

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE
FARMĀCIJAS BAKALaura STUDIJU PROGRAMMA

**Medikamentu, kuri tiek izrakstīti pēc nieru
transplantācijas veikšanas, aprites salīdzinājums SIA
"Farma Balt" Paula Stradiņa aptiekā 2013. gadā**

BAKALaura DARBS

Autore: **Madara Bērziņa**

Studenta apliecības Nr.: mb11094

Darba vadītāja: Pharm. Mag. Jana Namniece

RĪGA 2014

ANOTĀCIJA

Nieru transplantācija ir statistiski bieži veikta procedūra, kura spēj pacientam uzlabot dzīves kvalitāti, samazināt mirstības risku, kā arī tā ir ekonomiski izdevīgākā no nieru aizrājterapijas metodēm.

Bakalaura darba mērķis bija noskaidrot, kādus medikamentus ārsti izraksta pacientiem pēc nieru transplantācijas. Rezultāti tika iegūti analizējot 2738 īpašās receptes ar diagnozes kodu Z94.0.

Darbā tika konstatēts, ka pacietniem pēc NT, izraksta 13 medikamentus, kurus var iedalīt piecās grupās – antiproliferatīvie medikamenti, kalcineirīna inhibitori, steroīdi, mTOR inhibitori un citi papildmediakamenti. Tika secināts, ka 55% (n=125) no NT pacientiem bija vīrieši, bet 45% (n=102) bija sievietes. 53% (n=119) pacienti pēc NT ir cilvēki pēc 50 gadu vecuma. Vispieprasītākais kalcineirīna inhibitors bija Sandimmun Neoral 100mg N50 (*Ciclosporin*)(n = 644,7; 26%), savukārt vispieprasītākais antiproliferatīvais medikaments bija CellCept 250mg N100 37% (n = 2368,3). Prednisolon Richter 5mg N100 7% (n = 475,8) bija visbiežāk lietotais steroīds, savukārt Rampamune 1mg N30 5% (n = 334) bija pieprasītākais mTOR inhibitors. Tika secināts, ka 2013. gadā visbiežāk lietotā kombinētā IS terapija bija ciklosporīns + mikofenolāta mofetils + prednizolons.

Atslēgas vārdi: nieres, hroniska nieru slimība, nieru transplantācija, medikamentu aprites analīze.

ABSTRACT

Kidney transplantation is often performed procedure that is able to improve the patient's quality of life, reduce the risk of mortality, and it is the most cost-effective methods of kidney replacement therapy.

The objective of the bachelor thesis was to find out what kind medications doctors prescribe for renal transplant patients. Results were obtained by analyzing 2738 special recipes with a diagnosis code Z94.0.

Bachelor's work showed that patients after renal transplantation doctors prescribed 13 medications, which can be divided into five groups – antiproliferative drugs, calcineurine inhibitors, steroids, mTOR inhibitors and other medicaments. Study showed that 55% (n = 125) from NT patients were male and 45% (n = 102) were female. 53% (n = 119) patients after NT is older than 50 years. The most demanded product among the calcineurine inhibitors was Sandimmune Neoral 100mg N50 (cyclosporin) (n = 644.7, 26%), among antiproliferative group CellCept 250mg N100 37% (n = 2368.3). Prednisolon Richter 5mg N100 7% (n = 475.8) was the most commonly used steroid, while the Rampamune 1mg N30 5% (n = 334) was the most popular mTOR inhibitor. At 2013. year the most used immunosuppression combinative therapy was cyclosporin + mycophenolate mofetil + prednisolon.

Keywords: kidneys, chronic kidney disease, renal transplantation, analysis of medication movement.

SATURA RĀDĪTĀJS

APZĪMĒJUMU SARAKSTS	7
IEVADS	8
1. LITERATŪRAS APSKATS	9
1.1. Nieru uzbūve un funkcijas	9
1.1.1. Nieru anatomiskā uzbūve	9
1.1.2. Nieru funkcijas	10
1.2. Nieru patoloģijas	12
1.3. Hroniska nieru mazspēja	13
1.3.1. Hroniskas nieru slimības stadijas	14
1.4. Nieru aizstājterapija	15
1.4.1. Hemodialīze	15
1.4.2. Peritoneālā dialīze	16
1.4.3. Nieru transplantācija	17
1.4.3.1. Nieru transplantācijas statistikas dati Latvijā un ASV	18
1.4.3.2. Donori nieru transplantācijai	19
1.5. Imūnsupersīvā terapija pacientiem pēc nieru transplantācijas	21
1.5.1. Imūnsupersīvās terapijas principi	22
1.5.3. Kalcineirīna inhibitori	24
1.5.4. Papildus medikamenti, ko lieto uzturošās IS terapijas kombinācijās	25
1.5.4.1. Kortikosteroīdi	25
1.5.4.2. Antiproliferatīvie medikamenti	26
1.5.4.3. mTOR inhibitori	27

1.5.4.4. Citi medikamenti	27
2. MATERIĀLI UN METODEDES.....	29
2.1. Pētījuma vieta	29
2.2. Receptu analīze.....	29
2.3. Datu apstrāde	29
3. REZULTĀTI UN DISKUSIJA	31
SECINĀJUMI	49
PATEICĪBAS	50
IZMANTOTĀ LITERATŪRA UN AVOTI.....	51
PIELIKUMI.....	57
DOKUMENTĀRĀ LAPA	62

APZĪMĒJUMU SARAKSTS

6-MP - 6-merkaptopurīns

Alb – albumīna koncentrācija serumā (g/dl)

BUN – urīnvielas koncentrācija serumā (mmol/l)

CMV - citomegalovīruss

CrCl – kreatinīna klīrenss

EBV - Epšteina – Barras vīruss

ESRD – hroniska termināla nieru mazspēja (*End-stage kidney disease*)

GFĀ - glomerulārās filtrācijas ātrums

HD – hemodialīze

HLA - cilvēka leukocītu antigēnu sistēma (*Human Leucocyte Antigen System*)

HNS – hroniska nieru slimība

IL-2 – interleikīns – 2

IL-2R – interleikīna – 2 receptors

IMPD - inozīnmonofosfāta dehidrogenāze

KNI - Kalcineirīna inhibitori

MFS - mikrofenolskābes

MHC – galvenais audu saderības komplekss (*Major Histocompatibility Complex*)

MMF – Mikofenolāta mofetils

mTOR – proteīna kināze (*mammalian target of rapamycin*)

N100 – tablešu skaits oriģinālā

NAT - nieru aizstājterapija

NT – nieru transplantācija

OTNP – Orgānu ieguves un transplantācijas datubāze (*Organ Procurement and Transplantation Network*)

PHT – parathormons

S_{Cr} – kreatinīna koncentrācija serumā

TNM – termināla nieru mazspēja

USRDS – Amerikas Savienoto Valstu renālo slimību datu sistēma (*United States Renal Data System*)

IEVADS

Jaunākie pētījumi liecina, ka 8-16% iedzīvotājiem vispārējā populācijā ir vērojama hroniska nieru slimība. Lai ārstētu šīs slimības beigu stadiju ir trīs iespējamie varianti – hemodialīze, peritoneālā dialīze un nieru transplantācija. Nieru transplantācija ir statistiski bieži veikta procedūra, kura spēj pacientam uzlabot dzīves kvalitāti, samazināt mirstības risku, kā arī, tā ir ekonomiski izdevīgākā no nieru aiztājterapijas metodēm. Pacientu skaits, kuram ir nepieciešama nieru transplantācija, katru gadu aug, tomēr pieprasījums pēc nieru donoru skaita pasaulē krietni pārsniedz piedāvājumu.

Izmantojot imūnsupresijas medikamentus dažādās kombinācijās ar citu grupu medikamentiem, ir iespējams uzlabot pacienta dzīvildzi, vispārējo veselības stāvokli, kā arī dzīves kvalitāti pēc nieru transplantācijas.

Šī darba mērķis ir: noskaidrot ārstu izrakstītos medikamentus pēc statistiski bieži veiktajām nieru transplantācijām P.Stradiņa klīniskās universitātes nefroloģijas nodaļā. Mērķa sasniegšanai tika izvirzīti sekojoši uzdevumi:

1. apkopot, P.Stradiņa aptiekā īpašās receptes ar diagnozes kodu Z94.0;
2. noskaidrot, kādas grupas medikamentus nozīmē pacientiem pēc NT;
3. noskaidrot, vai ir vērojamas būtiskas atšķirības starp dzimuma grupām pacientiem pēc NT;
4. noteikt visbiežāk lietotos medikamentus pacientiem pēc NT;
5. izvērtēt terapijas principus pēc NT, ņemot vērā literatūrā minētos faktus un praksē novēroto.

Izmantotās metodes:

1. zinātniskās literatūras izpēte izmantojot Latvijas Universitātes bibliotēkā pieejamo literatūru un pieejamās elektroniskās datu bāzes;
2. medikamentu, kurus izraksta pacientiem pēc NT, aprites datu apkopošana, analizēšana.

Rezultātu iegūšanai, laika posmā no 01.01.13 līdz 31.12.13 no P.Stradiņa aptiekas arhīva tika savāktas un apkopotas 2738 īpašās receptes ar diagnozes kodu Z94.0. Receptu veidlapu datu analīze tika veikta, izmantojot datorprogrammu Microsoft Excel 2007.

Darbs sastāv no ievada, apzīmējumu saraksta, 3 nodaļām (1.nodaļā ir 5 apakšnodaļas, 2.nodaļā ir 3 apakšnodaļas), rezultātiem un diskusijas, secinājumiem, izmantotās literatūras avotiem un pielikumiem. Darbā izmantoti 76 literatūras avoti.

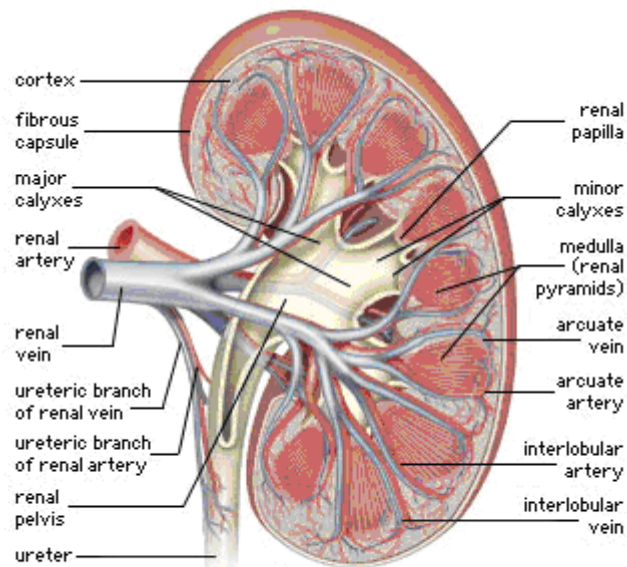
1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Nieru uzbūve un funkcijas

1.1.1. Nieru anatomiskā uzbūve

Nieres ir pāra orgāns, kas novietotas vēdera dobumā līmenī no 11.krūšu skriemeļa līdz 3.jostas skriemelim. Pieaugušiem cilvēkiem nieres ir vidēji 11 cm garas un 6cm platas, sver ap 150 gramiem. Nieru mediālajā pusē atrodas nieres vārti (*hilus renalis*), pa kuriem nierē ieiet nieru artērija, vēna, limfvadi un nervi, iznāk urīnvads. Katra niere ir klāta ar cietu, fibrozu, neelastīgu kapsulu. Virs tās atrodas nieru tauku kapsula. To aptver saistaudu fascija.

Nieres šķērsgriezumā var izšķirt divus galvenos slāņus – ārējo slāni jeb garozu (*cortex*), un iekšējo – serdes jeb medulāro slāni (*medulla*)(sk.att.1.1.1.1.). Medulārais slānis ir sadalīts daudzos koniskos veidojumos, ko sauc par piramīdām (*pyramides renales*). Starp piramīdām iespiežas kortikālā slāņa stabi (*columnae renales corticales*) jeb Bertēna (*Bertin*) septas. Vairāku piramīdu virsotnes apvienojoties, veido papillu (*papilla renalis*). Pa papillu atverītēm (*foramina papillaria*) nieres piltuvēs (*calyces*) ieplūst urīns. Izšķir mazās (*calyces minores*) un lielās piltuves (*calyces majores*). Piltuves saplūstot veido nieres bļodiņu (*pelvis renalis*) – urīnvada augšējā gala piltuvveida paplašinājumu (Ādamsone *et al.*, 2010).



1.1.1.1.att. Nieru anatomiskā uzbūve (Ādamsone *et al.*,2010)

Nieru asinsapgāde. Asins plūsma, ko saņem abas nieres, veido apmēram 22% sirds izsviedes tilpuma jeb 1100ml/min. Nieres artērija ieiet nierē pa nieres vārtiem (*hilus renalis*) un tad sazarojas, secīgi veidojot interlobulārās artērijas, *aa.arcuatae*, interlobulārās artērijas un aferentās jeb ienākošās arteriolas, kas iet uz kamoliņu kapilāriem. Tajos tiek filtrēta asins plazma un sākas urīna veidošanās (Sharmila *et al.*,2013).

Nieru funkcionālās vienības. Katrā cilvēkā nierē ir vidēji 1 miljons nefronu. Tie mūža laikā neatjaunojas. Katrs nefrons sastāv no viena kamoliņa un garas kanāliņa rindas. Kamoliņā veidojas pirmurīns jeb ultrafiltrāts. Ultrafiltrāts vispirms nonāk urīna telpā – starp kamoliņu un to apņemošo Boumena (*Bowman*) kapsulu, tad proksimālajā kanāliņā. Tālāk tas nonāk Henles cilpā, kas nolaižas nieres serdes daļā. Katra Henles cilpa sastāv no lejupejošās un augšupejošās daļas. Distālais kanāliņš, līdzīgi proksimālajam, atrodas nieres garozā. Aiz distālā kanāliņa seko savācējkanāliņš. Tie saplūstot veido arvien lielākus vadus, kas caur papillām atveras uz nieres bļodiņu. Katrā nierē ir ap 250 lielo vadu, kas katrs savāc urīnu no apmēram 4000 nefronu (Chmielewski, 2003).

1.1.2. Nieru funkcijas

Par nieru funkcijām klīniskajā praksē uzlūko tikai glomerulārās filtrācijas ātrumu (GFĀ). Nefronā bez GFĀ būtiska nozīme ir arī tubulārām funkcijām – vielu reabsorbcija un sekrēcija. Visas nieru struktūras piedalās arī dažādu vielu metabolismā, veic endokrīnās un imunoloģiskās funkcijas. No visu nieru mehānismu kopdarba ir atkarīga organisma homeostāze, asinsspiediena regulācija, sāļu un skābju, ūdens un sāļu līdzsvars.

Nieru svarīgākās funkcijas:

1. uztur organisma homeostāzi, regulē ūdens un sāļu līdzsvaru;
2. izvada vielmaiņas galaproduktus, tādus kā kreatinīns, urīnviela un urīnskābe;
3. izvada eksogēnos toksīnus un medikamentus;
4. veic endokrīno funkciju;
5. piedalās vielmaiņā, katabolizējot mazas molekulmasas olbaltumvielas, un ir atbildības par amoniogēnēzi un glikoneogēnēzi (Ādamsone *et al.*,2010).

Nieru funkciju noteikšanas kritēriji:

1. Glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) ir galvenais nieru funkciju noteikšanas kritērijs. Tas summāri parāda visu funkcionējošo nefronu filtrētspēju. Norma vīrietim ir 130ml/min, sievietei 120 ml/min (Stevens *et al.*,2006). GFĀ var noteikt ar dažādām metodēm (skat. 1. pielikumu). Populārākās GFĀ noteikšanas metodes ir :

1. Kreatinīna klīrensa noteikšana pēc formulas.
2. Izmantojot radioizotopās izmeklēšanas metodes.
3. Matemātiskās GFĀ noteikšanas metodes

a. MDRD formula

$$170 \times [S_{Cr}]^{-0.999} \times [Vecums]^{-0.176} \times [0.762, \text{ja sieviete}] \times [1.18, \text{ja afroamerikānis}] \times [BUN]^{-0.170} \times Alb^{0.318}$$

kur, S_{Cr} – kreatinīna koncentrācija serumā,

BUN – urīnvielas koncentrācija serumā (mmol/l),

Alb – albumīna koncentrācija serumā (g/dl).

Šī formula ir komplicēta, jo tā ir atkarīga no pacienta vecuma, dzimuma, ķermeņa masas, rases (Stevens *et al.*,2006).

b. klīniskajā praksē populārāka ir Kokrofta – Golta formula

$$\frac{(140 - \text{vecums}) \times \text{masa (kg)}}{S_{Cr} \times 72}$$

Šāda veida formula ir paredzēta vīriešiem, jo viņu GFĀ ir atšķirīgs no sieviešu GFĀ, tāpēc sievietēm iegūtais rezultāts vēl jāpareizina ar koeficientu 0,85 (Levey, 2009).

2.Kreatinīna klīrenss. Kreatinīns neenzimātiski veidojas no kreatinīna skeleta muskulatūrā. Tā izdalīšanās asinīs ir vienmērīga, tādēļ nieru patoloģiju rezultātā var novērot tā palielināšanos. Kreatinīna klīrensa norma vīriešiem ir 110 – 150 ml/min, sievietēm 100 – 130 ml/min (Gowda *et al.*, 2010). Kreatinīna klīrensu aprēķina pēc formulas –

$$KL_{kr} = \frac{U_{kr}}{S_{kr}} \times V \left(\frac{ml}{min} \right)$$

kur, U_{kr} – kreatinīna koncentrācija urīnā,

S_{kr} - kreatinīna koncentrācija serumā,

V – urīna daudzums (ml).

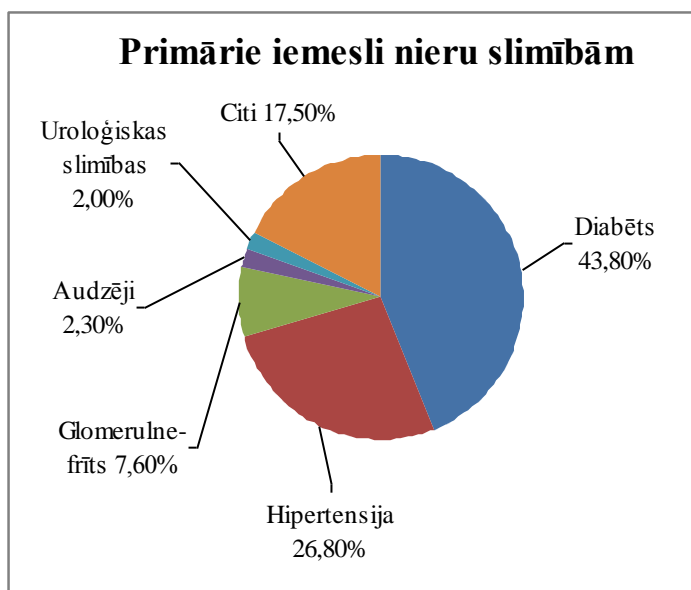
1.2. Nieru patoloģijas

Pārsvārā nieru patoloģijas ir vērojamas nefronos. Nefronu bojājumi padara nieri nefunkcionālu.

Galvenie riska faktori nieru slimībām ir diabēts, hipertensija, sirds un asinsvadu slimības. Kā citi riska faktori ir minami dzimums, vecums, aptaukošanās, ģimenes slimību vēsture, rase.

Qaseem (2013) veiktajā pētījumā konstatēts, ka 20% 1. – 3. stadijas HNS pacientu ir diabēts. 64% 3. stadijas HNS pacientu ir hipertensija. 36% 3. stadijas HNS pacientu ir kardiovaskulārās slimības. HNS 4. -5. stadijā ir vērojams vislielākais kardiovaskulāro slimību biežums.

Saskaņā arUSRDS (*United States Renal Data System*) informāciju, 2010. gadā biežākie iemesli nieru mazspējai bija diabēts (43,8%), hipertensija (26,8%) (sk. att.1.2.1.).



1.2.1.att. Primārie iemesli nieru slimībām (USRDS, 2010)

Sistēmiska hipertensija palielina glomerulu kapilāru spiedienu, aktivē trombocītus un interglomeruālo koagulāciju, kas noved pie glomerulu bojājumiem (Eskridge, 2010).

