

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE
FARMĀCIJAS MAĢISTRA STUDIJU PROGRAMMA

**ANTIAGREGANTU UN ANTIKOAGULANTU APRITE
APTIEKĀS ČETROS LATVIJAS REĢIONOS LAIKA
PERIODĀ 2013. - 2015. GADS**

Maģistra darbs

Autore: Evija Plinta
Studenta apliecības Nr.: ep12032
Darba vadītāja: Dr.*pharm.* Zane Dzirkale

RĪGA 2017

Saturs

| | |
|--|----|
| ANOTĀCIJA | 4 |
| ANNOTATION | 5 |
| SAĪSINĀJUMU SARAKSTS..... | 6 |
| IEVADS | 7 |
| 1. LITERATŪRAS APSKATS..... | 9 |
| 1.1. Biežākās indikācijas antitrombotisko līdzekļu lietošanai | 9 |
| 1.2. Insults | 10 |
| 1.2.1. Insulta riska faktori un tā patoģenēze..... | 10 |
| 1.2.2. Komplikācijas pēc insulta pārciešanas..... | 12 |
| 1.3. Miokarda infarkts | 13 |
| 1.4. Dziļo vēnu tromboze un plaušu embolija | 13 |
| 1.5. Primārās un sekundārās hemostāzes nozīme un antitrombotiskās terapijas pamatprincipi | 15 |
| 1.6. Antiagreganti | 17 |
| 1.6.1. Antiagregantu darbības mehānisms..... | 17 |
| 1.6.2. Antiagregantu terapija..... | 17 |
| 1.7. Antikoagulanti | 18 |
| 1.7.1. Antikoagulantu darbības mehānisms..... | 18 |
| 1.7.2. Antikoagulantu terapija..... | 19 |
| 1.7.3. Heparīns un zemas molekulmasas heparīni..... | 19 |
| 1.7.4. Varfarīns..... | 20 |
| 1.7.5. Jaunākie antikoagulanti: rivaroksabans un dabigatrāna eteksilāts | 21 |
| 1.7.6. Jaunāko antikoagulantu salīdzinājums ar varfarīnu | 22 |
| 1.8. Antikoagulantu un antiagregantu blakusparādības | 23 |
| 1.9. Antikoagulantu pārdozēšana | 24 |
| 2. MATERIĀLI UN METODES | 26 |
| 3. REZULTĀTI..... | 29 |
| 3.1. Antikoagulantu un antiagregantu patēriņa salīdzinājums 4 aptiekās dažādās pilsētās laika periodā 2013. – 2015. gads | 29 |
| 3.2. Antiagregantu patēriņš 4 aptiekās dažādās pilsētās laika periodā 2013. – 2015. gads | 32 |
| 3.3. Antikoagulantu aprīte Euroaptiekās 4 Latvijas reģionos laika periodā 2013. – 2015. gads | 38 |
| 4. DISKUSIJA..... | 43 |
| SECINĀJUMI..... | 47 |
| PATEICĪBAS..... | 48 |
| IZMANTOTĀ LITERATŪRA | 49 |
| PIELIKUMI | 54 |

ANOTĀCIJA

Trombam nosprostojojot asinsvadus, var rasti nopietnas, dzīvībai bīstamas saslimšanas: miokarda infarkts, insults, dziļo vēnu tromboze vai plaušu embolija.

Maģistra darbā ir apkopota informācija par realizētajiem antitrombotiskajiem līdzekļiem (antikoagulantiem un antiagregantiem) 4 aptiekās, kuras atrodas dažādās pilsētās – Rīgā, Jelgavā, Daugavpilī un Liepājā. Patēriņa dati tika salīdzināti pēc DDD/1000 iedzīvotājiem/dienā.

Rēķinot pēc DDD/1000 iedzīvotājiem/dienā, rezultāti parāda to, ka visās 4 aptiekās lielāks pieprasījums ir pēc antiagregantiem nekā antikoagulantiem. Rezultātos var redzēt arī to, ka vislielākais antitrombotisko medikamentu patēriņš ir Rīgas aptiekā, savukārt vismazāk – Liepājas aptiekā. Antitrombotisko medikamentu patēriņš laika posmā no 2013.–2015. gadam katru gadu palielinās.

Atslēgas vārdi: antikoagulantī, antiagreganti, trombs, medikamentu aprīte, aptieka

ANNOTATION

A bloodstream blocking clot can be cause for serious and potentially life-threatening ailments, such as a myocardial infarct, a stroke, deep vein thrombosis or pulmanory embolism.

The Master thesis collects data on implemented antithrombotic drugs (antikoagulants and antiaggregants/antiplatelet drugs) in 4 apothecaries in different cities – in Riga, Jelgava, Daugavpils and Liepāja. Consumption data were compared with DDD/1000 per resident/per day.

The calculations by DDD/1000 per resident/per day show that in the 4 apothecaries antiaggregants/antiplatelet drugs are demanded in higher grades than antikoagulants. The results indicate consumption of antithrombotic drugs is highest in Riga, while the lowest consumption is in Liepāja. Consumption of antithrombotic drugs has increased every year in the period 2013 – 2015.

Keywords: antikoagulants, antiaggregants/antiplatelet drugs, clot, circulation of medicine, apothecary

SAĪSINĀJUMU SARAKSTS

| | |
|---------------------------------|---|
| COX-1 | Ciklooksigenāze 1 |
| CYP450 | Citohroms P 450 |
| DDD | Definētā diennakts deva |
| DVT | Dziļo vēnu tromboze |
| NSPL | Nesteroīdie pretiekaismu līdzekļi |
| PE | Plaušu embolija |
| PG | Prostaglandīni |
| WSO (World Stroke Organization) | Pasaules Insulta organizācija |
| ZVA | Zāļu valsts aģentūra |
| ADP | Adenožīndifosfāts |
| NFH | Nefrakcionētais heparīns |
| LMWHs | Zemas molekulmasas heparīns |
| VTE | Vēnu trombembolija |
| MI | Miokarda infarkts |
| WHO | World Health Organization (Pasaules veselības organizācija) |
| KZS | Kompensējamo zāļu saraksts |
| SPKC | Slimību profilakses un kontroles centrs |

IEVADS

Mūsdienās ļoti aktuāla tēma ir asinsvadu veselība. Galvenā problēma ir trombu veidošanās asinsvados, jo, trombam nosprostojojot asinsvadus, iespējamas nopietnas, cilvēka dzīvībai bīstamas komplikācijas. Galvenās sekas nosprostojojoties asinsvadiem ir išēmisks insults, miokarda infarkts (MI), dziļo vēnu tromboze (DVT) un plaušu embolija (PE).

Insults ir akūti asins piegādes traucējumi galvas smadzenēm. Tas ir visbiežākais invaliditātes un paralīzes iemesls un arī trešais biežākais nāves cēlonis visā pasaulē (Patrono et al., 2011). Saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas datiem, katru gadu visā pasaulē no insulta cieš aptuveni 15 miljoni cilvēku. No tiem aptuveni 5 miljoni mirst un 5 miljoni tiek neatgriezeniski paralizēti uz atlikušo mūžu. Eiropas valstīs katru gadu tiek reģistrēti vidēji 650 tūkstoši nāves gadījumi (WHO,2016).

Akūts miokarda infarkts joprojām ir galvenais mirstības iemesls no sirds un asinsvadu saslimšanām visā pasaulē. Katru gadu visā pasaulē no MI cieš aptuveni 16 miljoni iedzīvotāju, no kuriem aptuveni viena trešdaļa mirst jau pirmajā stundā, tādēļ pamanot pirmos simptomus ir ļoti svarīgi noreagēt un izsaukt neatliekamo medicīnisko palīdzību (Suri et al, 2012).

DVT tromboze mūsdienās arī ir ļoti nopietna problēma, jo tās visbiežākā komplikācija ir PE, kas ir ar augstu agrīnās mirstības risku (Bělohlávek et al, 2013). Epidemioloģiskie dati liecina, ka DVT visā pasaulē skar 10 miljonu iedzīvotāju, savukārt PE aptuveni 4 miljonus iedzīvotāju.

Ļoti svarīgi ir šīs saslimšanas kontrolēt un nepieļaut atkārtotus gadījumus, tādēļ visbiežāk tiek nozīmēta medikamentozā terapija. Lai nepieļautu atkārtotu trombu veidošanos tiek izmantoti antitrombotiskie līdzekļi: antiagraganti un antikoagulanti.

Lai gan daudzi pacienti cieš no dzīves kvalitātes ierobežojumiem, klīniskie pētījumi parāda to, ka šo saslimšanu kontrole ir sasniedzams mērķis. Tādēļ ļoti svarīga nozīme ir līdzestībai – pacientu un ārstu sadarbībai. Pacientiem ir svarīgi apzināties, cik svarīgi ir lietot medikamentus tā, kā nozīmējis ārsts, jo devu palielinot, iespējams asiņošanas risks, savukārt devu samazinot iespējams atkārtots trombozes risks.

Medikamenti nav vienīgais veids kā kontrolēt šīs saslimšanas un izvairīties no atkārtotiem gadījumiem. Tikpat svarīgi ir izvairīties no faktoriem, kas veicina trombu veidošanos. Attīstītākajās valstīs šo saslimšanu biežums pakāpeniski samazinās, galvenokārt, tas ir pateicoties centieniem pazemināt asinsspiedienu, samazināt smēķēšanu un samazināt citus riska faktorus, kas veicina trombu veidošanos (WHO,2016).

Maģistra darba mērķis: Apkopot un izanalizēt antitrombotisko (antiagregantu un antikoagulantu) līdzekļu pārdošanas apjomus Euroaptiekās četros Latvijas reģionos 3 gadu laika periodā.

