62,92)	27 (30,34)	6 (6,74)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	89 (100,00)
Kopā, n (%)	**20 (0,79)**	**516 (20,47)**	**702 (27,85)**	**551 (21,86)**	**529 (20,98)**	**163 (6,46)**	**33 (1,31)**	**7 (0,28)**	**2521 (100,00)**

2. pielikums

Aktīvo vielu skaits ģimenes ārstu izrakstītajās zāļu formās

Zāļu forma	**Aktīvo vielu nav, n (%)**	**1 aktīvā viela, n (%)**	**2 aktīvās vielas, n (%)**	**3 aktīvās vielas, n (%)**	**4 aktīvās vielas, n (%)**	**5 aktīvās vielas, n (%)**	**6 aktīvās vielas, n (%)**	**7 aktīvās vielas, n (%)**	**Kopā, n (%)**
Deguna pilieni	0 (0,00)	186 (35,98)	118 (22,83)	190 (36,75)	21 (4,06)	1 (0,19)	1 (0,19)	0 (0,00)	517 (100,00)
Mīkstās zāļu formas	16 (4,38)	68 (18,63)	78 (21,37)	57 (15,62)	51 (13,97)	51 (13,97)	39 (10,69)	5 (1,37)	365 (100,00)
Pulveri ārīgai lietošanai	1 (2,08)	34 (70,84)	1 (2,08)	12 (25,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	48 (100,00)
Pulveri iekšķīgai lietošanai	0 (0,00)	80 (83,33)	6 (6,25)	1 (1,04)	0 (0,00)	9 (9,38)	0 (0,00)	0 (0,00)	96 (100,00)
Supozitoriji	0 (0,00)	2 (5,56)	3 (8,33)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (2,78)	30 (83,33)	36 (100,00)
Suspensijas	0 (0,00)	6 (2,70)	50 (22,52)	38 (17,12)	93 (41,89)	27 (12,17)	5 (2,25)	3 (1,35)	222 (100,00)
Šķīdumi ārīgai lietošanai	513 (71,95)	142 (19,92)	38 (5,33)	14 (1,96)	4 (0,56)	2 (0,28)	0 (0,00)	0 (0,00)	713 (100,00)
Šķīdumi iekšķīgai lietošanai	1 (1,52)	20 (30,30)	21 (31,82)	6 (9,09)	7 (10,61)	3 (4,54)	8 (12,12)	0 (0,00)	66 (100,00)
Kopā, n (%)	**531 (25,74)**	**538 (26,08)**	**315 (15,27)**	**318 (15,41)**	**176 (8,53)**	**93 (4,51)**	**54 (2,62)**	**38 (1,84)**	**2063 (100,00)**

3. pielikums

Aktīvo vielu skaits otolaringologu izrakstītajās zāļu formās

Zāļu forma	**Aktīvo vielu nav, n (%)**	**1 aktīvā viela, n (%)**	**2 aktīvās vielas, n (%)**	**3 aktīvās vielas, n (%)**	**4 aktīvās vielas, n (%)**	**5 aktīvās vielas, n (%)**	**6 aktīvās vielas, n (%)**	**7 aktīvās vielas, n (%)**	**Kopā, n (%)**
Deguna pilieni	0 (0,00)	55 (18,27)	109 (36,21)	119 (39,54)	17 (5,65)	1 (0,33)	0 (0,00)	0 (0,00)	301 (100,00)
Mīkstās zāļu formas	0 (0,00)	1 (0,45)	12 (5,46)	7 (3,18)	15 (6,82)	11 (5,00)	174 (79,09)	0 (0,00)	220 (100,00)
Pulveri ārīgai lietošanai	0 (0,00)	1 (20,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	4 (80,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	5 (100,00)
Pulveri iekšķīgai lietošanai	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
Supozitoriji	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
Suspensijas	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (5,88)	15 (88,24)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (5,88)	0 (0,00)	17 (100,00)
Šķīdumi ārīgai lietošanai	0 (0,00)	23 (67,65)	7 (20,59)	2 (5,88)	0 (0,00)	2 (5,88)	0 (0,00)	0 (0,00)	34 (100,00)
Šķīdumi iekšķīgai lietošanai	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (100,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (100,00)
Kopā, n (%)	**0 (0,00)**	**80 (13,84)**	**130 (22,49)**	**143 (24,74)**	**36 (6,23)**	**14 (2,42)**	**175 (30,28)**	**0 (0,00)**	**578 (100,00)**