USRDS (2012) dati liecina, ka 45 – 54 % nieru mazspējas pacientu ir vērojama hipertensija.

Būtiski ir arī tas, ka lielai daļai (23%) nieru transplantāta recipientu ir vērojama diabēta nefropātija. Diabētiskā nefropātija ir hroniska, progresējoša nieru slimība, kurs rezultātā rodas proteīnūrija, tūskas un paaugstinās asinsspiediens. Vērojamas nozīmīgas strukturālās izmaiņas glomerulās (Fiorerto *et al.*, 2007).

Pielikumā nr.2 ir apkopotas nieru patoloģijas, diagnozes kodi, kuriem izmantots SSK10 kodu klasifikators. Nieru patoloģijas tiek klasificētas četrās grupās - glomerulārās, tubulointersticiālās nieru slimības, nieru mazspēja, urolitiāze (SPKC, tiešsaiste: 24.03.2014).

1.3. Hroniska nieru mazspēja

Hroniska nieru mazspēja ir process, kura laikā nieres daļēji vai pilnīgi zaudē savas funkcijas. Hroniskajos procesos nieru mazspēja attīstās divos veidos :

1. pamatslimības agresivitātes un aktivitātes dēļ (imunoloģiski, toksiski mehānismi);
2. universāli glomerulosklerozes attīstības mehānismi (>25% nefronu zudums) (Fogo, 2007).

Jaunākie pētījumi liecina, ka 8-16% iedzīvotājiem vispārējā populācijā ir hroniska nieru slimība (HNS). HNS progresēšanas riska faktori skatāmi 1.3.1 tabulā. Šāda globāla HNS saslimšana ir skaidrojama ar dzīvildzes pagarināšanos vispārējā iedzīvotāju populācijā, kā arī pieaugošo saslimšanu ar cukura diabētu, aptaukošanos un hipertensiju (Jha *et al.*, 2013).

1.3.1.tabula

Hroniskas nieru mazspējas progresēšanas riska faktori (Qaseem, 2013)

Nekoriģējamie riska faktori	Koriģējamie riska faktori
Melnās rases pārstāvji	Smēķēšana
Gados veci pacienti	Arteriālā hipertensija
Vīrieši	Pārmērīga vārāmās sāls uzņemšana
Citi ģenētiski faktori	Hiperglikēmija
	Aptaukošanās

HNS ietver divus galvenos aspektus – ilgstošus nieru bojājumus un /vai glomerulārā filtrācijas ātruma GFĀ samazināšanos ilgāk par 3 mēnešiem. Nieru bojājums, kas ir ilgāks par 3 mēnešiem, tiek konstatēts pēc nieru struktūras vai funkciju novirzēm. Ir vērojamas morfoloģiskas pārmaiņas. Bojājumu var noteikt pēc marķieriem asinīs, urīnā vai vizualizācijas metodēm Ja GFĀ ir zemākas par 60ml/min ilgāk par trim mēnešiem, tad var izmantot terminu HNS.

1.3.1. Hroniskas nieru slimības stadijas

HNS tiek iedalīta 5 stadijās (sk. tabulu 1.3.1.1.). KDIGO (*Kidney disease improving global outcomes*) ir izstrādājusi vadlīnijas, pēc kurām vadās, nosakot HNS stadijas (KDIGO, 2013).

1.3.1.1. tabula

Hroniskas nieru slimības stadijas (KDIGO, 2013)

Stadija	Apraksts	GFĀ (ml/min)
1.	Nieru bojājums ar normālu vai paaugstinātu GFĀ	>90
2.	Nieru bojājums ar nedaudz pazeminātu GFĀ	89 – 60
3.	Mēreni pazemināts GFĀ	59 – 30
4.	Ievērojami pazemināts GFĀ	29 – 15
5.	Termināla nieru mazspēja	<15

HNS 1.stadija (GFĀ >90ml/min): pacientiem var konstatēt katrai nieru slimībai raksturīgos simptomus, bet ne klīniski, ne laboratoriski neatrod nieru funkciju traucējumu pazīmes. Svarīgākais ir precīzi diagnosticēt un adekvāti ārstēt konkrēto nieru slimību. Lai samazinātu HNS progresēšanu, ir būtiski ietekmēt galvenos koriģējamos riska faktoros – hiperlipidēmija, hiperglikēmija, proteīnūrija.

HNS 2. stadija (GFĀ 89-60ml/min): klīniskā aina vēl neliecina par nieru funkciju traucējumiem, bet ir pārmaiņas laboratoriskajās analīzēs. Tiek noteikts GFĀ vismaz vienu līdz divas reizes gadā.

HNS 3.stadija (GFĀ 59 – 30 ml/min): pacientiem vērojami klīniskie simptomi, kas liecina par nieru funkciju pavājināšanos. Pacientam rodas centrālās nervu sistēmas (CNS) intoksikācijas pazīmes, var progresēt renālā anēmija, kalcija un fosfora vielmaiņas traucējumi (hipokalcēmija, hiperfosfatēmija). Lai mazinātu hipokalcēmiju, jālieto D₃ vitamīna preparāti. Lai novērstu hiperfosfatēmiju, lieto fosforu saistošos maisījumus – kalcija karbonātu, kalcija acetātu.

HNS 4.stadija (GFĀ 29 – 15 ml/min): raksturīgas pārmaiņas laboratoriskajos izmeklējumos un spilgtas klīniskās izpausmes, piemēram:

- Pacientam ir arteriālā hipertensija, sirds ritma traucējumi, sirds mazspēja u.c.

- GI traucējumi – erozīvs gastrīts, čūlas, sekundāri aknu un aizkuņģa dziedzera darbības traucējumi.
- CNS traucējumi var izpausties kā encefalopātijas pazīmes, „nemierīgo kāju” sindroms, karpālā kanāla sindroms.
- Hemopoētiskajā sistēmā novēro HNS vēlīnajām stadijām raksturīgo anēmiju, var konstatēt leukopēniju, trombocitopēniju .
- Kaulu un locītavu aparātā – kaulu osteoporozē, ko veicina epitēlijķermenīšu pastiprināta parathormona (PHT) producēšana, lai tādējādi kompensētu hipokalcēmiju.

HNS 4. stadijā tiek veikta nieru aiztājterapijas metode (NAT) – hemodialīze, peritoneālā dialīze un nieres transplantācija.

HNS 5.stadija (GFĀ <15 ml/min): šo stadiju sauc arī par terminālo nieru mazspējas stadiju. Ārstēšana notiek NAT stacionāros vai dialīžu centros (Rozenāls *et al*, 2008).

1.4. Nieru aizstājterapija

Pacientam, kam paša nieru funkcijas vairs nav pietiekamas dzīvības nodrošināšanai, ir iespējama nieru aizstājterapija – nieres transplantācija vai dialīze. Ir divas dialīzes metodes – hemodialīze un peritoneālā dialīze.

1.4.1. Hemodialīze

Hemodialīze ir senākā un visbiežāk lietotā NAT metode. Tiek lietota gan akūtas, gan hroniskas nieru mazspējas gadījumā. Tiek veikta specifiski iekārtotos stacionāros, ko pacients apmeklē trīs reizes nedēļā uz 4-5 h (Rozenāls *et al.*,2008).

Dialīzes pamatā ir vielu apmaiņa caur puscaurlaidīgu membrānu. Gar membrānas vienu pusi plūst slimnieka asinis, gar otru – dialīzes šķīdums (dializāts). Puscaurlaidīgās membrānas ir pietiekami lielas, lai caur tām brīvi pārvietotos ūdens, elektrolīti un citas vielas ar mazu molekulmasu. Membrānu nevar šķērsot lielmolekulāri savienojumi – olbaltumvielas, vīrusi, baktērijas un asins formelementi (Fleming, 2011).

Vielu pārvietošanās no vienas membrānas puses uz otru atkarīga no :

- difūzijas – primārais toksīnu atdalīšanās mehānisms hemodialīzē. Vielas difundē cauri puscaurlaidīgai membrānai atkarībā no koncentrācijas gradienta. Jo lielāka koncentrācijas starpība abpus membrānas, jo intensīvāka difūzija;
- ultrafiltrācijas – process, kurā ūdens šķērso membrānu hidrostatiskā spiediena ietekmē;

- konvekcijas - ultrafiltrācijas dēļ ūdens strauji plūst cauri membrānai, līdz tiek aizskalotas tajā izšķīdušās molekulas.

Hemodialīzi veic steidzamā kārtā, ja pacientam ir vērojams urēmiskais perikardīts, hiperglikēmija (>6,5 mmol/l), savukārt HNS pacientiem tiek veikta plānveida hemodialīze. Hemodialīze tiek veikta trīs reizes nedēļā, ne mazāk kā 12 stundas nedēļā. Nakts hemodialīzes seansa ilgums ir 6-8 stundas, savukārt ikdienas hemodialīze ilgst 2-3 stundas (Rozentāls *et al.*, 2008).

Vaskulārā pieeja hemodialīzes veikšanai. Biežākie asinsvadu pieejas katetri hemodialīzē ir dubultlūmena venozie katetri un arteriovenozā fistula. Venozos katetrus ievada gan *v. subclavia*, gan *v. femoralis*, gan *v. jugularis*. Arteriovenozā fistula ir galvenais asinsvadu pieejas veids, ko iesaka lietot hroniskas hemodialīzes gadījumā (Tordoir *et al.*, 2007).

Hemodialīzes komplikācijas. Hemodialīzes komplikācijas būtiski ietekmē slimnieka dzīves kvalitāti un dzīvildzi, tāpēc nepieciešams pievērst īpašu uzmanību šo komplikāciju profilaksei un ārstēšanai.

Visas komplikācijas var iedalīt vairākās grupās :

1. Komplikācijas, kuras saistītas ar asinsvadu pieeju.
2. Infekcijas profilakse un ārstēšana.
3. Kardiovaskulāro slimību profilakse un ārstēšana.
4. Anēmijas profilakse un terapija (Himmelfarb, 2005).

Infekcijas, kas rodas asinsvadu pieejas vietā, ir galvenais nāves iemesls hemodialīzes pacientiem. Vairāki klīniskie pētījumi uzrāda, ka 48 – 79% hemodialīzes pacientiem ir vērojamas infekcijas asinsvadu pieejas vietās (Suri *et al.*, 2013). Herzog *et al.* (2008) veiktajā pētījumā tika secināts, ka 43% hemodialīzes pacientiem ir paaugstināts risks kardiovaskulārām komplikācijām. No visiem HD pacientu nāves gadījumiem, 21% ir miokarda infarkts.

1.4.2. Peritoneālā dialīze

Kopš 1978. gada peritoneālā dialīze (PD) ir viena no trim NAT metodēm, kura tiek lietota HNS pacientiem. Tā pamatojas uz vielu un ūdens apmaiņu starp peritoneālo kapilāru asinīm un dializējošo šķidrumu. Vēderplēve tiek izmantota kā dabiskā dialīzes membrāna. Šī NAT metode ir vienkārša (salīdzinot ar hemodialīzi un nieru transplantāciju), ekonomiska un efektīva (Bargman, 2007).

Latvijā PD sāka 1994. gada 18. martā P.Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā (Rozentāls *et al.*, 2000).

Lai veiktu PD, ir nepieciešams implantēts PD katetrs vēdera dobumā. PD vēlams sākt ne agrāk kā 4-6 nedēļas pēc implantācijas. Vielu apmaiņa PD gadījumā noris difūzijas un konvekcijas rezultātā, savukārt ūdens transports caur vēderplēves membrānu realizējas osmozes rezultātā (Alscher, 2005).

PD fizioloģiskie pamatkomponenti ir: peritoneālā asins plūsma, peritoneālā membrāna, kā arī iespējamie komponenti – dializāta tilpums, ekspozīcijas laiks, glikozes koncentrācija dializātā un apmaiņas biežums (Alscher, 2005).

PD kvalitāte. PD adekvātumu novērtē, ņemot vērā klīniskās izpausmes, vielu klīrensa mērījumus un ultrafiltrāciju. PD pietiekamības rādītājs ir kreatinīna klīrenss – CrCl. Lai noteiktu CrCl, jānosaka kreatinīna līmenis plazmā 24h dializātā un 24h urīnā. Vēlama CrCl virs 50-60 l/nedēļā. Pietiekamības rādītājs ir arī normāls albumīna līmenis asins plazmā, vidēji ir 8-12g/dn (Virga *et al.*, 2010).

PD komplikācijas. Raksturīgākā komplikācija ir peritonīti, kas ir 15-30% no PD slimniekiem. Peritonīts ir biežākais PD pārtraukšanas un dialīzes veida maiņas iemesls. Ārstēšanai parasti izmanto 1.paaudzes cefalosporīnus (cefazolīns, cefalotīns) kombinācijā ar aminoglikozīdiem, ievadot tos intraperitoneāli. Otra biežākā komplikācija ir PD katetra infekcija, biežākais izraisītājs ir *s.aureus*, otrs biežākais *pseudomonas aeruginos* (Quintanar *et al.*, 2011).

1.4.3. Nieru transplantācija

Progresējot hroniskai nieru slimībai, nieres nespēj veikt savas funkcijas, tādēļ nieru transplantācija ir efektīvākā hroniskas terminālas nieru mazspējas (*End-stage kidney disease (ESRD)*) ārstēšanas metode. Pēc sekmīgas nieru transplantācijas pacients var atgriezties pilnvērtīgā ikdienas dzīvē un tiek novērsta virkne komplikāciju, kas rodas dialīzes laikā. Tomēr jāņem vērā, ka :

1. Daudziem HNS pacientiem nieres transplantācijas vispār nav iespējama (asinsvadu kalcinoze, adipozitāte, infekcijas u.c.).
2. Pārstādītai nierei ir ierobežots darbības laiks. Vidēji tie ir 6-8 gadi, bet atkarībā no faktoriem (tai skaitā imūnsupresīvās terapijas iedarbība, pēc transplantācijas komplikācijas, recipienta uzturs) var svārstīties no viena līdz apmēram trīsdesmit gadiem.

Salīdzinot ar dialīzes terapiju, kuru pielieto kā alternatīvu NAT ārstēšanas metodi, nieru transplantācija efektīvāk samazina mirstību, kardiovaskulāro komplikāciju biežumu un uzlabo pacientu dzīves kvalitāti (Tonelli *et al.*, 2011).

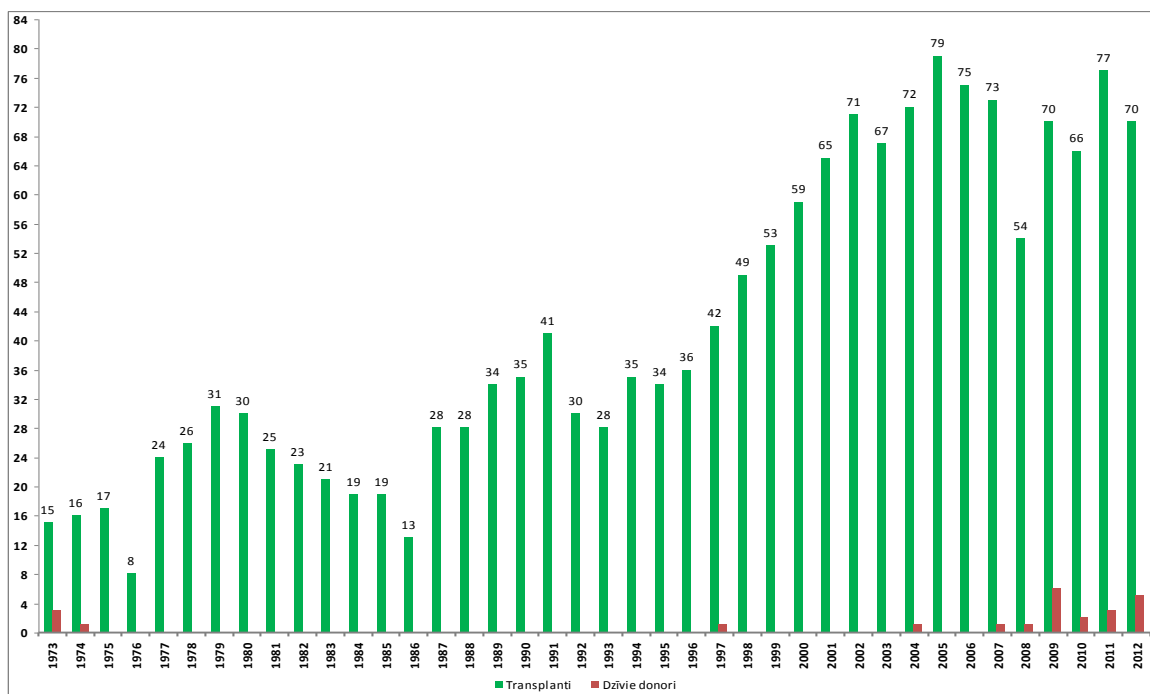
Nieru transplantācijas finansiālās izmaksas ir zemākas nekā ilgstoši lietojot dialīzes terapiju (Englesbe *et al.*, 2009).

Pieprasījums pēc nieru donoru skaita pasaulē krietni pārsniedz piedāvājumu. Tas ir galvenais šīs metodes lietošanas ierobežojošais faktors. Palielinoties terminālas nieru mazspējas (TNM) slimnieku skaitam, palielinās gaidīšanas laiks, kas jāpavada līdz nieru transplantācijai (Nahas *et al.*, 2005).

Nieru transplantācijas vēsture. Pirmais veiksmīgais nieru transplantācijas mēģinājums tika veikts 1954. gada 23. decembrī starp diviem identiskajiem dvīņiem. Operāciju veica Bostonā John Merrill, Joseph Murray un Hartwell Harrison. Turpmākā nieru transplantācijas vēsture ir saistīta ar imūnsupresijas metožu attīstību. 1960. gados parādījās imūnsupresīvie medikamenti, kas būtiski veicināja tālāko nieru transplantācijas klīnisko izaugsmi (Margreiter, tiešsaiste: 28.03.2014).

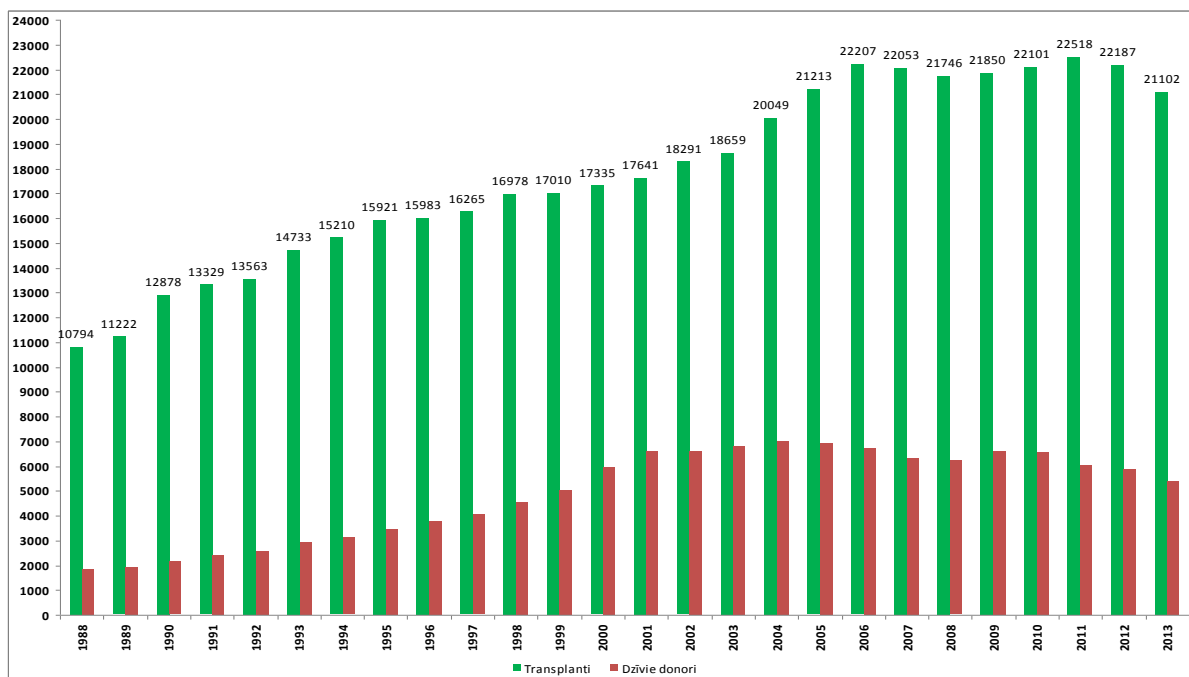
1.4.3.1. Nieru transplantācijas statistikas dati Latvijā un ASV

Latvijā pirmā sekmīgā nieru transplantācija tika veikta 1973. gadā. Kopš 1973. gada 15. aprīļa līdz 2012. gada beigām pavisam veiktas 1652 nieru transplantācijas. 24 transplantācijas bija no dzīva donora (sarkanā krāsa), savukārt 1628 no miruša donora (zaļā krāsa) (sk. att. 1.4.3.1.1.).