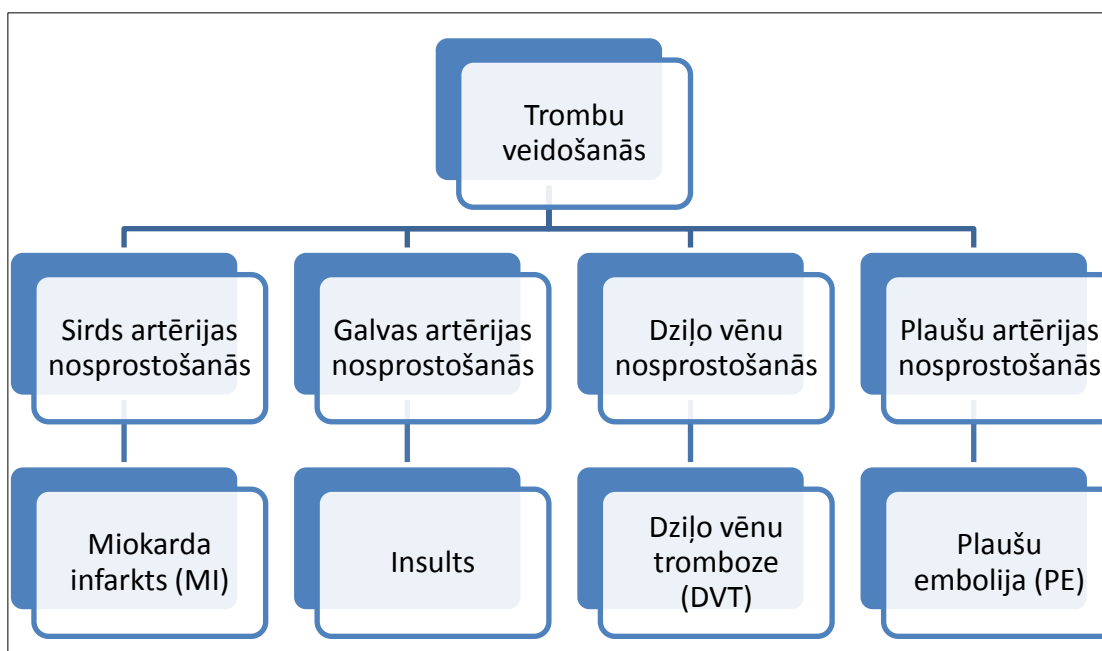
Darba uzdevumi:

1. Atlasīt no Latvijas reģioniem četras Euroaptiekas tīkla aptiekas un salīdzināt antitrombotisko līdzekļu pārdošanas apjomus laika periodā 2013.-2015. gads.
2. Izpētīt, kuri no antitrombotiskajiem līdzekļiem tiek lietoti vairāk – antiagreganti vai antikoagulanti.
3. Salīdzināt, vai jaunāko antikoagulantu (rivaroksabana un dabigratāna eteksilāta) pieprasījums ir lielāks nekā vecākās paaudzes antikoagulanta – varfarīna.
4. Salīdzināt bez receptes pieejamā antiagreganta – acetilsalicilskābes pieprasījumu ar recepšu preparātu – klopidogrelu.
5. Noskaidrot, kā antitrombotisko līdzekļu patēriņš mainās katru gadu un salīdzināt medikamentu patēriņu starp pilsētām.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Biežākās indikācijas antitrombotisko līdzekļu lietošanai

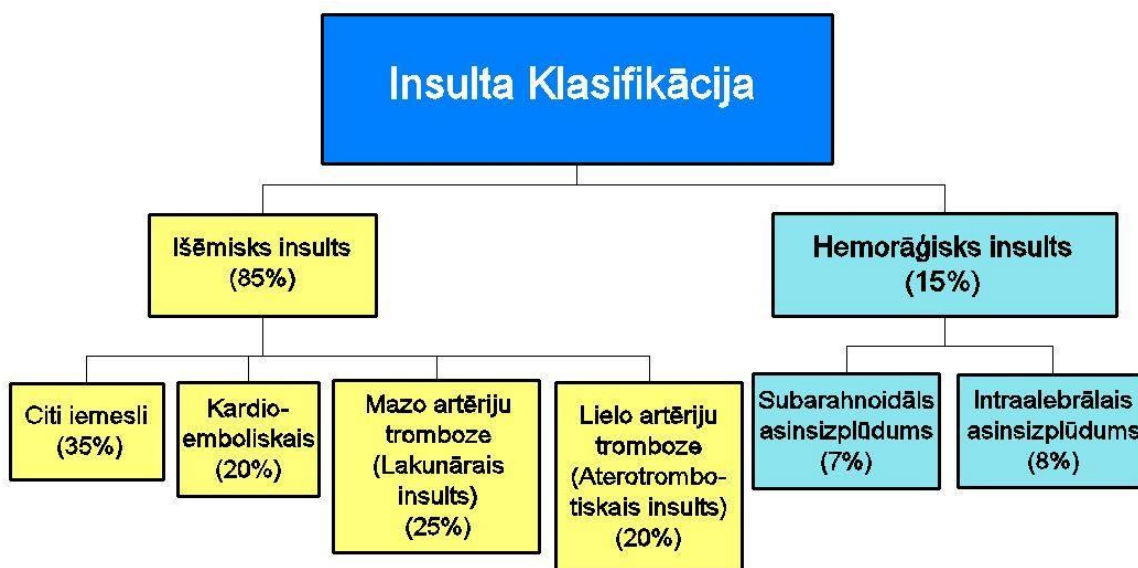
Par antitrombotiskajiem līdzekļiem sauc antiagregantus un antikoagulantus, kurus lieto profilaksei un ārstēšanai vairāku plaši izplatītu saslimšanu gadījumā (1.1.att.): miokarda infarkts (MI), dziļo vēnu tromboze (DVT), plaušu embolisms (PE), insults (85 % išēmiskais insults) (Badrs, 2015).



1.1.att. Trombu veidošanās sekas (Badr, 2015)

Išēmiskais insults iedalās vēl smalkāk: trombotiskais insults (mazo artēriju tromboze (25 %) un lielo artēriju tromboze (20 %), kardioemboliskais insults (20 %) un citi iemesli, kas izraisa insultu (35 %) (1.2.att.) (Arroyo et al., 2008).

Antitrombotiskos līdzekļus ļoti plaši lieto dziļo vēnu trombozes ārstēšanai (DVT) un profilaksei pēc noteiktām ķirurģiskām manipulācijām. Augsts DVT risks (aptuveni 40-80 %) bez tromboprolifakses ir, ja pacientam ir bijusi gūžas vai ceļa locītavas operācija vai endoprotezēšana, kājas vai gūžas kaula lūzums vai arī muguras smadzeņu bojājums (Latvijas Flebologu biedrības vadlīnijas, 2012).



1.2.att. Insulta klasifikācija (American Stroke Association)

1.2. Insults

1.2.1. Insulta riska faktori un tā patoģenēze

Vecums ir viens no nozīmīgākajiem insulta riska faktoriem. 95% no insulta gadījumiem rodas cilvēkiem pēc 45 gadu vecuma, un aptuveni divas trešdaļas ir cilvēkiem, kas vecāki par 65 gadiem. Līdz ar vecumu palielinās arī pacienta nāves risks saskaroties ar insultu.

Insultu gadījumu skaits ievērojami palielinās ar vecumu gan vīriešiem, gan sievietēm. To izskaidro tas, ka ar vecumu palielinās arī citu saslimšanu gadījumi, kas ir insulta riska faktori, piemēram, paaugstināts asinsspiediens un paaugstināts holesterīna līmenis. Insulta biežums līdz 75 gadu vecumam ir lielāks vīriešiem, taču pēc 75 gadu vecuma ar insultu biežāk saskaras sievietes.

Ir izpētīti vairāki riska faktori, kurus samazinot var samazināt insulta risku un tādējādi izvairīties no medikamentozās terapijas. Tas ir ļoti svarīgi, jo ir noskaidrots, ka aptuveni 70 % no visiem insulta gadījumiem ir primāri un ir saistīti ar riska faktoriem, kurus ir bijusi iespēja samazināt vai pat novērst (American Heart Association, 2005).

Viens no šādiem riska faktoriem ir augsts asinsspiediens, tas veido aptuveni 30 % no visiem insulta riskiem. Pētījumos ir pierādīts, ka, pazeminot asinsspiedienu, iespējams novērst gan išēmisku, gan hemorāģisku insultu.

Paaugstināts holesterīna līmenis ir saistīts ar paaugstinātu išēmiska insulta risku. Holesterīna pazemināšanai tiek izmantoti statīnu grupas medikamenti un to lietošana samazina insulta risku par 15 % (Regan et al., 2008).

Mazkustība tiek uzskatīta par cēloni insultam un arī daudzām citām sirds un asinsvadu slimībām. Pētījumos ir pierādīts, ka nodarbojoties ar fiziskajām aktivitātēm vismaz 30 minūtes 3 reizes nedēļā, samazinās insulta un priekšlaicīgas nāves risks. Fiziskās aktivitātes uzlabo un stiprina kardiovaskulāro sistēmu, pazemina asinsspiedienu un samazina svaru (Goldstein et al., 2006).

Pētījumos ir pierādīts, ka pārmērīga alkohola lietošana un smēķēšana ir nozīmīgs riska faktors visā pasaulē. Išēmiska insulta risks smēķētājiem ir 2 reizes augstāks nekā nesmēķētājiem. Pētījumos noskaidrots, ka atmetot smēķēšanu insulta risks samazinās par 50%. Visefektīvākie profilakses pasākumi būtu nesmēķēt, censties samazināt pasīvo smēķēšanu un nelietot alkoholu vispār (Millers un Rozīte, 2010).

Pasaules Insulta organizācija (WSO) ir pasaules vadošā organizācija cīņā pret insultu. Tā tika izveidota 2006. gada oktobrī, apvienojot Starptautisko Insulta biedrību ar Pasaules Insulta federāciju ar mērķi, mazināt insultu biežumu un tā radītās sekas (WSO).

Šobrīd WSO kopā ir pārstāvji no 85 valstīm. Lai sasniegtu mērķi šī organizācija cenšas palielināt izpratni par insultu un tā aprūpi speciālistu un iedzīvotāju vidū, lai novērstu smagās insulta sekas. WSO mēģina arī atbalstīt insulta skārušos pacientus un viņu ģimenes (WSO).

Artērijas emboliskais insults ir viens no diviem išēmiskā insulta veidiem. To izraisa asins receklis jeb trombs, kas veidojas asinsvados un caur asinsriti ceļo uz smadzenēm. Emboliskais insults bieži rodas pie dažādām sirds slimībām, parasti notiek ātri un bez jebkādam brīdinājuma pazīmēm. Aptuveni 15% no emboliskajiem insultiem rodas pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju (Pietrangelo, 2014).

Insulta patfizioloģija ir sarežģīta, tā ietver sevī oksidatīvos bojājumus jeb hipoksiju, jonu darbības disbalansu, šūnu apoptozi, anģioģenēzi un neiroprotekcijas. Trombam nosprostojojot asinsvadus, aktivējas išēmiskā kaskāde, tā izraisa skābekļa un glikozes izsīkumu smadzenēm, rezultātā rodas neatgriezeniskas neironu funkciju izmaiņas, savukārt neatgriezeniskos gadījumos neironu nāve (Deba, 2010).

Neironi ir ļoti jutīgi pret hipoksijas izmaiņām. Hipoksijas rezultātā tiek traucēta arī mitohondriju darbība, tā izraisa turpmāku enerģijas izsīkumu un izraisa šūnu bojāeju jeb apoptozi. Išēmija izraisa kālija un ATP zudumu, kas ir būtiski enerģijas apmaiņai. Ir novērots, ka išēmisku insultu parasti neizraisa pilnīga asinsvadu oklūzija jeb asinsvadu nosprostošanās, tomēr arī daļēja oklūzija izraisa kaitīgu ietekmi.

Izmaiņas notiek arī šūnu membrānās un līdz ar to jonu sūkņu funkcijās. Šūnās netiek veikta efektīva energoapgāde, šūnā tiek zaudēti kālija joni apmaiņā ar nātrija, hlora un kalcija joniem. Šo visu procesu rezultātā šūnās uzkrājas un tiek aizturēts ūdens, kā rezultātā veidojas citotoksiskā tūska (Deba, 2010).

1.2.2. Komplikācijas pēc insulta pārciešanas

Daudzas insulta komplikācijas rodas tieši smadzeņu šūnu atmiršanas rezultātā. Ļoti bieži pārciests insults ietekmē cilvēka domāšanas un kognitīvās spējas – tiek ietekmētas spējas runāt, lasīt, rakstīt, saprast, pieņemt lēmumus un atcerēties. Zaudētās prasmes ietekmē spējas veikt ikdienišķas darbības un tādējādi spēju dzīvot patstāvīgi (Novitzke, 2008).

Aptuveni trešdaļai pacientu pēc pārciestā insulta ir problēmas ar atmiņu un grūtības koncentrēties. Pacienti sāk aizmirst pavisam parastas lietas, piemēram, tiek aizmirstas sarunas ar ģimenes locekļiem, tiek aizmirsti ģimenes locekļu vārdi, tiek jauktas dienas un datumi u.c. Pacientiem bieži ir arī runas un valodas problēmas jeb afāzija. Šī problēma parasti rodas, kad insults skar labo ķermeņa pusi (Novitzke, 2008).

Citas komplikācijas, kas var kavēt insulta funkcionālo atveseļošanos un traucēt rehabilitācijas terapiju ir drudzis, hiperglikēmija, sistēmiskās iekaisuma reakcijas sindroms, hipoksija, pneimonija, smadzeņu tūska. Lielākā daļa no šīm komplikācijām parasti rodas jau pirmajā nedēļā pēc pārciestā insulta. Pēc vairākām nedēļām pēc pārciestā insulta var rasties papildus komplikācijas – vēnu tromboze, čūlas, izgulējumi. Daudzas no šīm komplikācijām ir iespējams novērst, taču tās ir laicīgi jāpamana un jāuzsāk nekavējoša ārstēšana (Kumar et al, 2010).

Insulta ārstēšana, profilakse un aprūpe izmaksā salīdzinoši dārgi, arī insulta pacienta aprūpēšana un kopšana ievērojami ietekmē cita cilvēku dzīvi. Latvijā insulta ārstēšanas izmaksas gadā ir aptuveni 69 miljoni eiro, kas ir pavisam neliela daļa no kopējām izmaksām Eiropā. Apkopojot statistikas datus ir noskaidrots, ka Latvijā viena insulta pacienta izmaksas gadā ir aptuveni 6800 eiro, un aptuveni 30 % no šīs summas pacients sedz pats. Savukārt Eiropas valstīs kopējās izmaksas insulta ārstēšanas katru gadu sasniedz vismaz 38 miljardus eiro (Stroke Association, 2013).

1.3. Miokarda infarkts

Miokarda infarkts (MI) jeb sirdstrieka ir sirds muskuļa nekroze, kas rodas nepietiekamas asins apgādes rezultātā. Nepietiekamo asins apgādi sirds muskulim rada nosprostojusies sirds artērija, ko nereti nosprosto arī trombs (Bolooki and Askari, 2010).

Galvenie riska faktori, kas rada MI ir vecums – palielinoties vecumam palielinās arī MI infarkta risks, smēķēšana, alkohols, stress, aptaukošanās, hiperlipidēmija, hipertensija, cukura diabēts (Bolooki and Askari, 2010).

Visbiežākie simptomi MI gadījumā ir diskomforts un sāpes krūtīs, kas var izstaroties arī kreisajā ķermeņa pusē – rokā, žokļa rajonā. Citi simptomi, kas tiek novēroti ir grēmas, elpas trūkums, slikta dūša, auksti sviedri, nogurums un nāves bailes (Bolooki and Askari, 2010).

Infarkta tūlītējai ārstēšanai steidzami ir nepieciešamas atbrīvot asinsvadu, lai sirds muskulis tiktu apgādāts ar skābekli. To iespējams veikt ar medikamentiem, kas šķidrina asinis un trombus, vai veicot angioplastiju – metodi, kuras laikā asinsvadā tiek ievadīta speciāla ierīce, kas aizvada projām trombu un tādējādi nodrošina brīvu asins plūsmu. Vadlīnijās ir noteikts, ka angioplastiju svarīgi veikt divu stundu laikā pēc infarkta sākuma (Zijlstra, 2001). Pēc angioplastijas veikšanas asinsvadā parasti tiek ievietots stents, kas nostiprina artēriju un samazina asinsvada atkārtotu sašaurināšanos un atkārtotu infarkta risku.

Atgriežoties mājās pēc pārciestā infarkta ļoti svarīgi ir lietot medikamentus tā, kā norādījis ārsts, nekā gadījumā nesamazinot un neizlaižot devas, jo tādējādi tas var veicināt atkārtota insultu. Pirmo mēnesi noteikti ir jāpavada mierīgos apstākļos, tikai pamazām drīkst atsākt ierastos ikdienas darbus. Ikdienas ritmā obligāti ir jāiekļauj lēnas pastaigas, kas ilgst vismaz 30 minūtes un jācenšas samazināt ikdienas stress, jo nereti pēc infarkta pārciešanas daļai pacientu vēl joprojām ir baiļu sajūta (Jones, 2013).

1.4. Dziļo vēnu tromboze un plaušu embolija

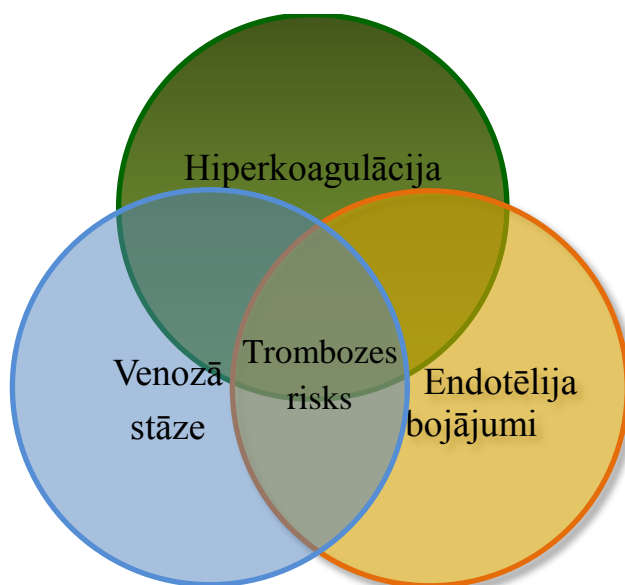
Dziļo vēnu tromboze (DVT) ir bīstama vēnu saslimšana, kas izpaužas kā trombu veidošanās dziļajās vēnās, visbiežāk tas notiek tieši kāju dziļajās vēnās. DVT visbiežāk skar tikai vienu kāju, tomēr retos gadījumos tā var būt arī abās kājās. Visbiežākie simptomi par ko pacienti sūdzas ir sāpes, pēkšņa tūska, smaguma sajūta kājās, un ādas krāsas izmaiņas no normālas un zilganu (Cushman, 2007).

DVT ik gadu skar aptuveni 1 no 1000 iedzīvotājiem līdz ceturtajai dzīves desmitgadei, savukārt risks pēc 45 strauji palielinās, jo pēc 45 gadu vecuma ar šo problēmu saskaras jau 5 iedzīvotāji no 1000 (Cushman, 2007).

Ļoti svarīgi un nozīmīgi ir izvērtēt riska faktoros – jo augstāks DVT risks, jo arī profilaksei jābūt spēcīgākai un vairāk kontrolētai. Riska faktori iedalās 2 grupās: mēreni riska faktori (DVT trombozes risks bez profilakses ir aptuveni 10-40%) un augsti riska faktori (risks aptuveni 40-80%). Mērenie riska faktori ir vēnu tromboembolija (VTE) anamnēzē, ļaundabīgie audzēji, ķirurģiski, ginekoloģiski un uroloģiski pacienti ar atvērtām operācijām, kas ilgst vairāk kā 45 minūtes, orālā kontracepcija, insults ar kustību ierobežojumiem (Latvijas Flebologu biedrības vadlīnijas, 2012).

Par augstu DVT trombozes risku tiek uzskatīta ķirurģija un dažādas traumas, piemēram, kājas vai gūžas kaula lūzums, mugurkaula operācija vai ceļa locītavas operācija. Galvenie faktori, kas operāciju laikā veicina DVT attīstību ir hiperkoagulācija, endotēlija bojājumi, venozā stāze, jo palēninoties venozo asiņu plūsmai, palielinās arī trombocītu saskarsmes laiks, tādējādi veicinot trombu veidošanos (Cushman, 2007).

1856. gadā vācu patalogs Rūdolfs Virhovs izvirzīja atzinumu, ka trīs procesu mijiedarbības rezultātā veidojas DVT – kā jau tika minēts, to izraisa hiperkoagulācija (pastiprināta nosliece uz trombu veidošanos), izmaiņas asinsvadu sienā un venozā stāze (samazināts asins plūsmas ātrums) (Wolberg et al, 2011). Mūsdienās šo postulātu dēvē par Virhova triādi (1.3.att).