1.4.3.1.1. att. Nieru transplantācija Latvijā no 1973.-2012. gadam (LTC, tiešsaiste: 27.03.2014)

Salīdzinājumam – kopš 1988. gada līdz 2013. gadam Amerikas Savienotajās Valstīs tika veiktas 590152 nieru transplantācijas. 127314 transplantācijas bija no dzīva donora, savukārt 462838 no miruša donora (sk. att. 1.4.3.1.2.).



1.4.3.1.2. att. Nieru transplantācija Amerikas Savienotajās Valstīs no 1988.-2013. gadam (OPTN, tiešsaiste: 27.03.2014).

Salīdzinot Latvijas un ASV statistikas datus par nieru transplantāciju, var secināt, ka abās valstīs nieru vairāk transplantē no miruša donora. Tas ir skaidrojams ar to, ka visā pasaulē dzīvo donoru skaits ir mazāks nekā mirušu donoru. Cilvēki baidās kļūt par donoriem, jo šis solis iespējams viņu turpmāko dzīvi. Vairākums dzīvo donoru ir bijuši tuvas radniecības pakāpes ar recipientu.

1.4.3.2. Donori nieru transplantācijai

Nieru donori var būt gan dzīvi, gan miruši cilvēki. Ja tiek veikta nieru transplantācija no dzīva donora, dzīvildze vidēji ir 20 gadi, bet, ja no miruša donora, tad 7 – 10 gadi.

Dzīvi donori. Priekšrocības no dzīva donora:

- transplantāts jau sākotnēji pēcoperācijas periodā funkcionē labāk, mazāk komplikāciju;
- ir īsāka aukstuma išēmija;
- transplantāts nav ilgstoši jāgaida;

- nieres transplantācija tiek laicīgi plānota;
- imūnsupresīvā terapija ir mazāk agresīva (Ādamsone *et.al.*, 2010).

Nieres donoram risks nomirt operācijas laikā sasniedz ap 0,03%. Pēcoperācijas periodā 2-3% saskaras ar asiņošanu un brūces infekciju, savukārt 17% saskaras ar urīnceļu infekcijām (Davis, 2004).

Lai kļūtu par donoru, ir nepieciešams veikt vairākas pārbaudes, pēc kuru rezultātiem var spriest par cilvēka atbilstību donora statusam. Veicot sekojošās pārbaudes, tiek samazināts transplantāta tremes risks, samazināts recipienta mirstības risks. Galvenie dzīva donora izmeklēšanas punkti ir sekojoši:

1. Anamnēze – būtiski izslēgt iedzimtas nieru slimības; izslēgt anatomiskas vai funkcionālas urīnizvadsistēmas patoloģijas; izslēgt recidivējošas urīnceļu infekcijas.
2. Fizikālā izmeklēšana, īpašu uzmanību pievēršot atkārtotiem arteriālā spiediena mērījumiem.
3. Laboratoriskā izmeklēšana - asinsgrupa un HLA tipēšana; urīnanalīzes; urīna uzsējums; seruma kreatinīna noteikšana seroloģiskā izmeklēšana: HIV, B un C hepatīta marķieri, CMV (citomegalovīruss) un EBV (Epšteina – Bāras vīruss) (NVD, tiešsaite: 28.03.2014).

Miruši donori. Nieru transplantāciju prakse Latvijā liecina, ka no dzīviem donoriem tiek iegūti tikai 5 – 6 % transplantātu. Galvenais donororgānu avots ir miruši cilvēki (LTC, tiešsaite: 27.03.2014)

Orgānu un audu transplantāciju Latvijā regulē likums „Par miruša cilvēka ķermeņa aizsardzību un cilvēka audu un orgānu izmantošanu medicīnā”, kurš tika pieņemts 1992. gadā (www.likumi.lv, tiešsaite: 24.03.2014).

Transplantācijai paredzētos orgānus drīkst izņemt pēc donora nāves vai donora smadzeņu nāves konstatācijas. Optimālie donori ir vecumā no 11 līdz 60 gadiem, kas miruši no izolētas galvas smadzeņu traumas.

Donora un recipienta imunoloģiskās saderības novērtēšana. Transplantētais orgāns ir kā antigēns, kas izraisa organisma imūnaizsargreakciju. Šī reakcija izraisa transplantāta tremi jeb atgrūšanu, rada pilnīgu transplantāta funkciju zudumu.

HLA sistēma (*Human Leucocyte Antigen System*) ir cilvēka leikocītu antigēnu sistēma, ģenētiska reģiona daļa, kas zināma kā galvenais audu saderības komplekss – *Major Histocompatibility Complex (MHC)*.

HLA gēnu komplekss atrodas uz 6. hromosomas īsā pleca. Atbilstošās molekulas ir glikoproteīni, kuri ir šūnu membrānā. Katrai molekulai ir izteikta imunogenitāte, un tas var būt transplantāta atgrūšanas cēlonis (Shiina *et al.*, 2004).

HLA alēļu barjera ir galvenā transplantācijas barjera. Individuāls šo molekulu komplekss un molekulu īpašības nosaka imūnās atbildes reakciju konkrētam cilvēkam pret konkrētu antigēnu (Takemoto *et al.*, 2004).

- HLA I klases molekulas atrodas uz gandrīz visām nukleārajām šūnām. Informāciju nodod CD8 pozitīvām šūnām.
- HLA II klases molekulas ir B – šūnās, makrofāgos, epidermas šūnās, aktivētos T – limfocītos. Antigēni novietoti DR, DQ, DP lokusus. Piedalās sveša antigēna prezentācijā, informāciju nodod CD4 pozitīvām šūnām.
- HLA III klases gēni kodē dažādas olbaltumvielas (GHR, tiešsaiste: 28.03.2014).

HLA gēnu saderība starp donoru un recipientu ir viens no svarīgākajiem faktoriem, lai samazinātu transplantāta tremi. HLA sakrītība samazina nieru transplantāta atgrūšanas risku par 40% (Arnold *et al.*, 2005).

1.5. Imūnsupresīvā terapija pacientiem pēc nieru transplantācijas

Transplantētās nieres - transplantāta dzīvildze pēc nieru transplantācijas (NT) ir atkarīga no vairākiem faktoriem:

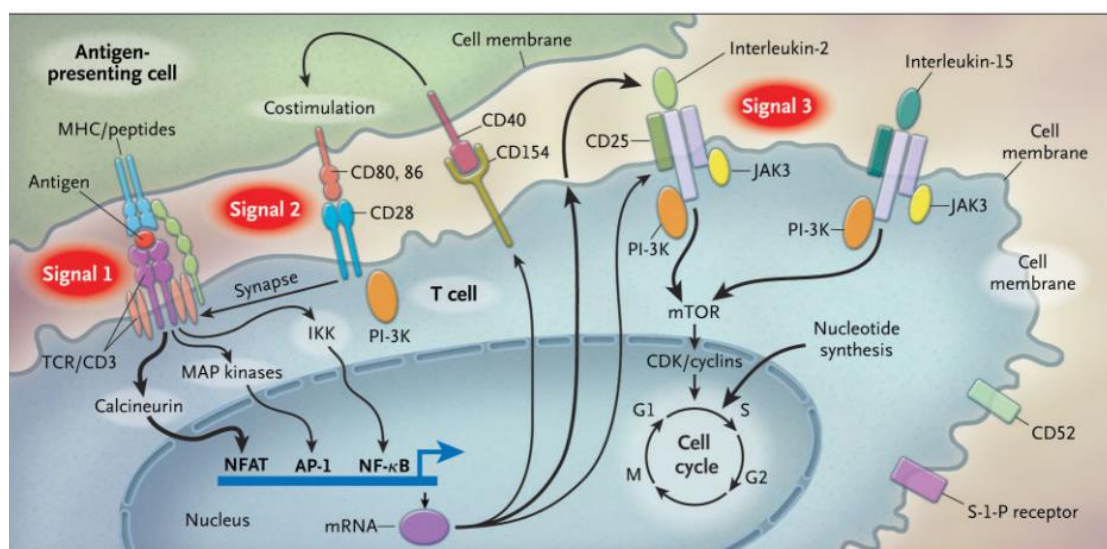
1. donora orgāna stāvokļa,
2. ķirurģiskās tehnikas,
3. donora recipienta HLA saderības,
4. optimālā imūnsupresija pēc transplantācijas.

NT panākumi pēdējo trīs desmitgažu laikā lielā mērā saistīti ar jaunu, specifisku imūnsupresīvo (IS) medikamentu ieviešanu. Šādu medikamentu pielietošana ļāvusi samazināt akūtas tremes (AT) epizodes un ievērojami uzlabot transplantāta un recipienta dzīvildzi (Rozentāls *et al.*, 2008).

1.5.1. Imūnsupersīvās terapijas principi

Imūnsupersīvās terapijas galvenais uzdevums ir samazināt akūtas un hroniskas tremes epizodes. Akūta treme tiek uzskatīta par vienu no visspēcīgākajām imunoloģiskajām reakcijām cilvēka organismā, kā rezultātā notiek transplantēto audu bojājums un destrukcija (Rama *et al.*,2010).

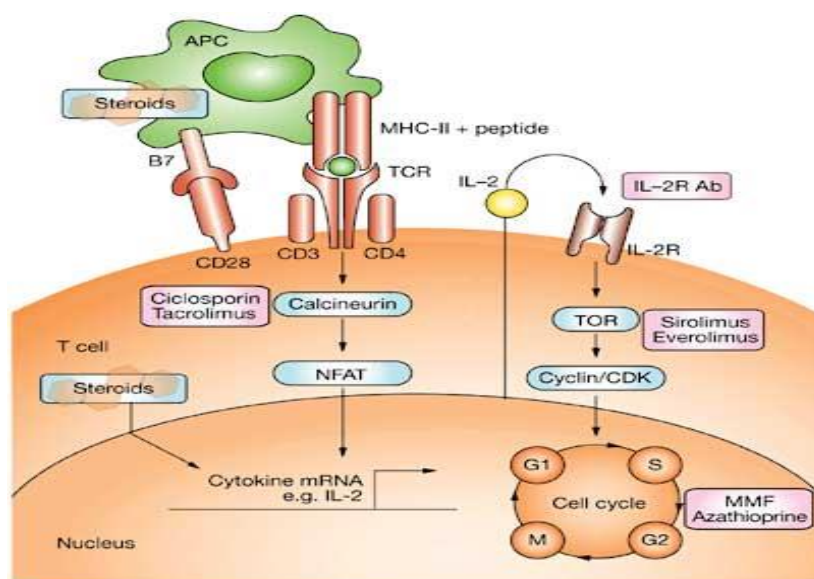
Imūno atbildi iniciē T-šūnu receptori, kas atpazīst svešu antigēnu, ko prezentē MHC uz antigēnu prezentētāju šūnu virsmas (B limfocīti un makrofāgi). Šāda T-šūnas un antigēnu savstarpējā mijiedarbība aizsāk imūno reakciju kaskādi, tiek dēvēta par „Signāls 1”. „Signāls 2” ir *co*-stimulācija, ko paveic CD80, CD86 molekulas, kas ir prezentētas uz antigēnu prezentējošo šūnu virsmas (APŠ). Mijiedarbība ar receptoru CD28 uz T-šūnu virsmas ir nepieciešama, lai sāktos T-šūnu aktivācija. Īstenojoties 1. un 2. signālam, tiek aizsākta 3. signāla realizācija caur kalcija – kalcineirīna mehānismu. Tiek sekme interleikīna 2 (IL-2) un dažādu citokīnu produkcija. Šīs molekulas saistās pie CD25, kas ir IL-2 receptors (IL-2R), un aktivizē fermentu mTOR (*mammalian target of rapamycin*), inducē T-šūnu proliferāciju (sk.att. 1.5.1.1.) (Philip *et al.*,2004; Rozentāls *et al.*, 2008).



1.5.1.1. att. T-šūnu aktivācija (Philip *et al.*,2004)

T-šūnu receptoru stimulācijas rezultātā aktivējas kalcineirīns. Ciklosporīns un takrolīms šo procesu inhibē. Kalcineirīns defosforilē aktivētu T-šūnu nukleāro faktoru (NFAT), kas nonāk kodolā un sasaistās pie IL – 2 gēna stimulētāja. Kortikosteroīdi inhibē citokīna gēna transkripciju limfocītos. IL-2R bloķē sirolimus un everolimus, kuri inhibē informācijas nesēja

(mesendžera) signālus. Turpinoties šūnu ciklam un T-šūnu proliferācijai, azatioprīns un mikofenolāta mofetils pārtrauc DNS replikāciju, inhibējot purīnu sintēzi (sk.att.1.5.1.2) (Rozentāls et al., 2008; Samaniego *et al.*,2006).



1.5.1.2.att. Uzturošās imūnsupresijas medikamentu darbības mehānisms (Samaniego *et al.*,2006)

1.5.2. Kombinētā IS terapija

Standarta imūnsupresijas (IS) terapiju veido vairāku medikamentu kombinācijas, lai vienlaikus varētu ietekmēt vairākas imūnās atbildes fāzes un mazinātu katra atsevišķa IS medikamenta toksicitāti un blaknes. Pielikumā nr.3. ir apkopota IS medikamentu darbības mehānisms, to blaknes.

IS terapijas praksē kombinē kortikosteroīdus ar kalcineirīna inhibitoriem (KNI) (*ciklosporīns* vai *tacrolimus*) un antiproliferatīvajiem medikamentiem (*azatioprīns* vai *mikofenolāta mofetils*).

Populārākās IS terapijas kombinācijas:

1. Ciklosporīns + mikofenolāta mofetils + steroīdi.
2. Tacrolimus + mikofenolāta mofetils + steroīdi.
3. Ciklosporīns + Sirolimus + steroīdi.
4. Tacrolimus + Sirolimus + steroīdi.
5. Sirolimus + mikofenolāta mofetils + steroīdi (Lee et al.,2012).

Pēdējos gados dažādās kombinācijās (gan ar, gan bez KNI) tiek lietoti pilnīgi jaunas grupas imūnsupresanti – mTOR inhibitori (*sirolimus*, *everolimus*) (Gatault, 2013).

1.5.3. Kalcineirīna inhibitori

Kalcineirīna inhibitori (KNI) ir neatņemama IS terapijas sastāvdaļa kopš 1960. gada. Klīniskajā praksē lieto ciklosporīnu un takrolimu. Abi KNI ir efektīvi medikamenti AT epizožu profilaksei uzturošās IS terapijā.

Ciklosporīns. Ciklosporīns (Sandimmun Neoral) ir peptīds, kas sastāv no cikliskām 11 aminoskābēm. Ciklosporīnu lieto transplantācijas sākumposmā un it īpaši baltsterapijā, bet ne tremes ārstēšanai. Lieto pēc nieru, aknu, sirds, plaušu transplantācijām. Tam piemīt spēcīga imūnsupresīva darbība. Selektīvi iedarbojas uz T – limfocītiem, kavē IL – 1 izdali no makrofāgiem, kā arī ietekmē IL receptoru veidošanos (Lee *et al.*,2012).

Perorāla biopieejamība svārstās no 10 līdz 60%. Maksimālā plazmas koncentrācija (Cmax) ir 1,5 – 2 h. 90% ciklosporīna saistās pie proteīniem. CYP 450 un CYP 3A5 nodrošina ciklosporīna metabolismu. Pusabrukšanas periods ($t_{1/2}$) ir 8h. Klīrenss (Cl) ir 5 – 7 ml/min/kg (Han *et al.*,2013).

Ārstēšana ar ciklosporīnu jāsāk 12 stundas pirms operācijas devā 10-15 mg/kg, ievadot 2 dalītās devās. Šī deva jānodod kā dienas deva 1-2 nedēļas pēc operācijas, pakāpeniski pazeminot saskaņā ar koncentrāciju asinīs atbilstoši vietējiem imūnsupresijas protokoliem, līdz sasniegta ieteicamā uzturošā deva 2-6 mg/kg, ordinējot 2 dalītās devās (Ghafari *et al.*,2007).

Mijiedarbība. Zāles, kas samazina ciklosporīna darbību, ir barbiturāti, karbamazepīns, okskarbazepīns, fenitoīns, nafcilīns, sulfadimidīns i.v., probukols, orlistats, *Hypericum perforatum* (divšķautņu asinszāle), tiklopidīns, sulfīnpirazons, terbinafīns, bosentāns. Šo medikamentu mijiedarbība palielina ciklosporīna toksicitāti, palielina nefrotoksisku risku.

Zāles, kas paaugstina ciklosporīna koncentrāciju, ir visi CYP3A4 un/vai P-glikoproteīna inhibitori, piemēram, nikardipīns, metoklopramīds, perorālie kontracepcijas līdzekļi, metilprednizolons (lielās devās), allopurinols, holskābe un tās atvasinājumi, proteāžu inhibitori, imatinibs, kolhicīns, nefazodons (Hardinger *et al.*,2014).

Blakusparādības. Ilgstošas lietošanas rezultātā var rasties trīce, krampji, hiperkoagulācija, hiperkalēmija, acidoze, aknu bojājumi, nieru darbības traucējumi, gastrointestinālie traucējumi - slikta dūša, vemšana, caureja (Purviņš, 2011).

Takrolims. Takrolims (Prograf, Advagraf) ieviests 1994. gadā kā alternatīvs medikaments ciklosporīnam. Takrolima imūnsupresīvā darbība ir 100 reižu spēcīgāka nekā ciklosporīnam (Purviņš, 2011).

Takrolims specifiski saistās citoplazmā pie imunofilīna – FKBP, inhibē kalcineirīnu, rezultātā bloķē IL-2 gēna produkciju. Perorāla biopieejamība ir no 10 līdz 60%. Metabolizējas ar P450 3A4 enzīmu un p – glikoproteīnu (Hardinger *et al.*, 2014).

Pēc transplantācijas agrīnā periodā devas ir 0,1 – 0,2 mg/kg/d, sadalot to divās vienlīdzīgās devās, vēlamā koncentrācija asinīs ir 5 – 15 ng/ml. Vēlīnā pēc transplantācijas periodā vēlamā koncentrācija ir 5 – 10 ng/ml (Purviņš, 2011).

Blakusparādības. Vērojama nefrotoksicitāte, neirotoksicitāte, galvassāpes, hepatotoksicitāte, audzēju risks palielinās, GI traucējumi. Salīdzinot ar ciklosporīnu, retāk attīstās hiperlipidēmija, hipertensija (Webster *et al.*, 2005).

Mayer *et al.* (2002) veiktajā pētījumā tika salīdzināta ciklosporīna un takrolīma IS terapija. Šis pētījums neuzrādīja būtisku atšķirību transplantātu izdzīvošanā pirmajā gadā pēc transplantācijas, bet takrolīma IS terapija uzrādīja labākus rezultātus akūtas atgrūšanas gadījumā. Vincenti *et al.* (2002) piecu gadu pētījums uzrāda, ka takrolīma IS terapija būtiski samazina transplantāta mazspēju un blakusefektus – hipertensiju, hiperlipidēmiju, salīdzinot ar ciklosporīna IS terapiju. Raeisi *et al.* (2013) salīdzināja ciklosporīna un takrolīma CrCl koncentrāciju asins plazmā. Takrolīma grupai CrCl bija 1.7 ± 1.1 mg/dl, savukārt ciklosporīna grupai 1.7 ± 1.3 mg/dl.