1.3.att. Virhova triāde (Wolberg et al, 2011)

DVT progresējot var rasties ļoti smaga komplikācija – plaušu embolija (PE), ko izraisa dziļajā vēnā atrāvies trombs. PE visbiežākie simptomi ir elpas trūkums un sāpes krūtīs, iespējams klepus ar asinīm, paātrināta elpošana un sirdsdarbība. PE gadījumi visbiežāk ir ar letālu iznākumu un lielākā daļa pacientu mirst jau pirmajās stundās pēc simptomu parādīšanās, tādēļ tieši šī iemesla dēļ ļoti svarīga ir agrīna diagnostika un atbilstošas terapijas nozīmēšana (Bělohlávek et al, 2013).

Lai lielāka uzmanība tiktu pievērsta profilaksei un lai nerastos DVT komplikācijas, Latvijas Flebologijas biedrība kopā ar citām asociācijām ir izstrādājusi DVT profilakses un ārstēšanas vadlīnijas, kas ir saskaņotas ar starptautiskajām vadlīnijām (Krieviņš, 2008).

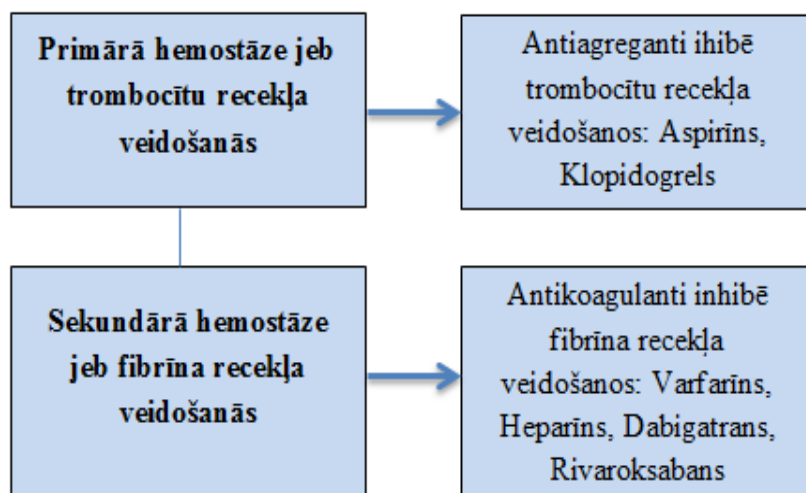
1.5. Primārās un sekundārās hemostāzes nozīme un antitrombotiskās terapijas pamatprincipi

Hemostāze ir fizioloģisks process, kas novērš asiņošanu, ja ir kaut kāds asinsvadu bojājums un saglabā normālu asins plūsmu asinsvados un uztur asinis šķidrā veidā. Ir divi galvenie hemostāzes veidi – primārā un sekundārā hemostāze (1.4.att.) (Gale, 2011).

Primārā hemostāze jeb trombocītu recekļa veidošanās process ietver sevī trombocītu agregāciju un asinsvadu reakciju uz asinsvadu bojājumu. Asinsvada bojājums izraisa tūlītēju simpātiskās nervu sistēmas lokālu vazokonstrikcijas darbību, tam seko trombocītu aktivācija, adhēzija un agregācija, kas izraisa hemostatiskā trombocītu recekļa izveidošanos. Trombocītu receklis nodrošina pagaidu asiņošanas pārtraukšanu (Gale, 2011).

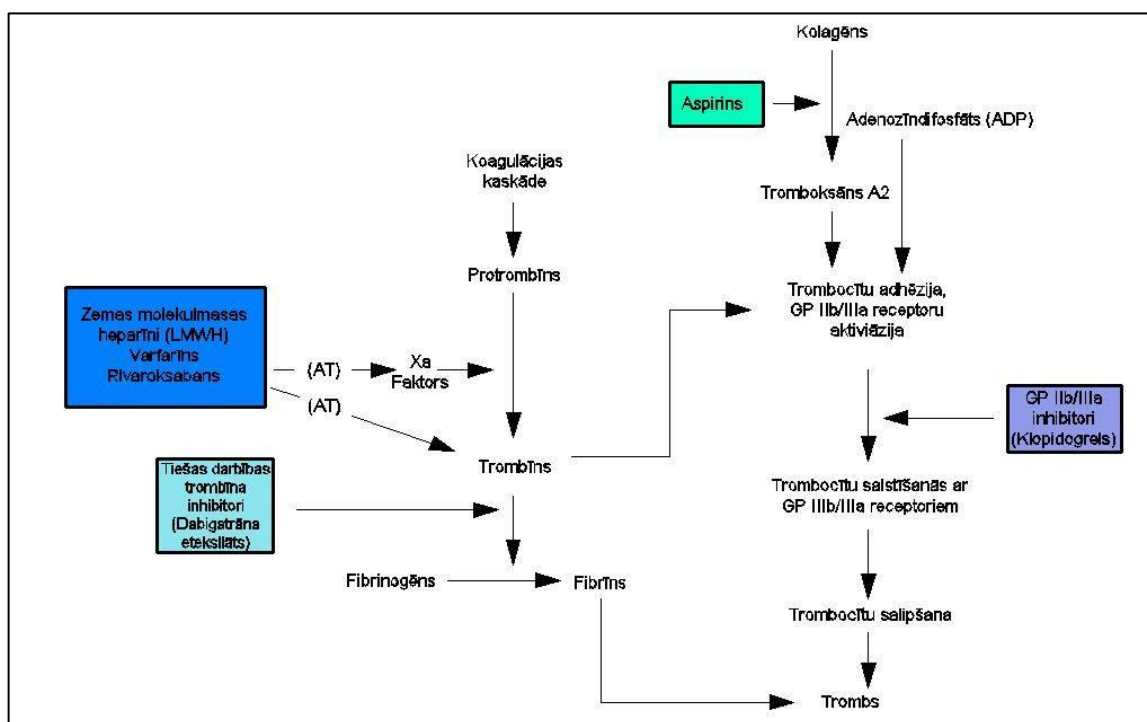
Sekundārā hemostāze jeb asins trombu veidošanās ir koagulācijas faktoru reakcija uz bojājumu, kuru rezultātā veidojas fibrīns jeb nešķīstošais trombs. Fibrīns veidojas daudzu enzimatisku reakciju rezultātā (protrombīns→ trombīns→ fibrinogēns→ fibrīns→ fibrīna receklis). Kopumā ir 12 koagulācijas faktori, tie visi sintizējas aknās.

Primārā un sekundārā hemostāze notiek vienlaicīgi un mehāniski ir savstarpēji saistīti. Ja šie procesi kaut kādā veidā tiek traucēti, tad var rasties patoloģiska trombu veidošanās vai arī var sākties asiņošana (Gale, 2011).



1.4.att. Primārā un sekundārā hemostāze

Primāro hemostāzi jeb trombocītu recekļa veidošanos inhibē antiagreganti un pazīstamākie pārstāvji ir acetilsalicilskābe un klopidoģreļs. Savukārt sekundāro hemostāzi jeb asins trombu veidošanos inhibē antikoagulantu, kas iedalās vairākā grupās: vitamīna K antagonists – varfarīns, tiešs trombīna inhibitors – dabigatransa eteksilāts un tiešs Xa faktora inhibitors – rivaroksabāns (1.5.att.) (European Medicines Agency, 2016).



1.5.att. Antitrombotiskā terapija, darbības mehānisms. (Vascular Biology Working Group)

1.6. Antiagreganti

1.6.1. *Antiagregantu darbības mehānisms*

Acetilsalicilskābes jeb aspirīna iedarbību uz trombocītiem atklāja 1967. gadā. Aspirīns ir ciklooksigenāzes-1 inhibitors, savukārt COX-1 ir atbildīga par prostaglandīnu prekursora tromboksāna A₂ sintēzi. Tromboksāns A₂ darbojas kā trombocītu agregants, tādēļ nobloķējot tā sintēzi, neveidojas trombi (Patrono et al., 2011).

Klopidogrels pēc darbības mehānisma darbojas kā ADF receptoru antagonists – tas selektīvi inhibē adenozinīdifosfāta (ADF) saistīšanos pie receptora. Klopidogrels tiek lietots neaktīvā veidā, kur tas organismā pārvēršas par aktīvo metabolītu, biotransformāciju veic citohroma P450 aknu enzīmi (European Medicines Agency, 2016).

Nepietiekama klopidogrela metabolītu pieejamība var radīt nepilnīgu trombocītu inhibīciju, tādējādi klopidogrels trombocītu inhibīcijas ziņā ir mazāk paredzams nekā acetilsalicilskābe.

1.6.2. *Antiagregantu terapija*

Kā jau pats antiagregantu nosaukums liecina šo zāļu vielu mērķis ir novērst trombozes, vai mazināt tās apjomu un intensitāti. Šo zāļu vielu darbības mehānisms balstās uz GPIIb-IIIa receptora inhibēšanu, kas atrodas uz trombocītiem (acetilsalicilskābe, klopidogrels u.c.). Trombocīti atrodas neaktīvā stāvoklī, līdz brīdim, kad asinsvadam netiek nodarīts kāds bojājums. Asinsvadu bojājums izraisa tūlītēju vazokonstrikcijas darbību, bojātais asinsvads izdala ADP, notiek trombocītu agregācija un trombocītu recekļa izveidošanās (Hirsh, 2008).

Pirmais antiagregants, kas tika atklāts bija acetilsalicilskābe. Tā antitrombotisko darbību pierādīja 1960. gadā un tā galvenās indikācijas ir insulta un miokarda infarkta riska mazināšana pacientiem ar stenokardiju un arī recidīvu profilakse pēc miokarda infarkta. 1980. gadā zinātnieki pierādīja, ka antitrombotiskajai terapijai ir nepieciešamas daudz mazākas devas (30-300 mg), nekā tā, kas tiek lietotas, lai atvieglotu galvassāpes vai mazinātu temperatūru (Hirsh, 2008).

Otrs plaši izmantots medikaments ir klopidogrels. Atšķirībā no acetilsalicilskābes, kas ir pieejams kā bezrecepšu medikaments, klopidogrelam ir nepieciešama ārsta izrakstīta recepte.

Ārstēšanās vadlīnijās ir noteikts, ka nestabilas stenokardijas vai miokarda infarkta gadījumā ārsts var nozīmēt devu pat līdz 300 mg (parasti 4 tabletes pa 75 mg), pēc tam ieteiktā uzturošā deva ir 75 mg dienā (Wang et al., 2007).

Ir iespējama arī šo abu preparātu kombinācija, kas parasti tiek izmantota akūta koronārā sindroma ārstēšanai pēc stenta ievietošanas, vai arī insulta profilaksei, ja antikoagulantu terapija pacientam ir liegta. (David et al., 2009). Šāda acetilsalicilskābes un klopidogrela kombinācija rada paaugstinātu hemorāģiju risku, tādēļ duālā antitrombotiskā terapija parasti tiek lietota tikai vienu gadu, pēc tam tiek ilgstoši lietota acetilsalicilskābe (Biksone un Behmanis, 2013).

Neskatoties uz antiagregantu potenciālajiem ieguvumiem, šī terapija nav piemērota pacientiem, kuriem ir smagi aknu darbības traucējumi, problēmas ar asins recēšanu vai arī ir patoloģiska asiņošana, piemēram, asiņošana no čūlas vai intrakraniāla asiņošana. Šādos gadījumos šī terapija ir kontraindicēta vai tiek veiktas īpašas devas korekcijas (*American Stroke Association*, 2015).

1.7. Antikoagulanti

1.7.1. Antikoagulantu darbības mehānisms

Antikoagulantu darbības mehānisms ir atkarīgs no aktīvās vielas. Rivaroksabans ir tiešs Xa faktora inhibitors (*att.*). Xa faktors katalizē protrombīna pārveidošanu par trombīnu, līdz ar to inhibējot Xa faktoru tiek pārtraukta asins koagulācijas kaskāde, nobloķējot trombīna veidošanos un arī trombu attīstību (*European Medicines Agency*, 2016).

Dabigatrāna eteksilāts ir tiešas darbības atgriezenisks trombīna inhibitors (*att.*). Tā ir viela ar mazu molekulāro svaru. Pēc iekšķīgas lietošanas dabigatrāna eteksilāts kuņģa zarnu traktā uzreiz neuzsūcas, jo tam ir necaurlaidīga membrāna. Lai viela uzsūktos, kuņģī un tievajā zarnā ir nepieciešama skāba vide. Lai nodrošinātu šo skābo mikrovidi un sekmētu uzsūkšanos, tad dabigatrāna eteksilāts tiek ražots vīnskābi saturošās kapsulās. Pēc kapsulas atbrīvošanas kuņģa un zarnu traktā dabigatrāna eteksilāts esterāzes katalizētā hidrolīzē tiek pārvērsts par dabigatrānu (Kenneth, 2013).

Varfarīns ir K vitamīna antagonists, tas bloķē K vitamīna sintēzi aknās, un līdz ar to kavē arī K vitamīna atkarīgo recēšanas faktoru sintēzi (II, VII, IX un X). Varfarīna darbības pamatā ir K vitamīna epoksīda reduktāzes (VKOR) nomākšana, līdz ar to tas liedz iespēju sintezēties K vitamīnam (Tie and Stafford, 2008).

Gan nefrakcionētais (NFH), gan tā atvasinājumi – zemas molekulmasas heparīni (LMWH) bloķē protrombīna pārveidošanu trombīnā un fibrinogēna pārveidošanu par fibrīnu jeb nešķīstošo trombu. Heparīni saistās ar enzīmu inhibitoru – antitrombīnu III, radot tā aktivizēšanu. Aktivizētais antitrombīns III inaktivē trombīnu un citus procesā iesaistītos enzīmus, visbiežāk tieši Xa faktoru (Subbarao, 2012).

1.7.2. Antikoagulantu terapija

Antikoagulantus lieto trombotisko komplikāciju aizkavēšanai un profilaksei. Antikoagulanti nešķīdina jau izveidojušos asins recekļus, bet gan pasargā no pārmērīgas koagulācijas (Biksone un Behmanis, 2013). Antikoagulantu darbība ir lēnāka, bet efektīvāka nekā antiagregantu, tādēļ tos galvenokārt ieteicams lietot cilvēkiem ar augstu insulta risku un cilvēkiem ar priekškambaru fibrilāciju jeb mirdzaritmiju (Hirsh, 2008). Visi antikoagulanti darbojas atšķirīgos koagulācijas kaskādes līmeņos. Heparīnus biežāk izmanto stacionāros, savukārt perorālos līdzekļus – ambulatorajā praksē (Biksone un Behmanis, 2013).

1.7.3. Heparīns un zemas molekulmasas heparīni

Pirmais antikoagulants – nefrakcionētais heparīns, tika atklāts 1916. gadā, tā atklājēji bija Džejs Maklīns (*Jay McLean*) un Viljams Henrijs Hovels (*William Henry Howell*). Tas tika izolēts no suņa aknu šūnām (grieķu valodā “*hepar*” ir aknas, tādējādi ir cēlies tā nosaukums).

Heparīns tika izmantots smagākos gadījumos, kad pacients jau nonāca slimnīcā, tas tika un tiek ievadīts intravenozi Tālākai terapijai, kas bija nepieciešama pēc izrakstīšanas no stacionāra, tika nozīmēts varfarīns (Hirsh, 2008).

1970. gadā pētnieku grupa no Stokholmas, Londonas un Hamiltonas uzsāka darbu pie zemas molekulmasas heparīniem (LMWH). Biežāk izmantotie LMWH ir bemiparīns, dalteparīns un enoksaparīns. Pēc Zāļu valsts aģentūras patēriņa statistikas datiem heparīna vidējais gada patēriņš Latvijā ir 0,20 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā, savukārt dalteparīna un enoksaparīna patēriņš 0,35 DDD/1000 iedzīvotāji/dienām (ZVA patēriņa statistikas dati, 2015).

LMWH salīdzinājumā ar heparīnu ir vairākas priekšrocības: tiem ir mazāk izteiktu blakusparādību un tie rada paredzamāku atbildes reakciju, lielākajai daļai pacientu nav nepieciešama devas pielāgošana jeb monitorēšana. LMWH vājāk inhibē trombocītu funkciju,

līdz ar to ir potenciāli mazāks asiņošanas risks, vēl viena svarīga priekšrocība ir tāda, ka tiem ir augstāka biopieejamība, kas ir ~ 90% (heparīnam tikai ~30%) (Grayl et al, 2008).

Liels ieguvums ir arī tas, ka LMWH injicē subkutāni jeb zem ādas, tādēļ pacientiem nav nepieciešama devas monitorēšana, un pacienti ārstēšanu var veikt mājās apstākļos nevis slimnīcā (Hirsh, 2008).

Redzot to, ka LMWH ir vairāk priekšrocību, jau 1980. gadā LMWH aizstāja vairākas heparīna indikācijas. To galvenās indikācijas ir DVT ārstēšana, nestabilas stenokardijas, miokarda infarkta vai insulta ārstēšana, DVT trombozes profilaksei pēc ķirurģiskām manipulācijām vai DVT profilakse guļošiem pacientiem pēc akūtas slimības. Heparīnu galvenokārt izmanto tikai venozu trombožu, miokarda infarkta un citu trombembolisku saslimšanu ārstēšanai (Hirsh, 2008).

1.7.4. Varfarīns

1960. gadā tika atklāts pirmais perorālais antikoagulants – varfarīns (Hirsh, 2008). Šī medikamenta galvenās indikācijas ir trombembolisko komplikāciju profilakse pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju vai sirds vārstuļu protēzēm, dziļo vēnu trombozes profilakse un ārstēšana (*European Medicines Agency, 2016*).

Lēmumu par varfarīna terapiju ir jānovērtē katram pacientam individuāli – tāpat kā pirms visu medikamentu lietošanas ir jāizvērtē gan riski, gan ieguvumi. Varfarīna terapijai tas ir īpaši svarīgi, jo pat pie vismazākās devas palielināšanas ir iespējama nopietna asiņošana. Ļoti svarīga ir pacienta izglītošana, pacientam ir jābūt informētam par citu medikamentu ietekmi, par pārtikas ietekmi, pacientam ir jāzina kā rīkoties, ja gadījumā varfarīna deva tiek izlaista, vai tieši otrādi – tas tiek pārdozēts (Tideman et al., 2015).

Antikoagulantu terapijā ar varfarīnu ir nepieciešamas regulāras asins analīzes jeb devas monitorēšana, lai nodrošinātu pareizu zāļu devu. Tas ir ļoti nozīmīgi, jo vāja deva palielina trombu veidošanos un insulta risku, savukārt pārāk liela deva var novest pie stipras asiņošanas (*American Stroke Association, 2015*).

Varfarīna devu nosaka, izmantojot starptautisko normalizēto intevālu – INR (*International Normalised Ratio*). Tas ir intervāls, kura terapijas ietvaros terapija ir efektīva, bet nerada asiņošanu. Bieži ir novērojamas INR svārstības, jo varfarīna efektivitāti ietekmē medikamenti un arī pārtika (Hull and Garcia, 2016).

Varfarīna zāļu aprakstā terapijas noteiktās INR robežas trombembolisko komplikāciju profilaksei ir 2,5-3,5, savukārt pārējām indikācijām INR ir 2,0-3,0 robežās (1.6.att). Pacientiem, kuriem pirms terapijas INR ir zem 1,2, varfarīns jālieto pa 10 mg 3 dienas pēc

kārtas, 4 dienā jānosaka INR un jālieto devas pēc tabulas (tabula). Savukārt, ja pacientiem INR pirms terapijas ir virs 1,2, tad varfarīns 2 dienas pēc kārtas ir jālieto pa 5 mg un tālāk pēc tabulas (tabula) (Tideman et al., 2015).

| Diena | INR | Varfarīna deva, mg/dienā |
|-------|-----------|--|
| 1. | - | 10 (5*) |
| 2. | - | 10 (5*) |
| 3. | < 2,0 | 10 (5*) |
| | 2,0 - 2,4 | 5 |
| | 2,5 - 2,9 | 3 |
| | 3,0 - 3,9 | 2,5 |
| | > 4,0 | izlaist vienu dienu |
| 4.-6. | < 1,4 | 10 |
| | 1,4 - 1,9 | 7,5 |
| | 2,0 - 2,4 | 5 |
| | 2,5 - 2,9 | 4,5 |
| | 3,0 - 3,9 | 3 |
| | 4,0 - 4,5 | izlaist vienu dienu, pēc tam 1,5 |
| | > 4,5 | izlaist divas dienas, pēc tam 1,5 |
| 7.- | | Varfarīna nedēļas deva |
| | 1,1 - 1,4 | Paaugstināt par 20 % |
| | 1,5 - 1,9 | Paaugstināt par 10 % |
| | 2,0 - 3,0 | Devu nemainīt |
| | 3,1 - 4,5 | Samazināt par 10 % |
| | > 4,5 | Izlaist līdz INR < 4,5, tad turpināt ar par 20 % samazinātu devu |

1.6.att. Varfarīna INR noteiktās robežas (*European Medicines Agency, 2016*)

Pirmās 6 dienas no ārstēšanas uzsākšanas, kamēr tiek sasniegts stabils INR līmenis, mērījumi ir jāveic katru dienu, taču pēc tam tos nepieciešams veikt reizi mēnesī.