1.5.4. Papildus medikamenti, ko lieto uzturošās IS terapijas kombinācijās

IS terapija sastāv no KNI kombinācijām ar papildus medikamentiem. Šāda pieeja nodrošina efektīvu imūnsupresiju ar mazāk izteiktām blaknēm. Biežāk lietotie papildus medikamenti ir kortikosteroīdi, antiproliferatīvie medikamenti, mTOR inhibitori.

1.5.4.1. Kortikosteroīdi

Steroīdi ir nespecifiski pretiekaisuma medikamenti, kas inhibē T – šūnu vadītos imūnos mehānismus. To imūnsupresīvo darbību spektrs ir dažāds: IL – 2, TNF, IF - γ inhibēšana; IL-1, IL-2 un IL-6 sintēzes nomākšana, kā rezultātā tiek bloķēta T-šūnu aktivācija. Uzturošajā IS terapijā lieto prednizolonu (Robert *et al.*, 2011).

Prednizolons metabolizējas caur CPY450. T_{1/2} ir 2 h, bet farmakoloģiskā aktivitāte ilgst līdz pat 24 h. Uzturošās IS terapijas shēmās prednizolons tiek nozīmēts 0,5mg/kg/dn (Bergmann *et al.*, 2012).

Mijiedarbība. Piesardzība nepieciešama, vienlaikus lietojot šādus līdzekļus:

- barbiturātus, fenitoīnu, rifampicīnu, rifabutīnu, karbamazepīnu, primidonu un aminoglutetimīdu - šīs zāles var pavājināt prednizolona darbību;
- nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus: indometacīnu, salicilātus - pārtraucot prednizolona terapiju, var būtiski paaugstināties salicilātu līmenis serumā, kas var izraisīt intoksikāciju;
- perorālie kontraceptīvie līdzekļi var paaugstināt prednizolona koncentrāciju serumā (Bergmann *et al.*,2012).

Blakusparādības. Lietojot prednizolonu vērojamas tādas blakusparādības kā hipertensija, glikozes tolerances traucējumi, dislipidēmija, osteoporoze, infekcijas, augšanas aizkavēšanās, katarakta (Purviņš, 2011).

1.5.4.2. Antiproliferatīvie medikamenti

Azatioprīns. Azatioprīns (Imuran) ir purīnu analogs - 6-merkaptopurīns (6-MP), kas inhibē DNS replikāciju visās šūnās, kam raksturīga ātra dalīšanās, ieskaitot limfocītus. Devas ir 1-2 mg/kg, divas reizes dienā (Remuzzi *et al.*,2007).

Vienlaicīgi lietojot azatioprīnu un ksantīna oksidāzes inhibitorus, piemēram, allopurinolu, svarīgi ir lietot tikai 25% no parastās azatioprīna devas, jo allopurinols samazina azatioprīna metabolisma ātrumu (Raman *et al.*,2009).

Blakusparādības. Kaulu smadzeņu nomākums, vīrusu, sēnīšu un bakteriālās infekcijas, gastrointestinālie traucējumi (Lee *et al.*,2012).

Mikofenolāta mofetils. Mikofenolāta mofetils (MMF) (Cellcept, Myfortic) ir mikrofenolskābes (MFS) 2 – morfolinetilesteris. Tas izraisa inozīnmonofosfāta dehidrogenāzi (IMPD), izraisot guanozīna nukleotīdu sintēzes blokādi, kas ir nepieciešams DNS un RNS sintēzei. MMF selektīvi inhibē T un B limfocītu proliferāciju (Lee *et al.*,2012).

MMF pēc perorālas ieņemšanas strauji hidrolizējas par mikofenolskābi. MFS organismā saistās ar seruma albumīniem (97 – 98%). Veidojas MFS – glikouronīds, kas ir MFS neaktīvs metabolīts, kas ekskretējas caur urīnu. Optimālā deva ir 2g/dn, sadalīta divās reizēs dienā (Zhang, 2013).

Blakusparādības. Bieži vērojamas kuņģa – zarnu trakta darbības traucējumi un hematoloģiskās komplikācijas (anēmija, leikopēnija) (Lee *et al.*,2012).

Klīniskos pētījumos pierādīts, ka lietojot MMF kombinācijā ar ciklosporīnu vai takrolimu par 50% efektīvāk tiek reducētas AT epizodes, salīdzinot ar azatiopriņu. Remuzzi *et al.* (2007) pētījumā tika panākta AT epizožu samazināšanās no 40% azatiopriņa grupā līdz 20 – 25% MMF grupā.

1.5.4.3. mTOR inhibitori

Sirolimus. Makrolīdu grupas antibiotika – sirolimus (Rampamune) jeb rampamicīns ir strukturāli līdzīgs takrolimam. Sirolimus saistās pie FKBP, taču neietekmē kalcineirīnu, bet inhibē IL – 2, IL – 4, IL – 7. Tā biopieejamība ir 15%, ir šaurs terapeitiskais indekss. Everolimus ir sirolima derivāts. Abi ir P-glikoproteīna substrāti, metabolizējas caur CYP3 A4. Eliminācijas puslaiks ir 57-67 stundas (Zhang, 2013).

KNI un mTOR inhibitoru kombinācija ļauj novērtēt nefrotoksicitāti. mTOR inhibitoriem piemīt antivirālas īpašības (Gatault, 2013).

Blakusparādības. Vērojamas tādas blakusparādības kā hiperlipidēmija, proteīnūrija. Vērojams kaulu smadzeņu nomākums, kuņģa un zarnu traktu traucējumi (Purviņš, 2011).

Sirolimus lieto kombinācijā ar ciklosporīnu un steroīdiem. Klīniskos pētījumos šī kombinācija pacientiem uzrāda zemāku transplantāta akūtu atgrūšanu nekā pacientiem, kuri saņem azatiopriņu, ciklosporīnu un steroīdus. Sirolimus ir mazāk toksisks nekā ciklosporīns vai takrolims (Kandula *et al.*, 2012).

1.5.4.4. Citi medikamenti

Kalcija acetāts (*Calcium acetate*). Kalcija acetāts ir ķīmisks savienojums, formula $\text{Ca}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$. Kalcijs ir minerālviela, kas ir svarīga dažādām ķermeņa funkcijām. Kalcijs ir īpaši nozīmīgs kaulu veidošanās procesam un to uzturēšanai. Kalcijs saistās ar citiem minerāliem, piemēram, fosfātu (Drueke *et al.*, 2012).

Hiperfosfatēmija ir bieži sastopama ESRD pacientiem, lai to ārstētu tiek lietots kalcija acetāts, kas saista fosfātu no GI trakta un izvada to no organisma. Kalcija acetātu lieto pirms un pēc NT, lai kontrolētu fosfāta līmeni (Hossain *et al.*, 2013).

Weaver *et al.* (2012) pētījumā pierādīja, ka kalcija acetāts saista seruma fosfātu. Fosfāta līmenis samazinājās par 42%, salīdzinot ar kontroles grupu.

Holekalciferols (*Cholecalciferol*) (Vigantol Oel). D vitamīna trūkums ir vērojams visā populācijā, īpaši HNS pacientiem. Pēc transplantācijas periodā D vitamīna trūkums ir saistīts ar nieru funkciju uzlabošanu un IS terapijas lietošanu. KDIGO vadlīnijas nosaka, ka D vitamīna nepietiekamība NT pacientiem ir jāārstē kā pārējai populācijai, tas ir 400-800 IU/d dienā (Jimenez *et al.*,2010; KDIGO, 2012).

Aggarwal *et al.* (2012) pētījums pierādīja, ka pēc NT ir vērojams D vitamīna trūkums. Pētījumā piedalījās 51 pacients, 8% pēc NT D vitamīns bija pietiekams, 33% nepietiekams, 51% nedaudz nepietiekams, 8% stipri nepietiekams.

Valganciklovīrs (*Valganciclovirum*). Valganciklovīram (Valcyte) ir antivirāla iedarbība uz citomegalovīrusu (CMV). Šo vīrusu pacients iegūst, ja viņam ir transplantēts orgāns no CMV pozitīva donora. Valganciklovīrs ātri metabolizējas par ganciklovīru. Deva perorāli 450mg divreiz dienā, 21 dienu. Rūpīgi jākontrolē kreatinīna koncentrācija serumā. Deva jāpielāgo atbilstoši tai (Cukuranovic *et al.*,2012).

Biežākās blakusparādības ir neitropēnija, anēmija un caureja. Ir vērojami nervu sistēmas traucējumi – galvas sāpes, bezmiegs, reiboņi (Purviņš, 2011)..

Cukuranovic *et al.* (2012) pētījumā 21 NT recipients ar CMV tika ārstēti ar valganciklovīru, rezultātā visiem recipientiem CMV tika izārstēts.

2. MATERIĀLI UN METODEDES

2.1. Pētījuma vieta

Pētījums tika veikts SIA "Farma Balt" Paula Stradiņa aptiekā, kura atrodas Rīgā, Pilsoņu ielā 13. Aptieka atrodas Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīcas teritorijā. Slimnīcas teritorijā atrodas Latvijas Transplantācijas centrs, kur tiek veiktas nieru transplantācijas.

2.2. Receptu analīze

Pētījuma praktiskā daļa tika veikta pamatojoties uz īpašā tipa receptu datiem, ievērojot personas datu aizsardzību. Receptu datu bāzes izveidošanai tika izmantots aptiekas arhīvs, no kura manuāli bija atlasītas īpašās receptes ar diagnozes kodu Z94.0 laika posmā no 2013. gada 1. janvāra līdz 2013. gada 31. decembrim.

2.3. Datu apstrāde

Par pētījuma objektiem tika izmantoti 13 medikamenti, kurus izraksta nefrologi, transplantologi pacientiem pēc nieru transplantācijas (sk. tabula 2.3.1.). Pētījumā tika analizētas 2738 receptes, uzmanību pievēršot pacienta dzimumam, vecumam, medikamentiem – Advagraf 1mg N100; Advagraf 5mg N30; Calciumacetat-Nefro 700mg N100, CellCept 250mg N100, Imuran 50mg N100, Myfortic 360mg N120, Prednisolon Richter 5mg N100; Rapamune 1mg N30; Sandimmun Neoral 100mg N50; Sandimmun Neoral 50mg N50; Sandimmun Neoral 25mg N50; Valcyte 450mg N60, Vigantol Oel 0,5ml/mg 10ml.

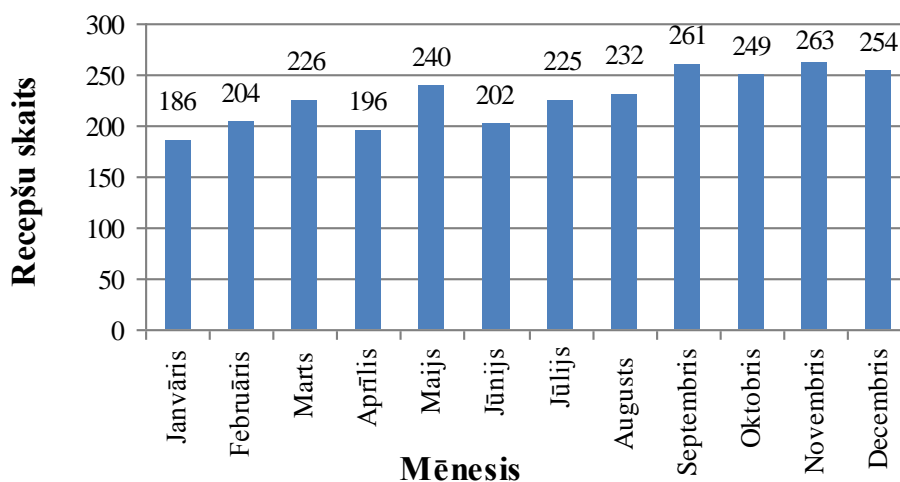
Informācijas apstrāde un datu analīze tika veikta, izmantojot datorprogrammu Microsoft Office Excel 2007.

Pētījumā iekļauto medikamentu saraksts

N. p. k.	Nosaukums	Aktīvā viela	Deva	Tablešu skaits oriģinālā	Ražotājs	Cena, €	Kompensācija, %
1.	Advagraf	Takrolimus	1mg	N 100	Astellas Pharma (ASV)	173,14	100%
2.	Adavagraf	Takrolimus	5 mg	N 30	Astellas Pharma (ASV)	193,38	100%
3.	Calciumacetat-Nefro	Kalcija acetāta anhidrīds	700 mg	N 100	Medice Arzneimittel Putter (Vācija)	12,15	100%
4.	CellCept	Mikofenolskābe	250 mg	N 100	Hoffmann-La Roche (Šveice)	90,60	100%
5.	Imuran	Azatioprīns	50 mg	N 100	PharmaSwiss (Šveice)	27,31	100%
6.	Myfortic	Myfortic	360 mg	N 120	NovartisPharma(Šveice)	183,83	100%
7.	Prednisolon Richter	Prednisolon	5 mg	N 100	Gedeon Richter (Ungārija)	5,07	100%
8.	Rapamune	Sirolimus	1 mg	N 30	Wyeth-Lederle Pharma (Austrija)	143,02	100%
9.	Sandimmun Neoral	Ciklosporīns	100 mg	N 50	NovartisPharma(Šveice)	97,08	100%
10.	Sandimmun Neoral	Ciklosporīns	25 mg	N 50	NovartisPharma(Šveice)	26,48	100%
11.	Sandimmun Neoral	Ciklosporīns	50 mg	N 50	NovartisPharma(Šveice)	41,84	100%
12.	Valcyte	Valganciklovīrs	450 mg	N 60	Hoffmann-La Roche (Šveice)	1501,28	100%
13.	Vigantol Oel	Holekalci-ferols	0,5mg/ml	10ml	Merck Serono (Vācija)	4,09	100%

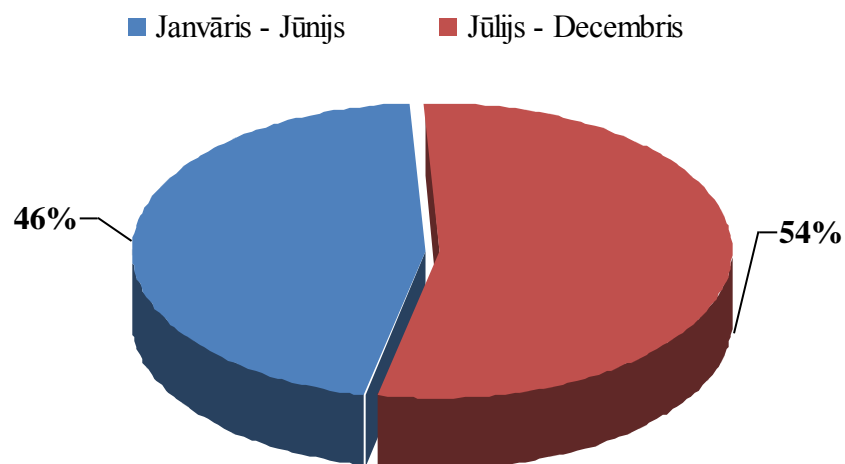
3. REZULTĀTI UN DISKUSIJA

Pētījumā tika apkopotas 2738 īpašās receptes ar diagnozes kodu Z94.0 laika posmā no 2013. gada 1. janvāra līdz 2013. gada 31. decembrim (sk. att.3.1.). Receptu apritē nav vērojama sezonālitate, jo nieru transplantācijas nav saistītas ar gada laikiem. Tās ir atkarīgas no donoru skaita, kā arī atkarīgas no finansiālā nodrošinājuma no valsts budžeta. Janvārī (n=186, 7%) un jūlijā (n=202, 8%) bija mazāks receptu apgrozījums. Tas var būt skaidrojams ar to, ka gada sākumā, kā arī gada vidū var mainīties medikamentu kompensācijas kritēriji. Veicot darbu, tika secināts, ka 2013. gadā pētāmajiem medikamentiem valsts kompensētā summa nemainījās. Vislielākais receptu skaits bija vērojams septembrī (n=261, 10%) un novembrī (n=263, 10%).



3.1. att. Īpašo receptu skaits ar diagnozi Z94.0 (laika periodā no 01.01.13. līdz 31.12.13.)

Attēlā 3.2. ir attēlots grafiks, kur ir salīdzināts receptu procentuālais daudzums gada pirmajā pusē (janvāris - jūnijs) un gada otrajā pusē (jūlijs – decembris) (sk. att.3.2.). Tika secināts, ka pirmajos sešos 2013. gada mēnešos tika izrakstītas n=1254, 46% receptes, savukārt 2013. gada otrajā pusē tika izrakstītas n=1686, 54% receptes. 2013. gada otrajā pusē tika izrakstīts lielāks receptu skaits, jo ir vērojama tendence, ka gada beigās medicīnas iestādēs notiek vairāk procedūru, jo valsts ir noteikusi procedūru kvotas un līdz ar to medicīnas iestāde tās steidz realizēt, lai maksimāli izmantotu piešķirtos līdzekļus un palīdzētu lielākam skaitam pacientu.

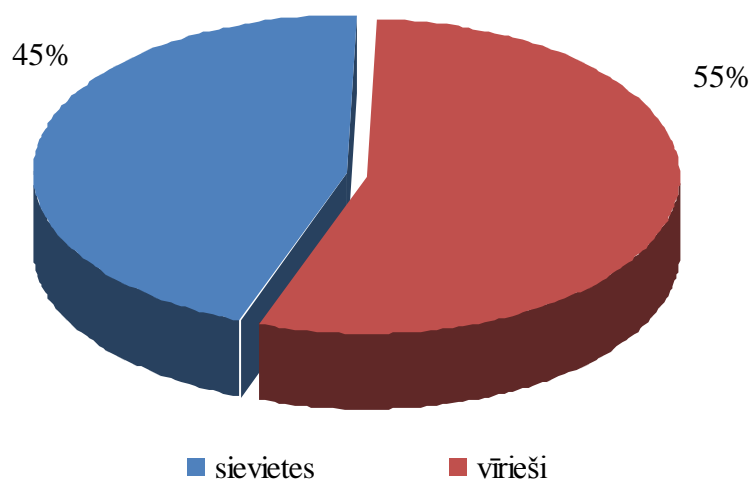


3.2. att. Procentuālais īpašo recepšu sadalījums ar diagnozi Z94.0 (laika periodā no 01.01.13. līdz 31.12.13.)

Viens no pētījuma uzdevumiem bija izanalizēt un salīdzināt pacientu vecumu un dzimumu. Autore vēlējās noskaidrot, vai ir vērojamas būtiskas atšķirības starp dzimuma grupām pacientiem pēc nieru transplantācijas (NT), kā arī uzzināt kāda vecuma pacientiem visbiežāk tiek veikta nieru transplantācija.

Recepšu datu apstrādes rezultātā tika atklāts, ka vīriešiem biežāk tiek veikta nieru transplantācija nekā sievietēm. 55% (n=125) no NT pacientiem bija vīrieši, bet 45% (n=102) bija sievietes (sk. att.3.3.).

Pēc OTNP datiem 60% pacienti pēc NT ir vīrieši, savukārt 40% ir sievietes (OTNP, tiešsaiste: 27.03.2014). Tas skaidrojams ar to, ka NT ir viena no hroniskas nieru slimības (HNS) ārstēšanas metodēm. HNS viens no nekoriģējamajiem riska faktoriem ir dzimums, savukārt koriģējamie riska faktori ir smēķēšana, aptaukošanās, pārlietu liela vārāmās sāls uzņemšana (Qaseem, 2013). Savienojot šos riska faktorus, var secināt, ka lielāka daļa gan HNS, gan NT pacientu ir vīrieši. Autores iegūtajiem datiem ir vērojama līdzīga tendence OTNP sniegtajiem datiem.