1.7.5. Jaunākie antikoagulanti: rivaroksabans un dabigatrāna eteksilāts

Jaunāko antikoagulantu – rivaroksabana un dabigatrāna eteksilāta galvenā indikācija ir insulta un sistemātiskas embolijas profilakse pacientiem ar priekškambaru fibrilāciju un papildus vienu vai vairākiem riska faktoriem (piemēram, hipertensija, cukura diabēts, vecums ≥ 75 gadi) (*European Medicines Agency, 2016*).

Jaunākie antikoagulanti ir apstiprināti arī dziļo vēnu trombozes ārstēšanai un profilaksei pacientiem, kuriem tika veikta pilnīga gūžas vai ceļa locītavas protezēšana un arī plaušu trombembolijas profilaksei (Kenneth, 2013). Terapija, kas tiek nozīmēta pēc nesenām ķirurģiskām operācijām, parasti ir īslaicīga: 3 mēneši. Ilgstošāku terapiju nozīmē, ja ir pastāvīgi riska faktori.

Rivaroksabana devas un lietošana ir atkarīga no indikācijām. Insulta un embolijas profilaksei ieteicamā deva ir 20 mg vienu reizi dienā. DVT ārstēšanai un PE profilaksei 1. –

21. dienā ir jālieto 15 mg divas reizes dienā, maksimālā deva ir 30 mg, pēc 22. dienas un turpmāk ir jālieto 20 mg vienu reizi dienā (Toby and Dobesh, 2014).

Dabigatrāna eteksilāta lietošana arī ir atkarīga no indikācijām. Piemēram, pacientiem pēc venozās tromboembolijas pēc gūžas locītavas protezēšanas ieteicamā deva ir 220 mg dienā (2 kapsulas pa 110 mg), ārstēšana parasti ir 10 dienas. Pēc gūžas locītavas protezēšanas ieteicamā deva arī ir 220 mg dienā, bet lietošana gan paredzēta ilgāku laiku, kas ir 28 – 35 dienas (European Medicines Agency, 2016).

1.7.6. Jaunāko antikoagulantu salīdzinājums ar varfarīnu

Kopš 1960. gada K vitamīna antagonisti bija vienīgie pieejamie perorālie antikoagulanti, taču kopš 2010. gada ir pieejams – dabigatrāna eteksilāts, kas ir ieguvis apstiprinājumu insulta profilaksei priekšskambaru fibrilācijas riska dēļ. Tam sekoja arī rivaroksabana un apiksabama apstiprināšana šai indikācijai.

Daudzi klīniskie pētījumi liecina par to, ka jaunākajiem antikoagulantiem ir lielākas priekšrocības un tas ir drošāks lietošanā salīdzinājumā ar K vitamīna antagonistiem (Kenneth, 2013).

1.1.tabula

Jaunāko perorālo antikoagulantu salīdzinājums ar varfarīnu

| | Varfarīns | Rivaroksabans, dabigatrāna eksilāts |
|--|--|--|
| Darbības sākums, efekts uz koagulācijas faktoru inhibīciju | Lēns, ~ 2-7 dienu laikā | Ātrs, ~2-4 h |
| Deva | Mainīga (nosakot INR līmeni) | Fiksēta (rivaroksabanam 15 vai 20 mg 1-2x dienā, dabigatrānam 110 mg 2x dienā) |
| Pārtikas ietekme | Ir (spināti, salātu lapas u.c. zaļie dārzeņi) | Nav konkrēti zināmas pārtikas ietekmes |
| Medikamentu mijiedarbība | Ir (metranidazols, propranolol u. c.) | Ir (mazāk izteikta) |
| Eliminācijas laiks | Garš, ~30-60 h | Īss, ~ 5-14 h |
| Antidots | K vitamīns | Rivaroksabanam - nav; Dabigatrānam - Praxbind (idarucizumabs) |
| Lietošana bērniem | Jā | Nē |

Salīdzinot jaunākos antikoagulantus ar varfarīnu, viens būtisks aspekts varfarīna lietošanā ir tas, ka tā efektivitāti ļoti ietekmē arī citi medikamenti un atsevišķi pārtikas produkti, kas var padarīt antikoagulantu terapiju traucējošu insulta pacientiem (*American Stroke Association, 2015*).

Varfarīns ir K vitamīna antagonists, tas aizkavē vitamīna K atkarīgo asinsreces faktoru sintēzi aknās. Varfarīns darbojas, samazinot K vitamīna daudzumu organismā, tādēļ, lietojot varfarīnu, ir jācenšas izvairīties no K vitamīnu saturošiem produktiem.

Pārtikas produkti, kas ir bagāti ar K vitamīnu ir zaļie dārzeņi un lapas – lapu kāposti, spināti, Briseles kāposti, salātu lapas, spināti arī avokado, kivi, sojas pupiņas u.c. Vitamīnu K satur arī zaļā tēja, tādēļ arī tās lietošana varfarīna terapijas laikā nav ieteicama (Hull and Garcia, 2016).

Varfarīna efektivitāti un iedarbību lielā mērā ietekmē arī medikamenti, piemēram, medikamenti, kas pastiprina varfarīna darbību un palielina asiņošanas risku ir NSPL, antihistamīna preparāti, paracetamols, vairogdziedzera hormoni un dažas antibiotikas – tetraciklīni, aminoglikozīdi, eritromicīns. Savukārt medikamenti, kas samazina varfarīna darbību un palielina trombu veidošanās risku ir karbamazepīns un barbiturāti, perorālie pretdiabēta līdzekļi, K vitamīns un spironolaktons (Hull and Garcia, 2016).

No uztura bagātinātājiem un augu izcelsmes līdzekļiem varfarīna darbību var pastiprināt gingko biloba, ķiploku un salvijas preparāti, savukārt pavājināt – asinszāles un žeņšeņa preparāti (Hull and Garcia, 2016).

1.8. Antikoagulantu un antiagregantu blakusparādības

Visām zālēm ir noteiktas blakusparādības, bet daudzi cilvēki šīs blakusparādības neizjūt vai arī spēj tikt galā ar tām. Visbiežāk zāļu ieguvumi ir svarīgāki par sīkām blakusparādībām, tomēr ir gadījumi, kad ir nepieciešama ārsta palīdzība, tādā gadījumā ārsts var samazināt devu vai arī mainīt zāles.

Lietojo antikoagulantus, tūlītēja medicīniskā palīdzība ir nepieciešama, ja pacienta ir pārdozējis ir apgrūtināta elpošana, sejas, lūpu vai mēles pietūkums, ja pacientam ir ļoti stipras galvassāpes (tā var būt pazīme par asiņošanu galvas smadzenēs). Medicīniskā palīdzība steidzami ir jāmeklē arī gadījumos, kad tiek novērota jebkura patoloģiska asiņošana, piemēram, kā: deguna asiņošana, asiņošana no maksts, asiņaini vai melni izkārnījumi un asiņains urīns (Works, 2014).

Mazāk nopietnas blakusparādības, kas skar antikoagulantu lietotājus ir ādas izsitumi, galvas reiboņi, dabigatrāna eteksilāts var izraisīt kuņģa darbības traucējumus vai sāpes vēderā.

Injicējot heparīnu, injekcijas vietā var rasties nelielas sāpes, iekaisums un zilumi. Vismazāk blakusparādību izraisa rivaroksabans, tas tiek uzskatīts par drošāko no antikoagulantiem (Works, 2014).

Sakarā ar šo zāļu vielu izraisītajām blakusparādībām, palielinās arī komplikāciju risks, un daži pacienti šos medikamentus nedrīkst izmantot vispār. Ja pacientam ir asinsreces traucējumi, cukura diabēts, augsts asinsspiediens, līdzsvara traucējumi, aknu vai nieru darbības traucējumi, tad, piemēram, varfarīns, var palielināt komplikāciju risku. Grūtniecības un bērna zīdīšanas laikā varfarīnu ir kategoriski aizliegts lietot, jo tas var radīt ļoti lielu kaitējumu vai pat augļa nāvi.

Biežāk novērotās blakusparādības, lietojot antiagregantus (gan acetilsalicilskābei, gan klopidogrelu) ir sāpes vēderā, caureja, čūlu veidošanās, vieglas asiņošanas, piemēram, deguna asiņošana, zilumu veidošanās zemādā, viegla brūču asiņošana un smaganu asiņošana, asinsreces traucējumi, hematūrija. Blakusparādības, ko var izraisīt acetilsalicilskābes lietošanas ir reibonis, galvassāpes, apjukums, troksnis ausīs, ir iespējamās arī alerģiskas reakcijas – nātrene, pūslīši un izsitumi uz ādas (Biksone un Behmanis, 2013).

1.9. Antikoagulantu pārdozēšana

Steidzama neatliekamā medicīniskā palīdzība ir nepieciešama, ja kādu iemeslu dēļ pacients ir pārdozējis kādu no antotrombotiskajiem līdzekļiem. Pētījumu rezultāti parāda, ka visbiežāk pacienti no antitrombotiskajiem līdzekļiem pārdozē varfarīnu, ja tas netiek lietots bez pienācīgas uzraudzības un netiek ievēroti INR rādītāji (Banerjee et al, 2012).

Pētījumos ir teikts, ka ik gadu aptuveni 6,5% varfarīna lietotājiem ir novērojamas asiņošanas, parasti tās ir urīnceļu un kuņģa – zarnu trakta asiņošanas. Savukārt aptuveni 1% varfarīna lietotāju saskaras ar intrakraniālu asiņošanu, kas bieži vien nesāņemot medicīnisko palīdzību ir letāla (Banerjee et al, 2012).

K vitamīns ir antidots varfarīna pārdozēšanas gadījumā, tas palielina protrombīna daudzumu un tādējādi aptur asiņošanu (Tran et al, 2013). K vitamīns jālieto tādā devā, lai ātri samazinātu INR drošā diapazonā. Ja asiņošana nav nopietna, tad K vitamīna devai ir jābūt <5 mg (piemēram, no 1 līdz 2,5 mg). Ja pacientam nav nozīmīga asiņošana ir ļoti svarīgi izvairīties no lielām K vitamīna devām (5-10 mg), jo tās pacientiem var izraisīt varfarīna rezistenci vismaz uz vienu nedēļu (Chairman, 2002). Klīniskajā praksē tiek izmantots K₁ vitamīns (Konakions) un K₃ vitamīns (vikasols) (Biksone un Behmanis, 2013).

No jaunākajiem antikoagulantiem antidots pagaidām ir pieejams tikai dabigatrānam. Praxbin (idarucizumabs) ir medikaments, kam ir pretēja darbība dabigatrānam. Šis

medikaments ir humanizēts monoklonālas antivielas fragments un tā lietošana ir atļauta tikai slimnīcā (European Medicines Agency, 2016).

2. MATERIĀLI UN METODEDES

Maģistra darba pētījumā tika elektroniski apkopoti dati par medikamentu apriti laika periodā 3 gadi (2013.01.01. – 2015.12.31), dati tika saņemti SIA “Euroaptieka” no aptieku vadītājām. Antitrombotiskie medikamenti tika atlasīti pēc medikamentu grupām un aktīvajām vielām.

Pētījuma vietas:

SIA “Euroaptieka” aptiekas, kas atrodas 4 dažādos Latvijas reģionos (Rīgā, Daugavpilī, Jelgavā un Liepājā). Aptieku atrašanās vieta katrā pilsētā tika izvēlēta līdzīgas, tas nozīmē, ka aptiekas atrodas netālu no poliklīnikām un ārstu praksēm.

Pētījumā iekļautie medikamenti:

1. Antikoagulanti tablešu zāļu formās:

- 1.1. Rivaroksabana preparāti: Xarelto tbl. 10 mg N10, N30; Xarelto tbl. 15 mg N28, N42, N98; Xarelto tbl. 20 mg N28, N98.
- 1.2. Dabigatrāna eteksilāta preparāti: Pradaxa tbl. 75 mg N30; Pradaxa tbl. 110 mg N60; Pradaxa tbl. 150 mg N60.
- 1.3. Varfarīna preparāti: Orfarin tbl. 3 mg N100; Orfarin tbl. 5 mg N100; Warfarin Grindex tbl. 3 mg N100; Warfarin Grindex tbl. 5 mg N100.

2. Antiagreganti tablešu zāļu formās:

- 2.1. Klopidoģrela preparāti: Clopidogrel Krka tbl. 75 mg N28; Plavix tbl. 75 mg N28, N84
- 2.2. Klopidoģrela un acetilsalicilskābes preparāti: Duo Plavin tbl. 75/100 mg N28
- 2.3. Acetilsalicilskābes preparāti: Trombo ASS tbl. 50 mg N100, Trombo ASS tbl. 75 mg N100, Trombo ASS tbl. 100 mg N100, Cardio Aspirin tbl. 100 mg N28, N100.
- 2.4. Acetilsalicilskābes un magnija preparāti: Hjertemagnil tbl. 75/10,5 mg N100, Hjertemagnil tbl. 150/21 mg N100.

Visi antitrombotiskie līdzekļi tika pārrēķināti kopējā medikamentu patēriņā, kas tiek izteikti definētajās dienas devās (DDD). DDD katram medikamentam tika atrasta izmantojot ATC/DDD indeksu, izņēmums bija acetilsalicilskābes preparāti, kam DDD tika pieņemts kā 100 mg.

PVO noteiktās DDD attiecīgajai vielai

| | Aktīvās vielas nosaukums | DDD |
|----|---------------------------------|------------|
| 1. | <i>Warfarinum natricum</i> | 7,5 mg |
| 2. | <i>Rivaroxabanum</i> | 20 mg |
| 3. | <i>Dabigatranum etexilatam</i> | 300 mg |
| 4. | <i>Clopidogrelum</i> | 75 mg |
| 5. | <i>Acidum acetylsalicylicum</i> | 100 mg |

Zāļu Valsts aģentūra (ZVA) medikamentu statistikas datu apstrādei izmanto sekojošu formulu:

$$\frac{\text{aktīvās vielas daudzums} * 1000}{\text{DDD} * 365 * \text{Latvijas iedzīvotāju skaits}}$$

Ņemot vērā to, ka dati tika ņemti no 4 aptiekām dažādās Latvijas pilsētās – Rīgā, Daugavpilī, Jelgavā un Liepājā, tad formulā netika izmantots kopējais iedzīvotāju skaits Latvijā, bet gan iedzīvotāju skaits attiecīgajā pilsētā.

Medikamentu patēriņš katrā Latvijas reģionā tika izteikts kā DDD uz 1000 iedzīvotājiem attiecīgi katrā reģionā. Dati tika aprēķināti pēc sekojošās formulas:

$$\frac{\text{aktīvās vielas daudzums} * 1000}{\text{DDD} * 365 * \text{attiecīgās pilsētas iedzīvotāju skaits}}$$

Devu patēriņš tika izteikts kā tablešu skaits uz 1000 iedzīvotājiem attiecīgi katrā Latvijas reģionā. Datu aprēķināšana tika veikta pēc sekojošās formulas:

$$\frac{\text{tablešu skaits} * 1000}{365 * \text{attiecīgās pilsētas iedzīvotāju skaits}}$$

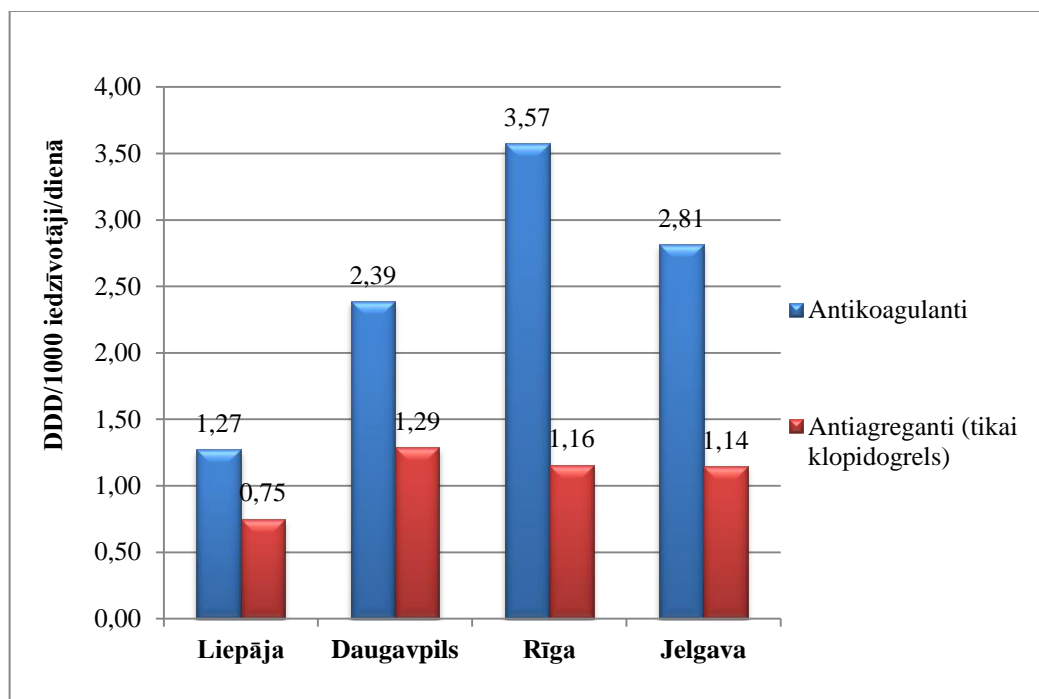
Saskaņā ar Pilsonības un migrācijas lietu pārvaldes datiem tika noskaidrots iedzīvotāju skaits katrā pilsētā attiecīgajā gadā.

Iedzīvotāju skaits pilsētās laika periodā 3 gadi

| | 2013 | 2014 | 2015 |
|------------|---------|---------|---------|
| Rīga | 643 600 | 643 422 | 641 144 |
| Daugavpils | 98 089 | 96 792 | 95 467 |
| Jelgava | 57 773 | 57 332 | 57 180 |
| Liepāja | 71 926 | 71 125 | 70 630 |

3. REZULTĀTI

3.1. Antikoagulantu un antiagregantu patēriņa salīdzinājums 4 aptiekās dažādās pilsētās laika periodā 2013. – 2015. gads

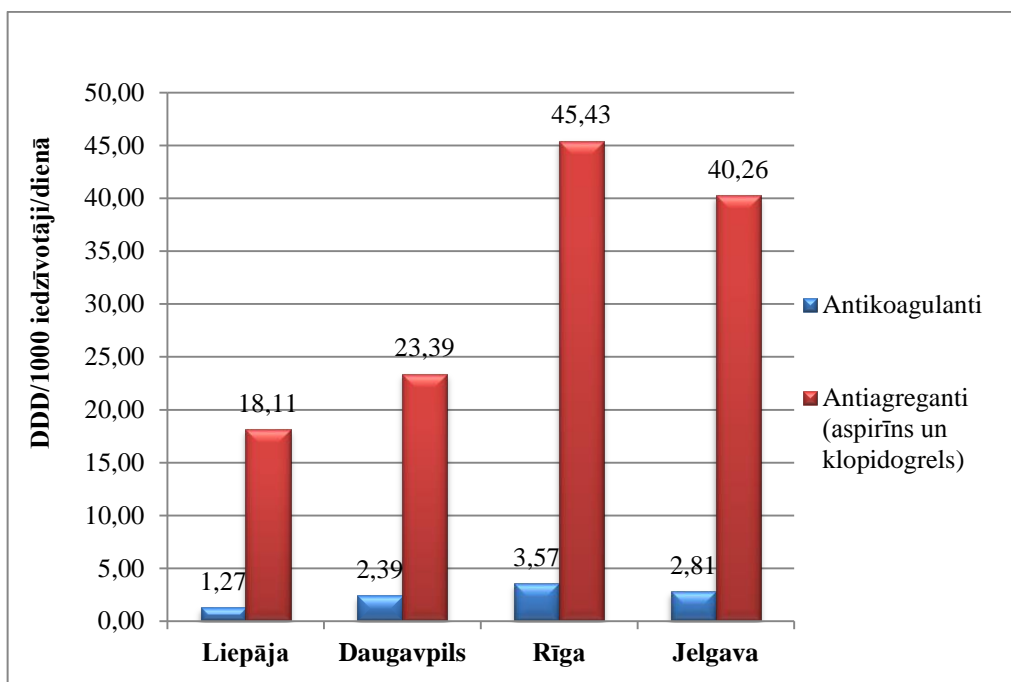


3.1.att. Antikoagulantu un recepšu antiagreganta (klopidoģrela) patēriņa salīdzinājums 4 dažādās aptiekās 2013. -2015. gadā

Viens no galvenajiem darba uzdevumiem bija noskaidrot, kuri no antitrombotiskajiem medikamentiem tiek patērēti vairāk: antikoagulanti vai antiagreganti. 3.1. attēlā parādīts, ka, salīdzinot antikoagulantus un antiagregantus, kuri tiek izsniegti tikai pret recepti (klopidoģrela un kombinētais klopidoģrela/aspīrina preparāts), antikoagulanti tiek patērēti ievērojami vairāk.