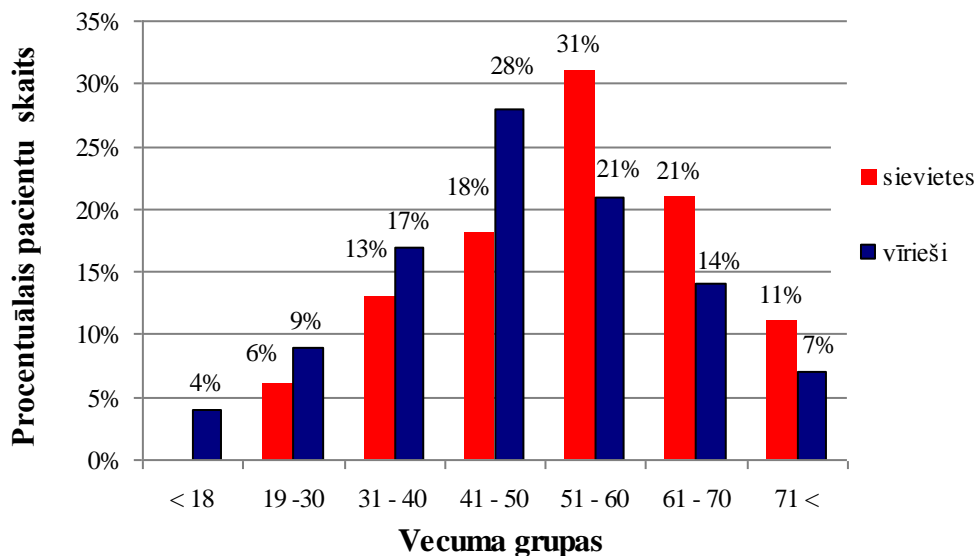


3.3.att. Procentuālais pacientu pēc NT sadalījums pēc dzimuma (laika periodā no 01.01.13. līdz 31.12.13.)

Lai uzzinātu kādās vecuma grupās pacientiem ir raksturīga NT, autore analizēja pacientu vecuma un dzimuma attiecību. Visvairāk vīriešu NT pacientu bija vecuma grupā 41 – 50 gadi (n=32, 28%), savukārt visvairāk sievietes NT pacientes bija vērojamas vecuma grupā 51 – 60 gadi (n=35, 31%) (sk. att.3.4.). Vidējais vecums sievietēm bija 47 gadi, savukārt vīriešiem 53 gadi. Vidējais vecums starp visiem NT pacientiem bija 50 gadi.

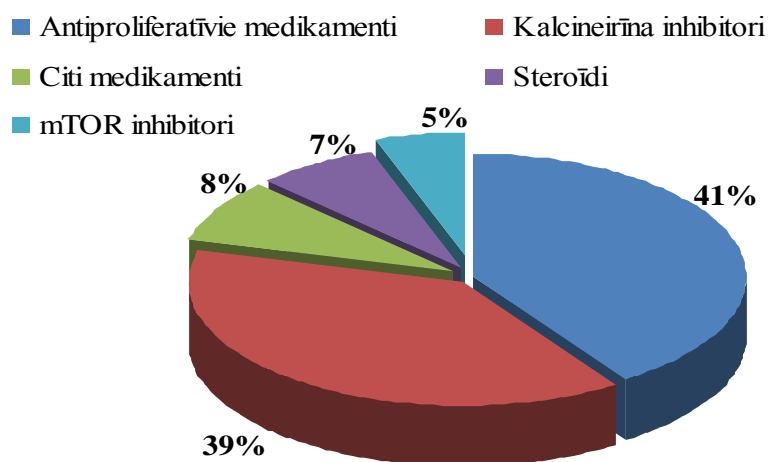
Vecuma grupā līdz 18 gadiem nav konstatēta neviena sieviete, kam būtu veikta NT. Tas varētu būt skaidrojams ar to, ka gados jaunām sievietēm reti tiek veikta NT, jo viņu nieru veselības stāvoklis visbiežāk ir labs, kā arī gados jaunas sievietes nav NT riska grupā.

Andreonia *et al.* (2007) pētījumā akcentē, ka gandrīz puse no NT pacientiem ir vecāki par 50 gadiem. Autore savā pētījumā arī secināja, ka cilvēkiem pēc 50 gadu vecuma biežāk tiek veikta NT, jo 53% (n=119) no NT pacientu, kam ārsts izrakstīja pētījumā aplūkotos medikamentus bija vecāki par 50 gadiem.



3.4.att. Procentuālais NT pacientu sadalījums vecuma un dzimuma grupās (laika periodā no 01.01.13. līdz 31.12.13.)

Par pētījuma objektiem tika izmantoti 13 medikamenti, kurus var sadalīt piecās grupās. Kopā 2013. gada laikā tika realizēti 6423 oriģināli, kuru procentuālā attiecība grupu sadalījumā bija sekojoša: visbiežāk ārsti izrakstīja antiproliferatīvos medikamentus 41% (n = 2602,8), kalcineirīna inhibitorus 39% (n = 2484,4). Mazākos daudzumos tika izrakstīti citi medikamenti 8% (n = 526), steroīdi veidoja 7% (n = 475,8), savukārt mTOR inhibitori sastādīja 5% (n = 334) no kopējā pētījumā iesaistīto medikamentu oriģinālu daudzuma (sk. att. 3.5.).



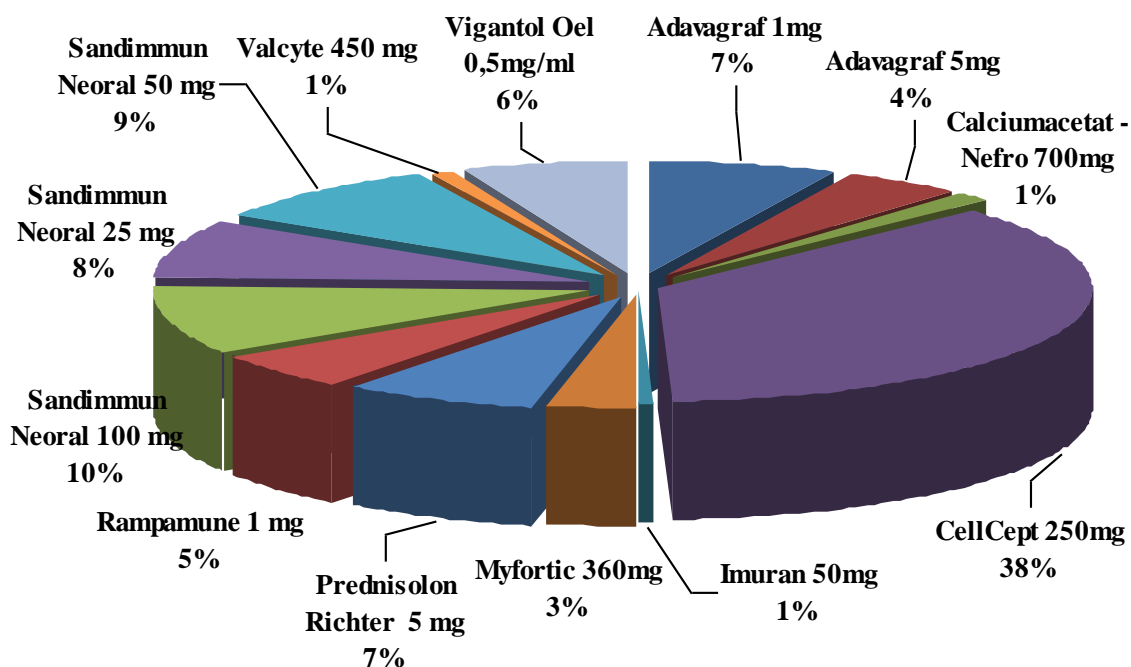
3.5. att. Pēc nieru transplantācijas veikšanas terapijā lietoto medikamentu grupu procentuālais sadalījums (laika periodā no 01.01.13. līdz 31.12.13.)

Viens no darba mērķiem bija noskaidrot, kādus medikamentus lieto pacienti pēc NT. Pētījumā iesaistītie medikamenti tika sadalīti piecās grupās (sk. att.3.5.). Viena no pētījumā analizētajām grupām bija antiproliferatīvie medikamenti. Pie šīs grupas pieskaitāmi sekojoši medikamenti, un to procentuālā aprītes attiecība ir šāda – CellCept 250mg N100 sastādīja 37% (n = 2368,3), Myfortic 360mg N120 bija 3% (n = 200,5), savukārt Imuran 50mg N100 bija 1% (n = 34) no kopējā pētījumā iesaistīto oriģinālu daudzuma.

Grupā kalcineirīna inhibitori ietilpst sekojoši medikamenti, un to procentuālā aprītes attiecība ir sekojoša - Sandimmun Neoral 100 mg N50 bija 10% (n = 644,7), Sandimmun Neoral 50 mg N50 bija 9% (n = 569,2), savukārt Sandimmun Neoral 25 mg N50 sastādīja 8% (n = 532,1) no kopējā pētījumā iesaistīto oriģinālu daudzuma.

Grupā steroidi ietilpst Prednisolon Richter 5mg N100 un procentuālā aprīte pret pārējiem pētījumā iesaistītajiem oriģināliem bija 7% (n = 475,8), savukārt grupā mTOR inhibitori – medikaments Rampamune 1mg N30, kura procentuālā aprīte pret pārējiem pētījumā iesaistītajiem oriģināliem bija 5% (n = 334).

Grupā citi medikamenti ir tādi medikamenti kā Vigantol Oel 0,5mg/ml 10ml, kas sastādīja 6% (n = 394), Calciumacetat – Nefro 700mg N100, kas veidoja 1% (n = 77) un Valcyte 450mg N60, kas sastādīja 1% (n = 55) no kopējā pētījumā analizēto oriģinālu daudzuma (sk. att. 3.6.).

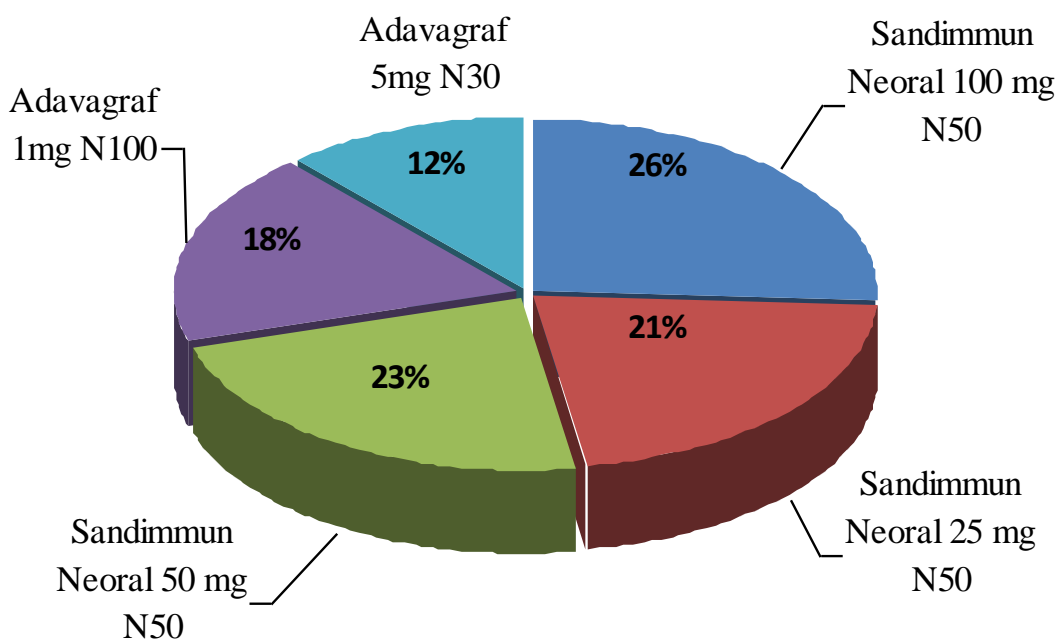


3.6. att. Pēc nieru transplantācijas terapijā lietoto medikamentu procentuālais sadalījums (laika periodā no 01.01.13. līdz 31.12.13.)

Autore vēlējās uzzināt, kuri kalcineirīna inhibitori ir populārākie ārsta izrakstītie preparāti pacientu vidū.

Rezultāti par 2013. gada kalcineirīnu inhibitoru apriti liecina, ka vispieprasītākais kalcineirīna inhibitors bija Sandimmun Neoral 100mg N50 (*Ciclosporin*) (n = 644,7; 26%), savukārt visnepopulārākais kalcineirīna inhibitors bija Advagraf 5mg N30 (*Tacrolimus*) (n=284,5; 12%) (sk. att.3.7.). Šie dati parāda to, ka ciklosporīns ir populārāks kalcineirīna inhibitors nekā takrolīms. Ciklosporīna procentuālā attiecība pret takrolīmu ir 70% (n = 1746) pret 30% (n = 738,4).

Šo novērojumu var skaidrot ar faktu, ka kombinētājā IS terapijā, ciklosporīns ir populārākais KNI. 75% pacientu pēc NT saņem imūnsupresijas terapiju pēc šādas kombinācijas – ciklosporīns + mikofenolāta mofetils + prednizolons (Hardinger *et al.*, tiešsaiste: 28.03.2014).



3.7. att. Kalcineirīna inhibitoru procentuālais sadalījums (laika periodā no 01.01.13. līdz 31.12.13.)

Attēlā 3.8 atainota Sandimmun Neoral 100mg N50, Sandimmun Neoral 50mg N50 un Sandimmun Neoral 25mg N50 aprīte pa mēnešiem 2013. gadā. (sk. att.3.8).

Sandimmun Neoral 100mg vidējais patēriņš viena mēneša laikā bija 54 oriģināli, Sandimmun Neoral 50mg vidējais patēriņš viena mēneša laikā bija 47 oriģināli, savukārt Sandimmun Neoral 25mg vidējais patēriņš viena mēneša laikā bija 44 oriģināli. Vidējie medikamentu mēneša patēriņi ļauj izdarīt secinājumu, ka šos medikamentus lieto daudz pacientu pēc NT.

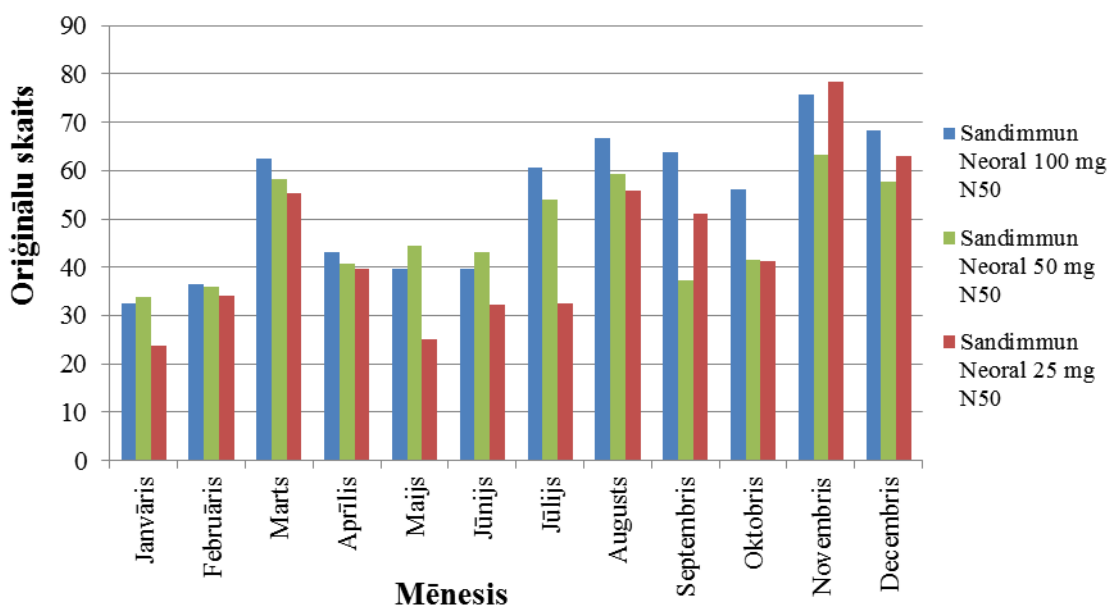
Mazāks šo medikamentu patēriņš bija vērojams gada pirmajā pusē. Tas ir skaidrojams ar to, ka šajā periodā tika izrakstīts mazāks atprečoto recepšu daudzums (n=1254), 46% no visām pētījumā apkopotajām receptēm.

Analizējot iegūtos rezultātus, var secināt, ka Sandimmun Neoral devu aprīte pa mēnešiem ir dažāda. Tas ir tāpēc, ka NT pacientiem ik pa 3 mēnešiem ir jāveic asins analīzes, lai noteiktu medikamenta līmeni asinīs. Pēc transplantācijas agrīnā periodā vēlāmā ciklosporīna koncentrācija asinīs ir 5 – 15 ng/ml. Vēlīnā pēc transplantācijas periodā vēlāmā koncentrācija ir 5 – 10 ng/ml (Purviņš, 2011). Tieši šī vēlāmā devu koncentrācija asinīs ir nozīmīgs faktors dažādajam Sandimmun Neoral devu aprītei 2013. gada laikā.

Ciklosporīna devu dažādība ļauj to pielāgot katram pacientam individuāli. Piemēram, Sandimmun Neoral ar ciklosporīna devu 25mg janvārī (n= 23,8; 4%), maijā (n=25,2; 4%), jūnijā (n=32,2; 6%) un jūlijā (n= 32,2; 6%) bija nepopulārākais starp medikamentiem, savukārt novembrī (n=78,4; 14%) bija populārākais (sk. att.3.8.).

Ciklosporīns ir vecākais un populārākais kalcineirīna inhibitors. Par spīti tā šaurajam terapeitiskajam „logam” un tādiem blakusefektiem kā nefrotoksicitāte, vēl joprojām ciklosporīns ir populārākais kalcineirīna inhibitors.

Ciklosporīna terapijas ilgums ir no 12mēnešiem līdz pat 2 gadiem un vairāk pēc NT. Tas ir atkarīgs no pacienta, jo, kopumā vērtējot IS terapiju, tā ir ļoti individuāla katram pacientam. Sandimmun Neoral lietošana ir atkarīga no konkrētās devas, piemēram, Sandimmun Neoral 100mg lieto pa vienai tabletei divas reizes dienā, savukārt Sandimmun Neoral 25mg lieto pa vienai tabletei vienreiz dienā vai arī pa vienai tabletei divas reizes dienā (skat. pielikumu nr. 4.). Autore secināja, ka šis dažāda devu un tablešu skaits noteiktai ciklosporīna devai, veido Sandimmun Neoral devu dažādo aprīti.



3.8.att. Sandimmun Neoral 100mg N50, Sandimmun Neoral 50mg N50 un Sandimmun Neoral 25mg N50 aprīte pa mēnešiem (laika periodā no 01.01.13. līdz 31.12.13.)

Attēls nr. 3.9. atspoguļo Advagraf 1mg (*Tacrolimus*, N100) un Advagraf 5mg (*Tacrolimus*, N30) aprīti (sk. att.3.9.). Medikamentu aktīvā viela ir takrolims, kas ir jaunās paaudzes kalcineirīna inhibitors.

Advagraf 1mg N100 un Advagraf 5mg N30 kopējā aprīte no visiem pētījumā aplūkotojumiem medikamentiem attiecīgi bija 7% un 4% (sk. att.3.6.). Kopēji takrolims sastāda 11% no kopējās medikamentu aprītes, ko lieto pēc NT.

Advagraf 1mg N100 patēriņš gada pirmajā pusē bija vienmērīgs, un gada otrajā pusē bija vērojama aprītes palielināšanās, savukārt Advagraf 5mg N30 patēriņš gada laikā bija visai svārstīgs, janvārī tas bija vismazākais ($n=11,7$; 4%), bet novembrī vislielākais ($n=35,3$; 13%) (sk. att.3.9.).

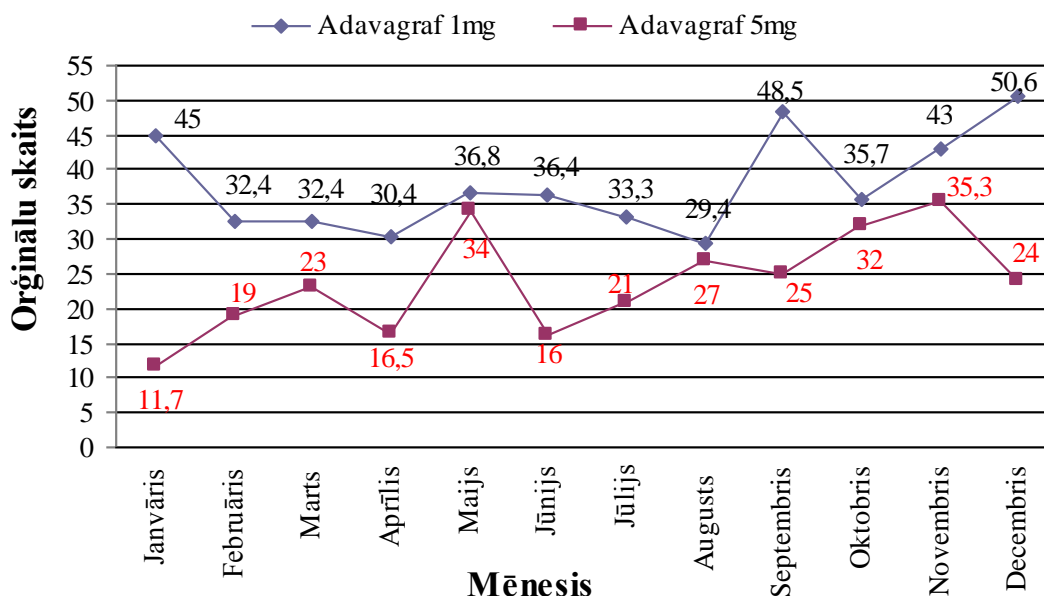
Advagraf 1mg lieto vienu tableti vienreiz dienā tukšā dūšā vai vismaz 1 stundu pirms vai 2 – 3 stundas pēc ēdienreizes. Advagraf deva jāizvēlas galvenokārt, balstoties uz klīnisku tremes novērtējumu un individuālu katra pacienta panesamību, ko izvērtē, nosakot koncentrācijas līmeni asinīs.

Jāievēro noteikts uzturs, jo, piemēram, trekna maltīte (46% tauku) var samazināt takrolima absorbcijas ātrumu (Rozentāls et al., 2008). Takrolima koncentrācija asinīs ir jāizmēra ikreiz, kad tiek nozīmēti vai atcelti citi medikamenti, kas metabolizējas caur citohroma p450 3A4 (Rozentāls et al., 2008). Lai arī ciklosporīnam un takrolimam ir vienādi

darbības mehānismi, tomēr takrolimam vēl ir nepieciešami klīniskie pētījumi, īpaši diabēta pacientu grupā (Rozentāls et al., 2008; Raeisi *et al.*, 2013).

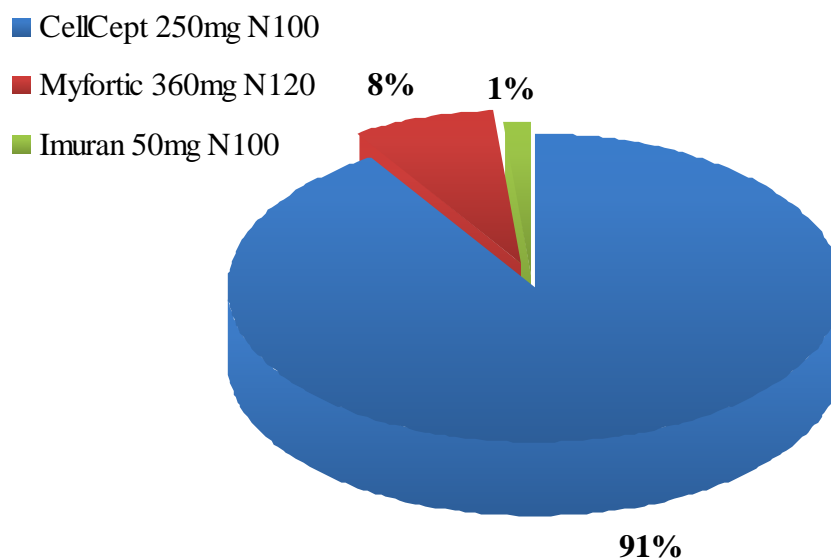
Viens no iemesliem, kāpēc takrolima aprīte ir mazāka nekā ciklosporīnam, varētu būt tāpēc, ka takrolimu biežāk izmanto gados jauniem pacientiem (<30 gadiem). Procentuālais pacientu skaits pētījumā <30 gadiem ir 10% (n=22).

Takrolims nav tik populārs KNI kā ciklosporīns, jo, veicot literatūras izpēti, autore secināja, ka terapija ar takrolimu ir sarežģītāka nekā ar ciklosporīnu. Pacientam ir jāseko līdzi savam uzturam, kā arī ārstam ir jāzina visi medikamenti, ko pacients lieto ikdienā, kā kombinētās IS terapijas sastāvdaļu. Jāzina arī medikamenti, ko pacients, iespējams, lieto konsultējoties ar kādu veselības aprūpē strādājošu personu, piemēram, farmaceitu.



3.9.att. Advagraf 1mg N100 un Advagraf 5mg N30 aprīte pa mēnešiem (laika periodā no 01.01.13. līdz 31.12.13.)

Veicot recepšu analīzi, tika secināts, ka NT pacientiem imūnsupresijas terapijas nolūkos ārsti mēdz izrakstīt trīs dažādus antiproliferatīvos medikamentus – Imuran 50mg N100 (*Azathioprinum*); CellCept 250mg N100 (*Acidum mycophenolicum*); Myfrotic 360mg N120 (*Acidum mycophenolicum*). Vispopulārākais antiproliferatīvais medikaments bija CellCept 250mg (n =2368,3; 91%). Otrs populārākais bija Myfrotic 360mg (n = 200,5; 8%), savukārt vismazākais apgrozījums bija antiproliferatīvajam medikamentam Imuran 50mg (n = 34; 1%) (sk. att. 3.10.).



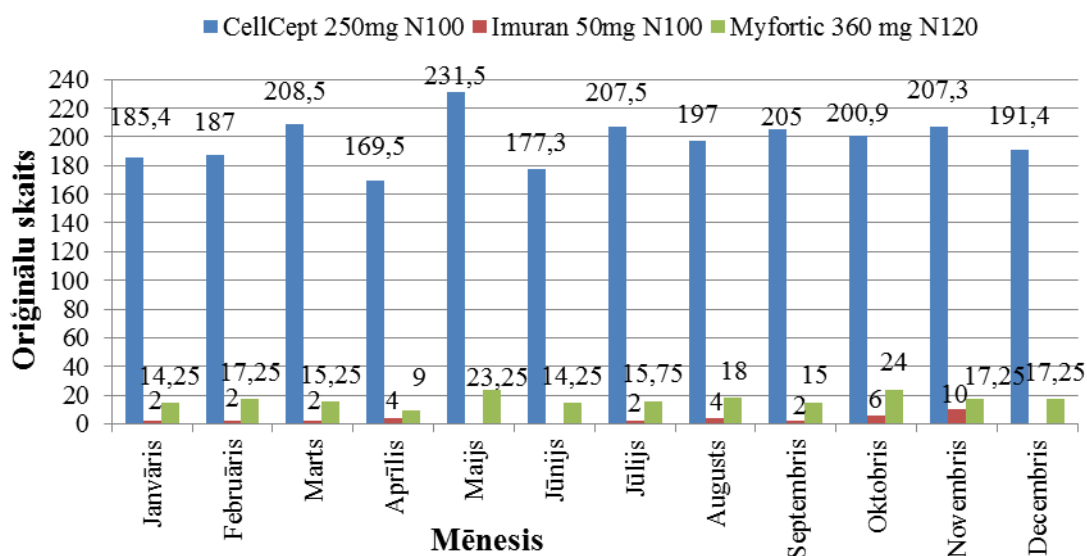
3.10.att. Antiproliferatīvo medikamentu procentuālais aprites sadalījums (laika periodā no 01.01.13. līdz 31.12.13.)

Attēlā 3.11. atspoguļotais antiproliferatīvo medikamentu - CellCept 250mg N100, Imuran 50mg N100 un Myfortic 360mg N100 - grafiks izteikti parāda, ka 2013. gadā populārākais antiproliferatīvais medikaments bija CellCept 250mg N100 (sk. att.3.11.). Tā aktīvai vielai mikofenolāta mofetilim ir labāka iedarbība kombinētajā IS terapijā nekā azatriopīnam, kas ir Imuran 50mg N100 aktīvā viela. Tas ir izskaidrojums tā izteikti lielajai apritei.

Cellcept 250mg vidējais patēriņš vienā mēnesī laikā bija 197 oriģināli, savukārt Myfortic 360mg vidējais patēriņš vienā mēnesī bija 16,7 oriģināli. Lai arī CellCept 250mg N100 un Myfortic 360mg N120 ir viena aktīvā viela – mikofenolāta mofetils, tomēr CellCept 250mg N100 lielāka aprite nekā Myfortic 360mg N120 ir skaidrojama ar to, ka C CellCept 250mg N100 ir lētāks medikaments (sk. tabulu 2.3.1.). Svārstības CellCept 250mg N100 aprītē ir skaidrojamas arī ar to, ka šo medikamentu izplata viena lieltirgotava – Recipe Plus, tāpēc, ja notiek kādas izmaiņas medikamenta piegādāšanā no ražotāja (Šveice – Hoffmann-La Roche), medikamentu nav iespējams pasūtīt no citām lieltirgotavām.

CellCept 250mg lietošana ir atkarīga no konkrētā pacienta. Pielikumā nr.4. var redzēt cik dažāda ir CellCept 250mg dozēšana. Lietošana svārstās no vienas tabletes vienreiz dienā līdz pat četrām tabletēm divreiz dienā (skat. pielikumu nr.4.). Autore uzskata, ka šis ir galvenais faktors, kas izskaidro CellCept 250mg dažādo apriti 2013. gada laikā. CellCept 250mg lieto gan pacienti agrīnā pēc transplantācijas periodā, gan vēlīnā, tāpēc šis fakts ietekmē CellCept 250mg aprites svārstības.

Kombinētajā IS terapijā populārākā kombinācija ir ciklosporīns + mikofenolāta mofetils + steroīdi. Tāpēc mikofenolāta mofetila aprīte ir lielākā nekā azatrioprīna aprīte. KDIGO izstrādātajās vadlīnijās ir teikts, ka mikofenolāta mofentilim ir jābūt pirmās izvēles antiproliferatīvajam medikamentam (Philip, 2009). Pēc iegūtajiem rezultātiem autore secina, ka ārsti rīkojas saskaņā ar šīm vadlīnijām.



3.11.att. Antiproliferatīvo medikamentu aprīte pa mēnešiem (laika periodā no 01.01.13. līdz 31.12.13.)

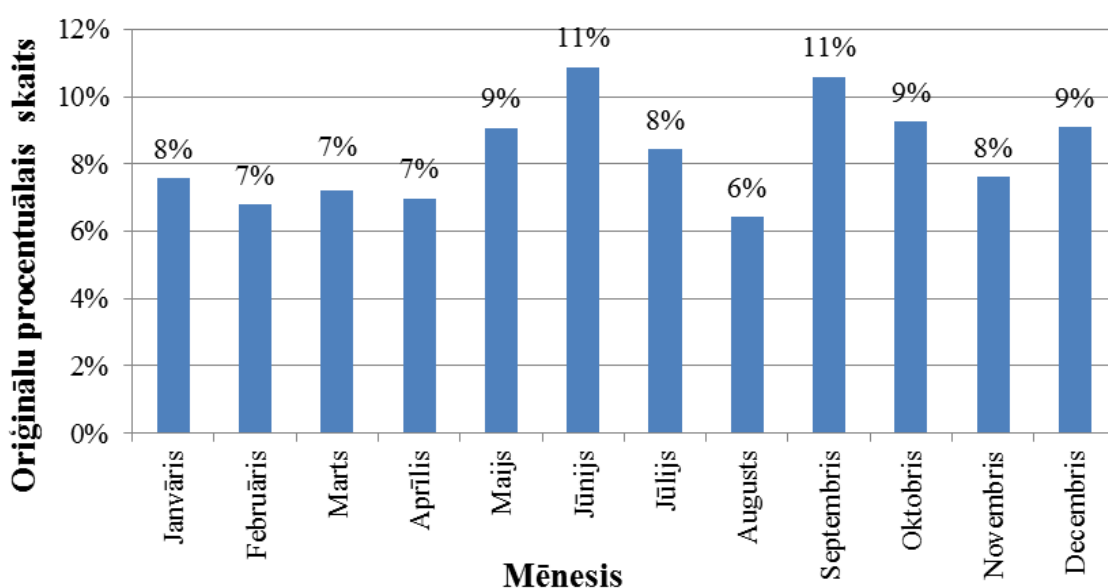
Veicot literatūras izpēti, tika secināts, ka kombinētās IS terapijas neatņemama sastāvdaļa ir steroīdi, visbiežāk izmanto prednizolonu. Prednisolon Richter 5mg N100 kopējā aprīte no pētījumā aplūkotajiem medikamentiem ir 7% (n = 475,8) (sk. att. 3.6.). Tas liecina, ka prednizolons ir viens no visbiežāk lietotajiem medikamentiem pacientiem pēc NT.

2013. gadā Prednisolon Richter 5mg N100 (*Prednisolon*) vidējais patēriņš vienā mēnesī bija 40 oriģināli. Tas ļauj secināt, ka daudzi pacienti pēc NT lieto šo medikamentu. Prednizolons ir kombinētās IS terapijas neatņemams komponents. Tā iedarbība ar ciklosporīnu un mikofenolāta mofetilu, ir galvenā terapijas kombinācija pacientiem pēc NT.

Aprītes grafikā 3.12. atspoguļojas Prednisolon Richter 5mg N100 aprītes pieaugums ik pa trim mēnešiem (sk. att. 3.12.), jo pacientam ir jāveic asins analīzes, pēc kurām nosaka medikamenta līmeni asinīs. Ja ārsts uzskata, tad pēc rezultātu iegūšanas tiek mainīta prednizolona dienas deva. Tas ir viens no skaidrojumiem prednizolona aprītes izmaiņām gada laikā. Pieaugums vērojams martā (n = 34,3; 7%), jūnijā (n = 51,8; 11%), septembrī (n = 50,4; 11%), decembrī (n = 43,3; 9%).

Pirmās trīs dienas pēc transplantācijas prednizolona deva ir 1mg/kg. Nedēļu pēc transplantācijas deva tiek samazināta līdz 20mg/dienā. Dienas deva pēc tam tiek samazināta par 5mg katru nedēļu – 15mg/dienā, 10mg/dienā, 5mg/dienā. Devu 5mg/dienā lieto vienu līdz pat 4 mēnešiem pēc NT (Hardinger *et al.*, tiešsaiste: 28.03.2014).

Autore secina, ka šīs devu atšķirības konkrētajam pacientam konkrētajā pēc transplantācijas periodā, veido Prednisolon Richter 5mg N100 dažādo apriti pa mēnešiem. Tā kā autore, veicot pētījumu, neveidoja konkrēta pacienta konkrētu IS terapijas uzskaiti, pievēršot uzmanību laikam pēc NT, var secināt, ka šis ir faktors, kāpēc darbā ir manāmas šādas aprites svārstības.



3.12. att. Prednisolon Richter 5mg N100 procentuālā aprite pa mēnešiem (laika periodā no 01.01.13. līdz 31.12.13.)

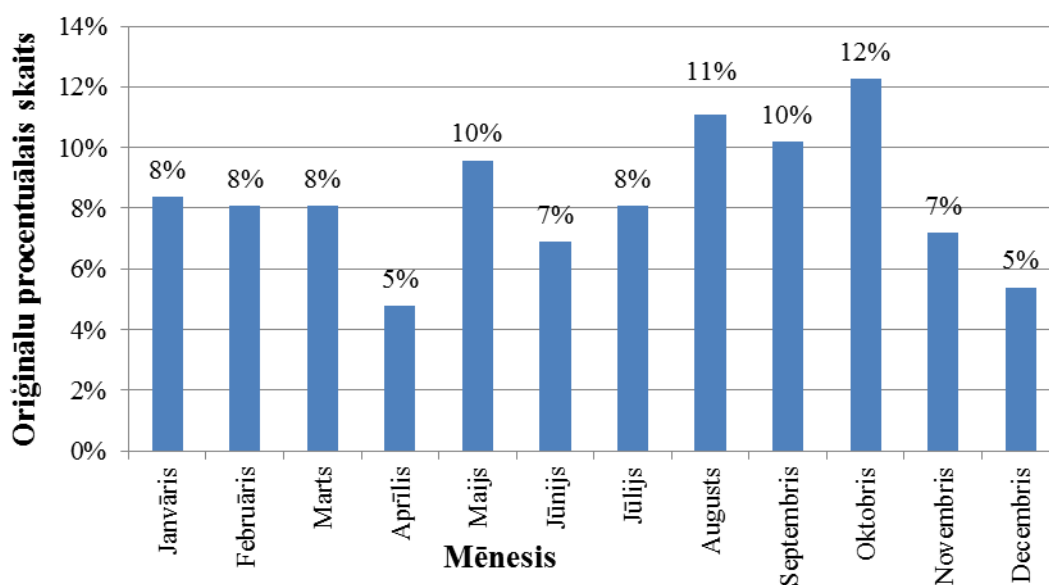
Veicot literatūras apskatu, autore secināja, ka viens no kombinētās IS terapijas principiem ir KNI + mTOR inhibitori + steroīdi. Analizējot recepšu datus, tika secināts, ka NT pacientiem ārsti pārsvarā izraksta mTOR inhibitoru Rampamune 1mg N30 (*Sirolimus*).

Rampamune 1mg aprite 2013. gadā ir mainīga (sk. att.3.13.). Rampamune 1mg N30 kopējā aprite no pētījumā apkopotajiem medikamentu oriģināliem sastāda 5% (n = 334) (sk. att. 3.6.). Vidējais Rampamune 1mg patēriņš vienā mēnesī bija 27 oriģināli. Vismazākā Rampamune 1mg aprite bija vērojama aprīlī (n = 16; 5%) un decembrī (n = 17; 5%), savukārt vislielākā aprite bija vērojama augustā (n = 37; 11%) un oktobrī (n = 41; 12%). Svārstības Rampamune 1mg aprītē ir raksturojamas ar to, ka ne visi pacienti pēc NT lieto šo

medikamentu, kā arī ārsts, iespējams, veic esošās kombinētās IS terapijas izmaiņas – nozīmē citus medikamentus, vadās pēc dažādām kombinācijām (ciklosporīns + sirolimus + steroīdi; tacrolimus + sirolimus + steroīdi).

Rampamune 1mg N30 lieto pa vienai tabletei vienreiz dienā (sk. pielikumu nr.4.).

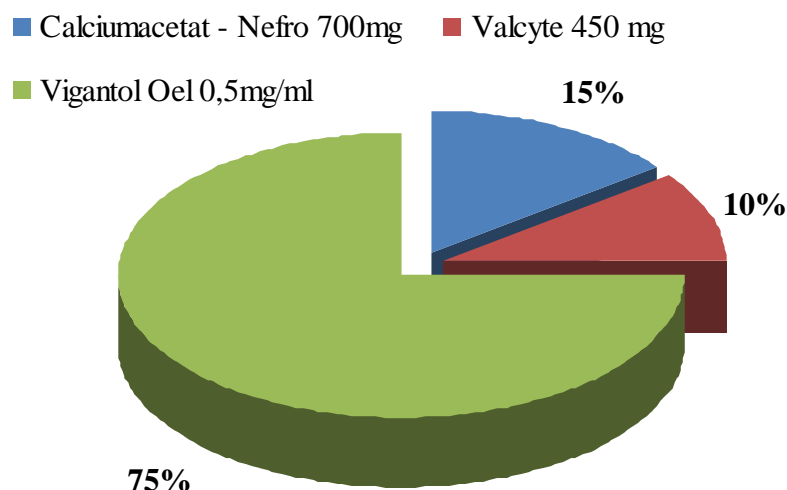
Saistībā ar medikamenta lietošanas īpatnībām, autore novēroja, ka Rampamune 1mg zāļu aprakstā ir minēts, ka sirolimus devas pieaugumam pakāpeniski jāatbilst ciklosporīna devas samazinājumam (Rampamune zāļu apraksts, tiešsaiste: 03.05.2014.). Tā, kā autore nepētīja konkrētu pacientu konkrēto IS terapijas izmaiņu, tad nevar veidot atbilstošu secinājumu, bet šī īpatnība ir nozīmīga, lai veiktu pētījumu iesaistot ciklosporīna devas atkarību no sirolimus devas.



3.13. att. mTOR inhibitora Rampamune 1mg N30 procentuālā aprīte pa mēnešiem (laika periodā no 01.01.13. līdz 31.12.13.)

Pacientiem pēc NT ārsts izraksta medikamentus, kas nav IS terapijas sastāvdaļa. Šādi medikamenti ir Calciumacetat – Nefro 700mg N100 (*Calcium acetate*); Valcyte 450mg N60 (*Valganciclovirum*); Viganol Oel 0,5mg/ml 10ml (*Cholecalciferol*). Šie medikamenti sastāda 8% (n = 526) no pētījumā aplūkoto medikamentu kopējā procentuālā sadalījumā (sk. att. 3.5.).

Vigantol Oel 0,5mg/ml 10ml sastāda 75% (n = 394) no papildus lietotajiem medikamentiem, Calciumacetat – Nefro 700mg N100 veido 15% (n = 77), savukārt Valcyte 450mg N60 sastāda 10% (n = 55) no 2013. gadā lietotajiem papildus medikamentiem, kas ir nepieciešami pacientiem pēc NT (sk. att. 3.14.).



3.14. att. Citu medikamentu procentuālā aprites attiecība (laika periodā no 01.01.13. līdz 31.12.13.)

Calciumacetat – Nefro 700mg N100 kopējā aprite 2013. gadā no pētījumā analizētajiem medikamentiem bija 1% (n =77). Vidējais patēriņš vienā mēnesī bija 6,42 oriģināli. Tas liek secināt to, ka šo medikamentu pacientiem pēc nieru transplantācijas izraksta reti. Calciumacetat – Nefro 700mg N100 aprite pa mēnešiem 2013. gadā bija dažāda – viszemākā tā bija martā (n=4; 5%), augustā (n=4; 5%), oktobrī (n=4; 5%) un novembrī (n=1; 1%), savukārt visaugstākā tā bija septembrī un decembrī (n=11; 14%). Šī medikamenta dažāda aprites sadalījums pa mēnešiem ir skaidrojams ar to, ka aptieku apmeklē dažādi pacienti pēc NT. Autore secina, ka Calciumacetat – Nefro 700mg N100 lieto mazs pacientu skaits, jo nelielam skaitam pacientu pēc NT ir nepieciešams pazemināt fosfāta līmeni asinīs.

Trīs mēnešus pēc transplantācijas 1% - 26% pacientiem ir vērojama hipofosfatēmija, un gadu pēc NT <5% ir vērojama hipofosfatēmija (KDIGO, 2012). Trombetti *et al.* (2011) veiktajā pētījumā tika mērīts fosfāta līmenis serumā, 69 pacientiem pēc NT. Tika secināts, ka 62% (n = 43) ir vērojama hipofosfatēmija. Tas liek domāt, ka pacientiem, kas veic NT kā vienu no nieru aizvietošanas metodēm (NAT), fosfāta līmenis organismā ir pazemināts. Līdz ar to autore secina, ka reti kuram NT pacientam ir nepieciešams samazināt fosfāta līmeni asinīs. Tāpēc Calciumacetat – Nefro 700mg N100 aprite ir tik neliela. Hiperfosfatēmija ir vērojama HNS pacientiem, kas veic hemodialīzi. Šo pacientu iegādātie Calciumacetat – Nefro 700mg N100 netika iekļauti pētījumā.

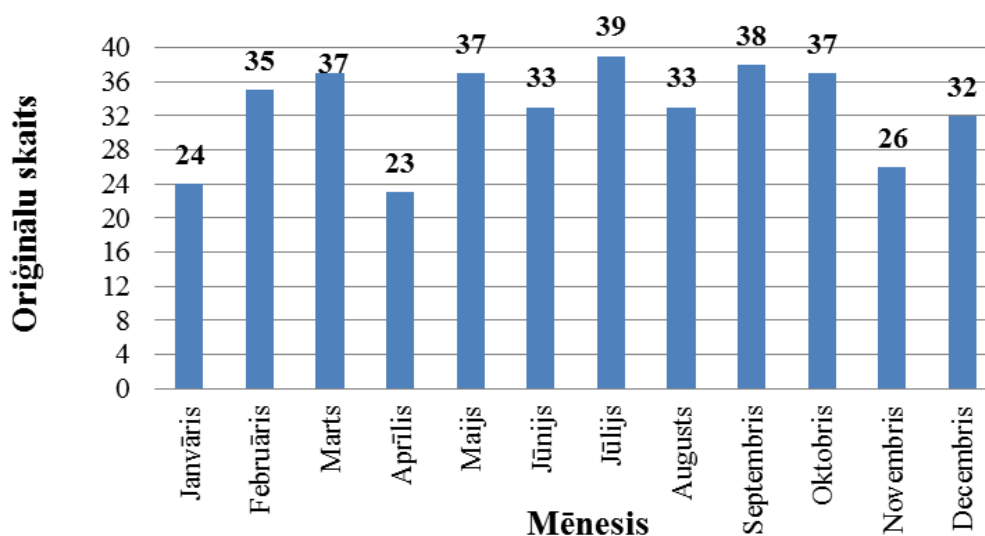
Valcyte 450mg N60 (*Valganciclovirum*) kopējā aprīte 2013. gadā bija 55 oriģināli, kas sastādīja 1% no kopējā pētījumā aplūkoto medikamentu oriģinālu daudzuma (sk. att.3.6.). Vidējais medikamenta patēriņš vienā mēnesī bija 4,6 oriģināli. Valcyte 450mg N60 aprīte pa mēnešiem bija nevienlīdzīga. Valcyte 450mg aprīte vismazākā bija februārī (n = 1; 2%) un augustā (n =1; 2%), savukārt vislielākā tā bija vērojama jūnijā, jūlijā un septembrī (n=8; 15%). Tas ir skaidrojams ar to, ka Valcyte 450mg, lieto pacienti agrīnā pēc transplantācijas periodā, un līdz ar to var secināt, ka 2013. gadā bija neliels daudzums pacientu pēc NT, kuriem būtu nepieciešama terapija ar Valcyte 450mg.

Valcyte 450mg lieto vienu tableti divreiz dienā, terapiju uzsākot 10 dienu laikā pēc transplantācijas un turpinot līdz 100 dienām pēc transplantācijas.

Citomegalovīruss (CMV) pieskaitāms pie tās pašas vīrusu grupas, pie kuras pieder herpes (*herpes simplex*) un Epšteina – Barras vīruss. USRDS uzrāda, ka mirušo donoru skaits, kuri ir CMV pozitīvi, ir ap 17000. CDC dati uzrāda, ka ASV uz katriem 100 cilvēkiem, 50-70 ir inficēti ar CMV (CDC, tiešsaiste: 12.04.2014; USRDS, tiešsaiste: 17.04.2014). Tas liek domāt, ka liels CMV pozitīvo donoru skaits ir cieši saistīts ar CMV sastopamību kopējā populācijā. CMV pozitīviem pacientiem tiek novērots augstāka transplantāta atgrūšana, vispārējās ārstēšanas izmaksas ir palielinātas, kā arī palielinās mirstības risks.

Ņemot vērā, ka Latvijā 2013. gadā tika veiktas 78 nieru transplantācijas (LTC, tiešsaiste: 27.03.2014), un Valcyte 450mg aprīte ir neliela, autore uzskata, ka Latvijā 2013. gadā nieru transplantācija no pozitīviem CMV donoriem tika veikta reti. Tomēr, lai noskaidrotu vai tā ir tiesa, ir nepieciešams iegūt vairāk informācijas no Latvijas Transplantācijas centra, kā arī veikt Valcyte 450mg aprītes uzskaiti arī citās aptiekās, kur regulāri iegriežas NT pacienti pēc viņiem izrakstītajiem medikamentiem.

Vigantol Oel 0,5mg/ml 10ml sastādīja 6% (n = 394) no kopējā pētījumā aplūkoto medikamentu procentuālā daudzuma (sk. att. 3.6.). Vigantol Oel 0,5mg/ml vidējais patēriņš vienā mēnesī bija 33 oriģināli. Aplūkojot 3. 15. attēlu, var secināt, ka daudziem pacientiem pēc NT ārsts izraksta Vigantol Oel 0,5mg/ml. 2013. gada pirmajā pusē Vigantol Oel 0,5mg/ml sastāda 48% (n = 189), savukārt gada otrajā pusē 52% (n = 205). Vigantol Oel 0,5mg/ml lielākā aprīte bija vērojama jūlijā (n = 39; 10%), septembrī (n = 38; 10%) (sk. att. 3.15.).



3.15. att. Vigantol Oel 0,5mg/ml 10ml aprite pa mēnešiem (laika periodā no 01.01.13. līdz 31.12.13.)

D3 vitamīna līmenis ir galvenais kaulu būvmateriāls, to nozīme ir normāla kaulaudu sastāva nodrošināšana. D vitamīns regulē kalcija un fosfora maiņu, nodrošinot visa uzņemtā kalcija 80–90% uzsūkšanos. Tikai D vitamīna klātbūtnē notiek pastiprināta kalcija absorbcija tievajā zarnā. D vitamīna trūkums ir vērojams visā populācijā (Levi et al., 2009). Aggarwal *et al.* (2012) pētījums pierādīja, ka pēc NT ir vērojams D vitamīna trūkums. Pētījumā piedalījās 51 pacients, 8% pēc NT D vitamīns bija pietiekams, 33% nepietiekams, 51% nedaudz nepietiekams, 8% stipri nepietiekams.

Vigantol Oel 0,5mg/ml ir nepieciešams gandrīz visiem pacientiem pēc NT, jo kā var secināt no citiem pētījumiem, tad D vitamīna trūkums vai tā nepietiekamība ir vērojama vairāk nekā pusei pacientu pēc NT.

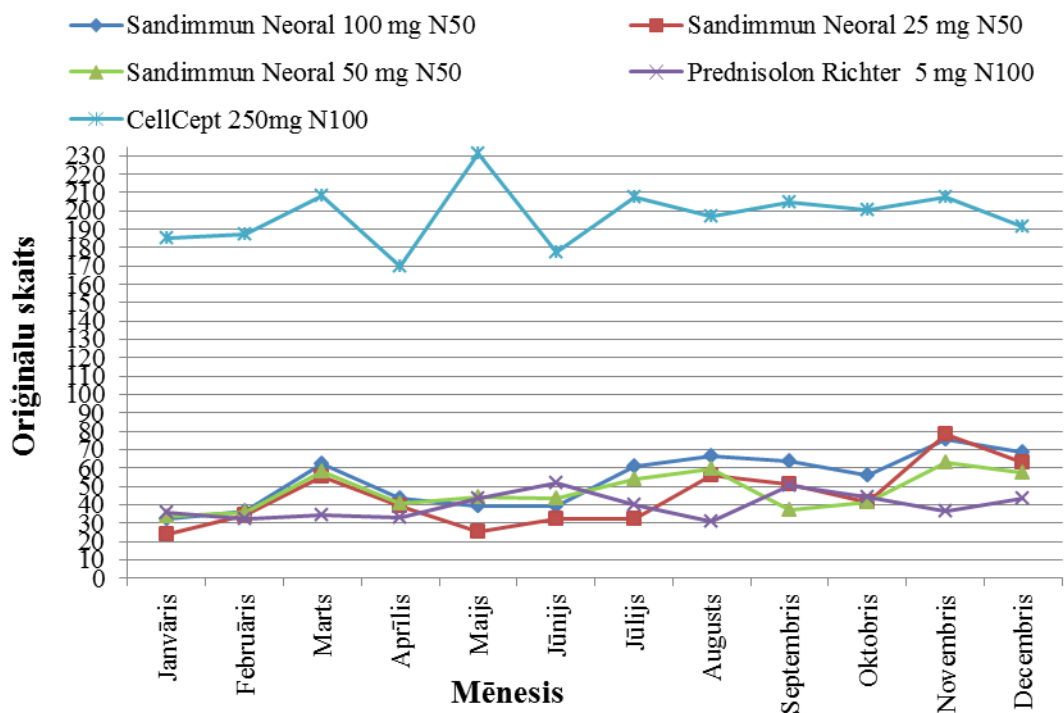
Autore secināja, ka kopš 2013. gada Vigantol Oel 0,5mg/ml 10ml ir recepšu medikaments, savukārt 2012. gadā tas bija bezrecepšu medikaments. 2012. gada zāļu patēriņa statistikas dati liecina, ka Vigantol Oel 0,5mg/ml 10ml ieņem 15.vietu pārdoātāko bezrecepšu zāļu pēc starptautiskā nosaukuma topā (www.zva.gov.lv, tiešsaiste: 04.05.2014.). Šie dati liecina, ka ne tikai pacientiem pēc NT ir nepieciešams D vitamīns, bet arī citiem pacientiem ar citām diagnozēm. Daudzi cilvēki interesējas par iespējām papildus uzņemt D vitamīnu, jo autore savā darba pieredzē ir novērojusi, ka daudzi cilvēki interesējas par medikamentiem, kuru sastāvā būtu D vitamīns.

Veicot literatūras apskatu, autore secināja, ka pacientiem pēc NT tiek nozīmēta kombinētā IS terapija, jo tādējādi var ietekmēt vairākas imūnās atbildes fāzes un mazināt IS medikamenta toksicitāti un blaknes. IS terapijas praksē kombinē steroīdus ar KNI un antiproliferatīvajiem medikamentiem. Pēc šāda mehānisma kombinētajā IS terapijā populārākā kombinācija ir ciklosporīns + mikofenolāta mofetils + steroīdi.

Sandimmun Neoral 100mg N50, 25mg N50, 50mg N50 aktīvā viela ir ciklosporīns, kura procentuālā aprīte pret pārējiem pētījumā iesaistītajiem oriģināliem sastāda 27% (n = 1746), CellCept 250 mg N100, kura aktīvā viela ir mikofenolāta mofetils, procentuālā aprīte pret pārējiem pētījumā iesaistītajiem oriģināliem sastāda 37% (n=2368,3), savukārt Prednisolon Richter 5mg N100 kopējā aprīte no pētījumā aplūkotajiem medikamentu oriģināliem veido 7% (n = 475,8) (sk. att. 3.6.). Šie dati ļauj secināt, ka šīs kombinācijas medikamentus lieto liels skaits pacientu pēc NT, jo kopējais šo medikamentu procentuālais daudzums sastāda 71% (n = 4590,1) no visa pētījuma medikamentu oriģinālu skaita.

CellCept 250mg N100 lielā aprīte ir skaidrojama ar tā lietošanas veidu. Lietošana svārstās no vienas tabletes vienreiz dienā līdz pat četrām tabletēm divreiz dienā (skat. pielikumu nr.4.). Līdz ar to ir nepieciešams lielāks daudzums CellCept 250mg oriģinālu, lai nodrošinātu nepieciešamo terapijas efektivitāti. Savukārt Sandimmun Neoral 100mg N50, 25mg N50, 50mg N50 un Prednisolon Richter 5mg N100 lietošana ir līdzīga (skat. pielikumu nr.4.), tāpēc var vērot oriģinālu aprītes daudzumu līdzības (sk. att.3.16.).

LTC 2007. gadā kombinācija ciklosporīns + mikofenolāta mofetils + prednizolons tika lietota 52% (n = 222) pacientiem pēc NT (Rozentāls et al., 2008). Autore secina, ka arī 2013. gadā visbiežāk lietotā kombinētā IS terapija bija ciklosporīns + mikofenolāta mofetils + prednizolons. Taču, lai iegūtu precīzu informāciju par IS kombināciju variācijām, kuras ārsti nozīmē pacientiem pēc NT, ir nepieciešams sekot konkrētiem pacientiem, kā arī iegūt datus no Latvijas Transplantācijas centra.



3.16. att. Kombinētās IS terapijas kombinācijas ciklosporīns + mikofenolāta mofetils + prednizolons aprīte pa mēnešiem (laika periodā no 01.01.13. līdz 31.12.13.)

Veicot darba rezultātu apkopojumu, autore secina, ka plašākai sistēmiskai izpētei par medikamentiem, kurus lieto pacienti pēc NT, ir nepieciešami dati gan no Latvijas Transplantācijas centra, gan arī citām aptiekām, piemēram, Mēness aptiekas Mazā Nometņu ielā 32, tāpēc, ka šajā aptiekā arī regulāri tiek iegādāti medikamenti, kas ir nepieciešami pacientiem pēc NT. Šie dati ļautu salīdzināt gan IS kombinācijas kādas tiek nozīmētas pacientiem pēc NT, gan ļautu izpētīt devu dažādību pacientiem agrīnā un vēlīnā pēc transplantācijas periodā.

SECINĀJUMI

1. Pacientiem pēc NT, izraksta 13 dažādus medikamentus, kurus var iedalīt piecās grupās – antiproliferatīvie medikamenti, kalcineirīna inhibitori, steroīdi, mTOR inhibitori un citi papildus medikamenti.
2. Visvairāk vīriešu NT pacientu bija vecuma grupā 41 – 50 gadi (n=32; 28%), savukārt visvairāk sievietes NT pacientes bija vecuma grupā 51 – 60 gadi (n=35; 31%).
3. Tika secināts, ka populārākā kombinētās IS terapija ir ciklosporīns + mikofenolāta mofetils + prednizolons.
4. 2013. gada kalcineirīnu inhibitoru aprite liecina, ka vispieprasītākais kalcineirīna inhibitors bija Sandimmun Neoral 100mg N50 (*Ciclosporin*) (n = 644,7; 26%).
5. Vispopulārākais antiproliferatīvais medikaments 2013. gadā bija CellCept 250mg (n =2368,3; 91%).
6. Lielākā problēma pacientiem pēc NT ir medikamentu savstarpējā mijiedarbība, kas rada blakusparādības un palielina medikamenta toksicitāti.
7. Plašākai sistēmiskai izpētei par medikamentiem, kurus lieto pacienti pēc NT, ir nepieciešami dati gan no Latvijas Transplantācijas centra, gan arī citām aptiekām.

PATEICĪBAS

Izsaku pateicību sava bakalaura darba vadītājai Janai Namniecei par sniegtajiem padomiem un palīdzību bakalaura darba tapšanas laikā.

Izsaku pateicību Paula Stradiņa aptiekas vadītājai Artai Vīķei un kolektīvam par atļauju izmantot pētījumam nepieciešamos datus.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA UN AVOTI

Grāmatas

1. **Ādamsons, I., Beķeris, G., et al.** Klīniskā medicīna. Pirmā grāmata. Rīga: SIA Medicīnas apgāds, 2010. 942.lpp.
2. **Rožentāls, R., Folkmane, I.** Nieru transplantācija. Rīga Nacionālais apgāds, 2008. 242.lpp.
3. **Rožentāls, R., Spudass, A., Bicāns, J.** Hemodialīze un nieru transplantācija Latvijā. Rīga : Latvijas Nieru fonds, 2000. 247 lpp.
4. **Purviņš, I.** Praktiskā farmakoloģija . Rīga : Zāļu infocentrs, 2011. 896 lpp.

Elektroniskie informācijas avoti

5. CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Cytomegalovirus (CMV). [tiešsaiste] - [aplūkots: 12.04.2014].Pieejams: <http://www.cdc.gov/cmV/overview.html>
6. GHR, Genetic home reference. HLA gene family. 2009. [tiešsaiste] - [aplūkots: 28.03.2014]. Pieejams: <http://ghr.nlm.nih.gov/geneFamily/hla>
7. **Hardinger, K., Brennan, D.** Maintenance immunosuppressive therapy in renal transplantation in adults. *UpToDate*, 2014. [tiešsaiste] - [aplūkots: 28.03.2014]. Pieejams: <http://www.uptodate.com/contents/maintenance-immunosuppressive-therapy-in-renal-transplantation-in-adults>
8. Likums par miruša cilvēka ķermeņa aizsardzību un cilvēka audu un orgānu izmantošanu medicīnā. Latvijas Republikas likums, 01.01.1993, Rīga : Augstākā Padome.[tiešsaiste] - [aplūkots: 24.03.2014]. Pieejams: <http://likumi.lv/doc.php?id=62843>
9. LTC, Latvijas transplantācijas centrs. Statistika par nieru transplantācijām. [tiešsaiste] - [aplūkots: 27.03.2014]. Pieejams: <http://transplantacija.lv/lv/informacija-arstiem/publikacijas-95/statistika.html>
10. **Margreiter, R.** History Of Renal Transplant. [tiešsaiste] - [aplūkots: 28.03.2014]. Pieejams <http://www.renalmed.co.uk/history-of/renal-transplant>
11. NVD, Nacionālais Veselības dienests. Nieres transplantācijas medicīniskā tehnoloģija. [tiešsaiste] - [aplūkots: 28.03.2014]. Pieejams: <http://www.vmnvd.gov.lv/lv/datu-bazes/rstniecib-izmantojamo-medicnisko-tehnoloiju-datu-bze/27-transplantologijas-mediciniskie-pakalpojumi/nieres-transplantacijas-mediciniska-tehnologija>

12. OPTN, Organ Procurement and Transplantation Network, U.S. Transplants Performed : January 1, 1988 - November 30, 2013. [tiešsaiste] - [atsauce 27.03.2014]. Pieejams: <http://optn.transplant.hrsa.gov/latestData/rptData.asp>
13. Rampamune zāļu apraksts. [tiešsaiste] – [aplūkots: 03.05.2014]. Pieejams: http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/EPAR-Product_Information/human/000273/WC500046437.pdf
14. Transplants in the U.S. by Recipient Gender. U.S. Transplants Performed : January 1, 1988 - February 28, 2014. [tiešsaiste] - [atsauce 27.03.2014]. Pieejams : <http://optn.transplant.hrsa.gov/latestData/rptData.asp>
15. U.S. Renal Data System, Cardiovascular disease in patients with CKD. [tiešsaiste] - [atsauce 24.03.2014]. Pieejams: http://www.usrds.org/2012/view/v1_04.aspx
16. Uroģenitālās sistēmas slimības. SPKC, Slimību profilakses un kontroles centrs. [tiešsaiste] - [atsauce 24.03.2014]. Pieejams: <http://www.spkc.gov.lv/ssk/index6c69.html?p=24%2C14>
17. USRDS, 2012 USRDS Annual Data Report. [tiešsaiste] - [aplūkots: 17.04.2014]. Pieejams: http://www.usrds.org/2013/pdf/v2_ch7_13.pdf
18. Zāļu patēriņa statistika 2012. Pārdotākās bezrecepšu zāles pēc starptautiskā nosaukuma, 57.lpp. [tiešsaiste] - [aplūkots: 04.05.2014]. Pieejams: http://www.zva.gov.lv/doc_upl/Zalu_paterina_statistika_2012-20130604.pdf

Žurnāli

19. **Aggarwal, M., Sahoo, S.** Prevalence of vitamin D deficiency in post renal transplant patients. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2012; 16(2), 274-276.
20. **Alscher, D.** Principles of peritoneal dialysis. *EDTNA – ERCA Journal*, 2005; 31(3), 124-129.
21. **Andreonia, K., Braymanb, K., et al.** Kidney and Pancreas Transplantation in the United States, 1996–2005. *American Journal of Transplantation*, 2007; 7 (2): 1359–1375.
22. **Arnold, M., Pei, R., Spriewald, B.** Anti-HLA class II antibodies in kidney retransplant patients. *Tissue Antigens*, 2005; 65(4):370-8.
23. **Bargman, J.** New technologies in peritoneal dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2007; 2(3):576-80.
24. **Bergmann, T.K, Barraclough, K., et al.** Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of prednisolone and prednisone in solid organ transplantation. *Clinical Pharmacokinetics*. 2012; 51(11):711-41.

25. **Chmielewski, C.** Renal Anatomy and Overview of Nephron Function Continuing Education. *Nephrology Nursing Journal*, 2003; 30(2): 185.
26. **Cukuranovic, J., Ugrenovic, S., Jovanovic, I., et al.** Viral Infection in Renal Transplant Recipients. *The Scientific World Journal*, 2012; 820621.
27. **Davis, C.L.** Evaluation of the living kidney donor: current perspectives. *American Journal of Kidney Diseases*, 2004; 43(3):508-30.
28. **Drueke, T., Massy, Z.** Phosphate Binders in CKD: Bad News or Good News? *Journal of the American Society of Nephrology*, 2012; 23(8), 1277-1280.
29. **Englesbe, M. J., Dimick, J. B., et al.** Case Mix, Quality and High-Cost Kidney Transplant Patients. *American Journal of Transplantation*, 2009; 9(5): 1108–1114.
30. **Eskridge, M.S.** Hypertension and chronic kidney disease: The role of lifestyle modification and medication management. *Nephrology Nursing Journal*, 2010; 37(1), 55 – 60.
31. **Fiorertto, P., Mauer, M.** Histopathology of diabetic nephropathy. *Nephrology Nursing Journal*, 2007; 27(2): 195 – 207.
32. **Fleming, G.** Renal replacement therapy review. Past, present and future. *Organogenesis*, 2011; 7(1): 2–12.
33. **Fogo, A.** Mechanisms of progression of chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology*, 2007; 22(12): 2011–2022
34. **Gabdrakhmanova, N., Juergensen, J., et al.** Treatment of cytomegalovirus disease with valganciclovir in renal transplant recipients: a single center experience. *Transplantation*, 2004; 78 (2), 283–285.
35. **Gatault, P.** Conversion to mTOR-inhibitor-based immunosuppression: which patients and when? *Transplantation Research*, 2013; 2(1): S3.
36. **Ghafari, A., Makhdoomi, K., et al.** Low-dose versus high-dose cyclosporine induction protocols in renal transplantation. *Transplantation Proceedings*, 2007; 39(4): 1219-22.
37. **Gowda, S., Desai, P.B., Kulkarni, S.S., et al.** Markers of renal function tests. *North American Journal of Medical Sciences*, 2010; 2(4): 170–173.
38. **Han, K., Venkateswaran, C., Venkataramanan, R.** Population Pharmacokinetics of Cyclosporine in Transplant Recipients. *The AAPS Journal* , 2013; 5(4): 901-912.
39. **Herzog, C.A., Mangrum, J.M., Passman R.** Sudden cardiac death and dialysis patients. *Seminars in Dialysis*, 2008; 21: 300–307.
40. **Himmelfarb, J.** Hemodialysis Complications. *American Journal of Kidney Diseases*, 2005; 45(6): 1122-1131.

41. **Hossain, A., Sarker, S., et al.** Formulation and Evaluation of Calcium Acetate Tablet. *Global Journal of Pharmacology*, 2013; 7 (2): 212-215.
42. **Jha,V., Garcia-Garcia,G., et al.** Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*, 2013; 260-72.
43. **Jimenez, A.S, Marcén, R., Villacorta, J., et al.** Cholecalciferol supplements improve vitamin D deficiency in renal transplant recipients. *Transplantation Proceedings*, 2010; 42(8): 2921-3.
44. **Kandula, P., Fridell, J., et al.** Impact of tacrolimus-sirolimus maintenance immunosuppression on proteinuria and kidney function in pancreas transplant alone recipients. *Transplantation*, 2012; 94(9): 940-6.
45. **Kapturczak, M., Meier-Kriesche, H., Kaplan, B.** Pharmacology of calcineurin antagonists. *Transplantation Proceedings*, 2004; 36(2): 25S-32S.
46. **KDIGO**, 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney international*, 2013; 3(1).
47. **Lee, R., Gabardi, S.** Current trends in immunosuppressive therapies for renal transplant recipients. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2012; 69(22): 1961-75.
48. **Levey, A.S., Stevens, L.A., Schmid, et al.** A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of Internal Medicine*, 2009;150(9):604-12.
49. **Levi, R., Silver, J.** Vitamin D supplementation after renal transplantation: how much vitamin D should we prescribe? *Kidney International*, 2009; 75(6):576-8
50. **Mayer, A., Dmitrewski, J., Squifflet, J.P., et al.** Multicenter randomized trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporine in the prevention of renal allograft rejection: a report of the European Tacrolimus Multicenter Renal Study Group. *Transplantation*, 2002; 64: 436–443.
51. **Meier-Kriesche, H., Li, S., Gruessner, R. et al.** Immunosuppression: Evolution in Practice and Trends, 1994–2004. *American Journal of Transplantation*, 2006; 6 (5p2): 1111–1131.
52. **Nahas, N., Bello, A.** Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet*, 2005; 365(9456): 331-340.
53. **Philip, F., Jonathan, S., Robert, L., et al.** Maintenance Immunosuppressive Medications. *American Journal of Transplantation*, 2009; 9 (3): S10–S13.
54. **Philip,F., Halloran, M.** Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *The New England Journal of Medicine*, 2004; 351: 2715-2729.

55. **Qaseem, A., Robert, H., et al.** Screening, Monitoring, and Treatment of Stage 1 to 3 Chronic Kidney Disease: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, 2013; 159: 835-847.
56. **Quintanar, L., Palomar, R., Dominguez-Diez A., et al.** Microbiological profile of peritoneal dialysis peritonitis and predictors of hospitalization. *Advances in Peritoneal Dialysis*, 2011; 27: 38-42.
57. **Raeisi, D., Omrani, H., Najafi, F., et al.** A comparative study of Tacrolimus versus Cyclosporine as immunosuppression for kidney transplant recipients. *Journal of Paramedical Sciences*, 2013; 11-14.
58. **Rama, I., Grinyó, J.M.** Malignancy after renal transplantation: the role of immunosuppression. *Nature Reviews Nephrology*, 2010; 6(9): 511-9.
59. **Raman, G., Sharman, L., Lee, A.** Azathioprine and allopurinol: a potentially dangerous combination. *Journal of Internal Medicine*, 2009; 228: 69 – 71.
60. **Remuzzi, G., Cravedi, P., Costantini, M., et al.** Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of chronic allograft dysfunction in renal transplantation: the MYSS follow-up randomized, controlled clinical trial. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2007; 18(6): 1973-85.
61. **Robert, W., Awdishu, L.** Steroids in kidney transplant patients. *Seminars in Immunopathology*, 2011; 33(2): 157–167.
62. **Samaniego, M., Becker, Djamali, A.** Drug Insight: maintenance immunosuppression in kidney transplant recipients. *Nature Reviews Nephrology*, 2006; 688-699.
63. **Sharmila, A., Sundarapandian, R., Felicia, C.** Anatomical Study of Variations in the Blood Supply of Kidneys. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 2013; 7(8): 1555–1557.
64. **Shiina, T., Inoko, H., Kulski, J.** An update of the HLA genomic region, locus information and disease associations. *Tissue Antigens*, 2004; 64(6): 631-649.
65. **Stevens, L., Coresh, J., Greene, T., et al.** Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *The New England Journal Of Medicine*, 2006; 354(23): 2473-2483.
66. **Suri, R., Larive, B., Sherer, S., et al.** Risk of vascular access complications with frequent hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2013; 498-505.
67. **Takemoto, S., Friedrich, K., et al.** HLA Matching for Kidney Transplantation. *Human Immunology*, 2004; 65: 1489 – 1505.

68. **Tonelli, M., Wiebe, N., et al.** Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *American Journal of Transplantation*, 2011; 11(10): 2093-109.
69. **Tordoir, J., Canaud, B., Haage, P., et al.** EBPG on Vascular Access. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2007; 22(2): 88-117.
70. **Trombetti, A., Richert, L., Hadaya, K., et al.** Early post-transplantation hypophosphatemia is associated with elevated FGF-23 levels. *European Journal of Endocrinology*, 2011; 164(5):839-47.
71. **Vincenti, F., Jensik, S.C., Filo, R.S., et al.** A long-term comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine in kidney transplantation: evidence for improved allograft survival at five years. *Transplantation*, 2002; 73: 775–782.
72. **Virga, G., Milia, V., Russo, R., et al.** Comparison between creatinine-based equations for estimating total creatinine clearance in peritoneal dialysis: a multicentre study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2010; 25(1): 262-269.
73. **Weaver, J.** Phosphate Binders: New Study Raises Questions about Safety and Efficacy. *Nephrology Times*, 2012; 5(8): 16–17.
74. **Webster, A., Woodroffe, R., Taylor, R.** Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *British Medical Journal*, 2005; 331(7520): 810.
75. **Yang, H.** Tailoring tacrolimus-based immunotherapy in renal transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2003; 18(1): 16 - 20.
76. **Zhang, R.** Modern Immunosuppressive Therapy in Kidney Transplantation. *Open Journal of Organ Transplant Surgery*, 2013; 3: 22-31.

PIELIKUMI

1. pielikums

GFĀ noteikšanas metodes klīniskā nozīmīguma secībā (Stevens *et al.*, 2006)

Nr.	GFĀ noteikšanas metodes	Klīniskā stadija, kad lieto
1.	Kokrofta – Golta formula (kreatinīns)	Agrīnās (1.-2.) HNS stadijās
2.	MDRD formula (kreatinīns)	Vēlīnās (3.-5.) HNS stadijās
3.	Seruma kreatinīna līmenis	Pēc speciālista vērtējuma
4.	Cistatīns C	Agrīnā HNS stadijā
5.	Radioizotopiskās metodes	Pietiekami precīza, katrai nierei atsevišķi
6.	Kreatinīna un urīnvielas vidējais klīrenss	Vēlīnās HNS stadijās, GFĀ <30ml/min
7.	Joheksola klīrenss	Reti lieto praksē
8.	Urīnviela, urīnvielas klīrenss	Ļoti aptuvens, der citiem mērķiem

Uroģenitālās sistēmas slimības (SPKC, tiešsaiste: 24.03.2014)

Nieru pataloģijas	Kods	Diagnoze
Glomerulārās slimības	N00	Akūts nefrītisks sindroms
	N01	Ātri progresējošs nefrītisks sindroms
	N02	Recidivējoša un persistējoša hematūrija
	N03	Hronisks nefrītisks sindroms
	N04	Nefrotisks sindroms
	N05	Neprecizēts nefrītisks sindroms
	N06	Izolēta proteinūrija ar specifisku morfoloģisku bojājumu
	N07	Citur neklasificēta pārmantota nefropātija
	N08	Glomerulāri bojājumi citur klasificētu slimību dēļ
Tubulointerstiālās nieru slimības	N10	Akūts tubulointerstiāls nefrīts
	N11	Hronisks tubulointerstiāls nefrīts
	N12	Tubulointerstiāls nefrīts, neprecizējot akūts vai hronisks
	N13	Obstruktīva un atvīļņa (refluksa) uropātija
	N14	Medikamentu un smago metālu izraisītas tubulointerstiālas un tubulāras nefropātijas
	N15	Citas tubulointerstiālas nieru slimības
	N16	Tubulointerstiāli nieru bojājumi citur klasificētu slimību dēļ
Nieru mazspēja	N17	Akūta nieru mazspēja
	N18	Hroniska nieru mazspēja
	N19	Neprecizēta nieru mazspēja
Urolitiāze	N20	Nieres un urīnvada akmens
	N21	Zemāko urīnizvadceļu akmens
	N22	Urīnizvadceļu akmens citur klasificētu slimību dēļ
	N23	Neprecizēta nieru kolika

IS medikamentu darbības mehānisms, blakusefekti (Rozentāls *et al.*, 2008)

Medikaments	Farmakoloģija	Darbības mehānisms	Blakusefekti
Kortikosteroīdi <i>Prednizolons</i>	Hipoalbuminēmijas un aknu slimību gadījumos ↑ biopieejamība.	Saistās pie citozoliskajiem receptoriem un drudža šoka proteīniem. Bloķē citokīnu gēnu transkripciju (IL1,2,3,4,5, tumora nekrozes faktoru – α un interferonu γ).	Hipertensija, glikozes tolerances traucējumi, dislipidēmija, osteoporozē, infekcijas, augšanas aizkavēšanās, katarakta.
Ciklosporīns <i>Neoral, Equoral, Cyclosporin-Sandoz</i>	Taukos šķīstošs, šaurs terapeitiskais „logs”.	Saistās pie ciklofilīna, inhibē kalcinierīnu un IL-2 produkciju, bet stimulē TGF- β produkciju.	Nefrotoksicitāte, hipertensija, dislipidēmija, glikozes tolerances traucējumi, smaganu hiperplāzija.
Tacrolimus <i>Prograf Advagraf</i>	Labā p.o. biopieejamība. Metabolizējas aknās.	Saistās pie FKBP-12, inhibē kalcineirīnu un IL-2 produkciju, bet stimulē TGF- β produkciju.	Līdzīgi kā ciklosporīnam, taču mazāk izteikta smaganu hiperplāzija, 20% izraisa 1.tipa cukura diabētu.
Azatioprīns <i>Imuran</i>	Metabolizējas aknās, kur veido aktīvo formu.	Metabolīti saistās pie DNS. Inhibē purīnu sintēzi. Bloķē DNS un RNS sintēzi.	Kaulu smadzeņu nomākums, reti aknu disfunkcija

Medikaments	Farmakoloģija	Darbības mehānisms	Blakusefekti
Mikofenolāta mofetils <i>CellCept,</i> <i>Myfortic</i>	Labā biopieejamība, aknu metabolisms aktīvās formas veidošanai.	Inhibē inozīn-monofosfāta dehidrogenāzi. Bloķē de-novo purīnu sintēzes ceļu (selektīvs limfocītiem).	Kuņģa –zarnu trakta darbības traucējumi, reti – leukopēnija, biežāk CMV infekcija.
Sirolimus <i>Rampamune,</i> <i>Everolimus</i>	Taukos šķīstošs, pavāja p.o. biopieejamība.	Saistās pie FKBP- 12, kas, savukārt, saistās pie mTOR, lai inhibētu mTOR vadītu IL-2 signāla transdukciju, kas apturētu šūnu ciklu G1 fāzē.	Aizkavēta brūču dzīšana, limfocēles, hiperlipidēmija, anēmija, ādas un gļotādas bojājumi.

Pētījumā iekļauto medikamentu lietošana (Autores dati)

Medikamenta nosaukums, deva, tablešu skaits oriģinālā	Tablešu skaits	Lietošana reizes dienā
Advagraf 1mg N100	1 3 4	1 tab. 1xdienā 1 tab. 3xdienā 2 tab. 2xdienā
Advagraf 5mg N30	1	1 tab. 1xdienā
Calciumacetat-Nefro 700mg N100	1 2	1 tab. 1xdienā 1 tab. 2xdienā
CellCept 250mg N100	1 3 4 6 8	1 tab. 1xdienā 1 tab. 3xdienā 2 tab. 2xdienā 2 tab. 3xdienā 4 tab. 2xdienā
Imuran 50mg N100	2	1 tab. 2xdienā
Myfortic 360mg N120	2 3 4	1 tab. 2xdien 1 tab. 3xdienā 2 tab. 2xdienā
Prednisolon Richter 5mg N100	1 2 3 4	1 tab. 1xdienā 1 tab. 2xdienā 1 tab. 3xdienā 2 tab. 2xdienā
Rampamune 1mg N30	1	1 tab. 1xdienā
Sandimmun Neoral 100mg N50	2	1 tab. 2xdienā
Sandimmun Neoral 50mg N50	1 2	1 tab. 1xdienā 1 tab. 2xdienā
Sandimmun Neoral 25mg N50	1 2	1 tab. 1xdienā 1 tab. 2xdienā
Valcyte 450mg N60	2	1 tab. 2xdienā
Vigantol Oel 0,5mg/ml 10ml	4-5 pil.	4-5 pil. x 1dienā.

DOKUMENTĀRĀ LAPA

Bakalaura darbs „Medikamentu, kuri tiek izrakstīti pēc nieru transplantācijas veikšanas, aprites salīdzinājums SIA "Farma Balt" Paula Stradiņa aptiekā 2013. gadā” izstrādāts LU Medicīnas fakultātē.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autore: Madara Bērziņa _____

Rekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītāja: Pharm.Mag. Jana Namniece _____

Recenzente: Ineta Popēna _____

Darbs iesniegts LU Medicīnas fakultātē _____

Metodiķe: Juta Bārtule _____

Darbs aizstāvēts bakalaura gala pārbaudījuma komisijas sēdē

Komisijas sekretāre: _____