Vislielākais antikoagulantu patēriņš 2013.- 2015. gadā ir Rīgas aptiekā – 3,57 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā, nākamā seko Jelgavas aptieka ar patēriņu 2,81 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā, vēl nedaudz mazāk Daugavpils aptiekā – 2,39 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā un vismazākais patēriņš ir Liepājā, kas ir 1,27 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā.

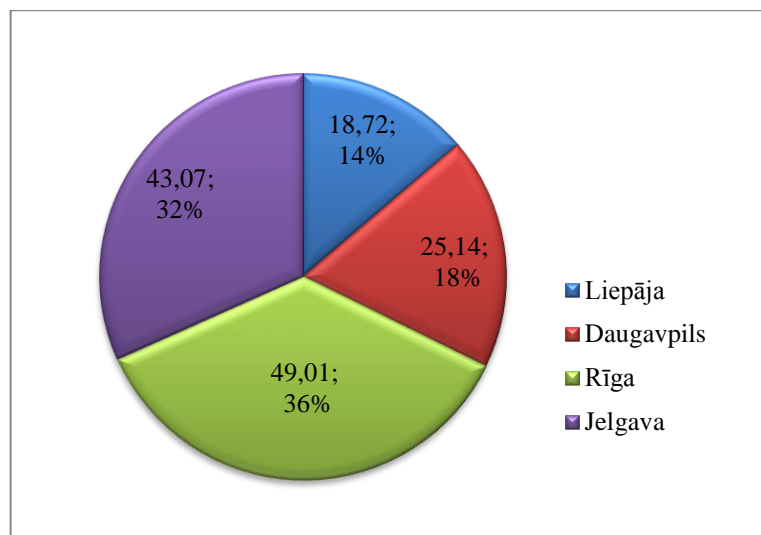
Antiagregantu, kas tiek izsniegti tikai pret ārsta izrakstītu recepti, patēriņš 2013.-2015. gadā ir gandrīz uz pusi mazāks nekā antikoagulantiem. Vislielākais pieprasījums ir Daugavpils aptiekā – 1,29 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā, savukārt vismazākais Liepājā – 0,75 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā. Rīgas un Jelgavas aptiekās patēriņš būtiski neatšķiras, Rīgā tas ir 1,16 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā un Jelgavā 1,14 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā.



3.2.att. Antikoagulantu un kopējā antiagregantu (klopidogrela un acetilsalicilskābes) patēriņa salīdzinājums 4 dažādas aptiekās 2013. -2015. gadā

Ja salīdzina antikoagulantus un visus pētītos antiagregantus (gan klopidogrela, gan acetilsalicilskābes preparātus, kas ir pieejami bez receptes), tad iegūtie rezultāti ievērojami atšķiras (3.2.att.). Šajā gadījumā 2013. – 2015. gada patēriņš ir lielāks antiagregantiem.

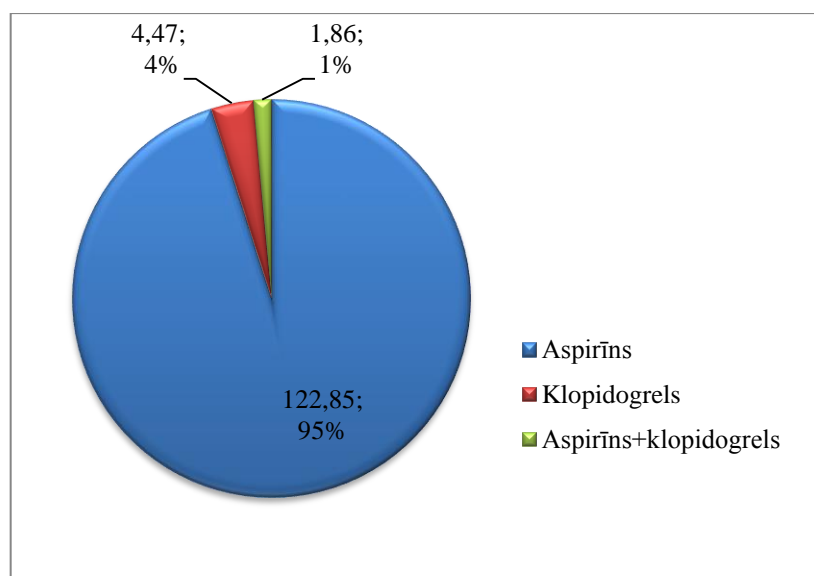
Vislielākais patēriņš ir aptiekā, kas atrodas Rīgā – 45,43 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā, nedaudz mazāk Jelgavas aptiekā – 40,26 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā. Gandrīz uz pusi mazāk šie medikamenti ir pieprasīti Daugavpils aptiekā, kas ir 23,39 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā un Liepājā – 18,11 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā.



3.3.att. Antitrombotisko medikamentu kopējā patēriņa salīdzinājums 4 dažādas aptiekās 2013. -2015. gadā

Salīdzinot kopējo antitrombotisko medikamentu patēriņu pilsētu starpā, tad 3.3. att. var novērot, ka vislielākais pieprasījums pēc šiem medikamentiem ir Rīgas aptiekā, kas ir 49,01 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā (36 % no kopējā antitrombotisko medikamentu patēriņa). Nākamais lielākais patēriņš ir Jelgavas aptiekā – 43,07 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā (32 % no kopējā patēriņa). Daugavpils aptiekā patēriņš ir gandrīz uz pusi mazāks, kas ir 25,14 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā (18 % no kopējā patēriņa). Savukārt vismazākais šo medikamentu patēriņš ir Liepājas aptiekā – 18,72 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā (14 % no kopējā patēriņa).

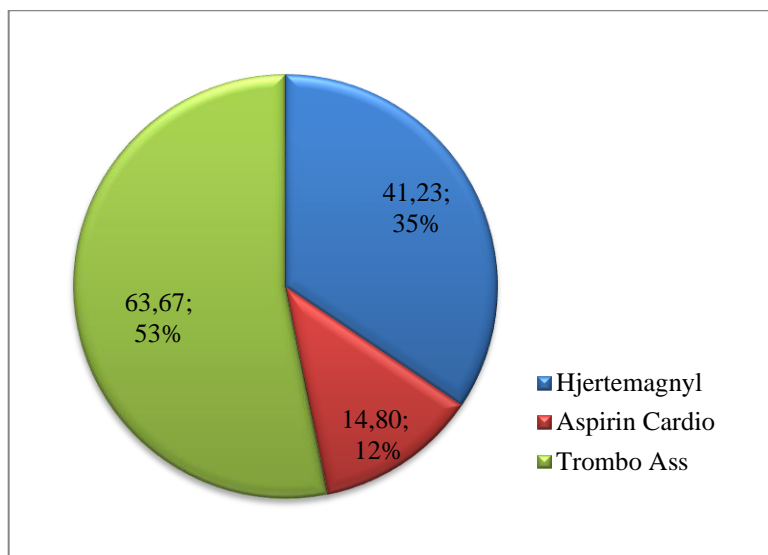
3.2. Antiagregantu patēriņš 4 aptiekās dažādās pilsētās laika periodā 2013. – 2015. gads



3.4.att. Antiagregantu patēriņš 4 aptiekās laika periodā 2013. – 2014. gads

Viens no darba uzdevumiem bija salīdzināt bezrecepšu antiagreganta – acetilsalicilskābes pieprasījumu ar klopidogrela un kombinētā preparāta pieprasījumu, kas ir izsniedzami tikai pret ārsta izrakstītu recepti.

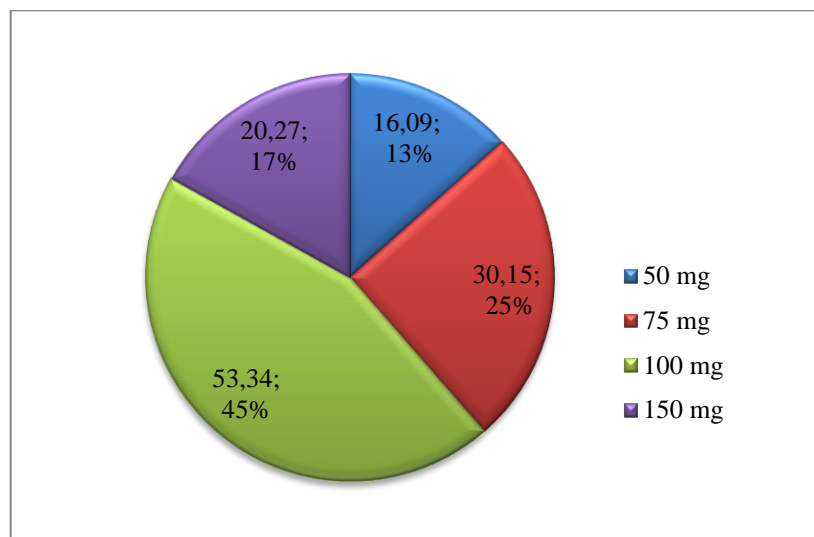
3.4. attēlā var novērot, ka acetilsalicilskābes patēriņš 4 Latvijas aptiekās ir ievērojami lielāks, kas triju gadu laikā ir 122,85 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā (95% no kopējā antiagregantu patēriņa), klopidogrela preparātu patēriņš ir salīdzinoši mazāks – 4,47 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā (4% no kopējā antiagregantu patēriņa), savukārt kombinētā preparāta, kas satur acetilsalicilskābi un klopidogrelu patēriņš ir 1,86 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā (1% no kopējā antiagregantu patēriņa).



3.5.att. Acetilsalicilskābes preparātu patēriņa salīdzinājums 4 aptiekās laika periodā 2013. -2015. gads

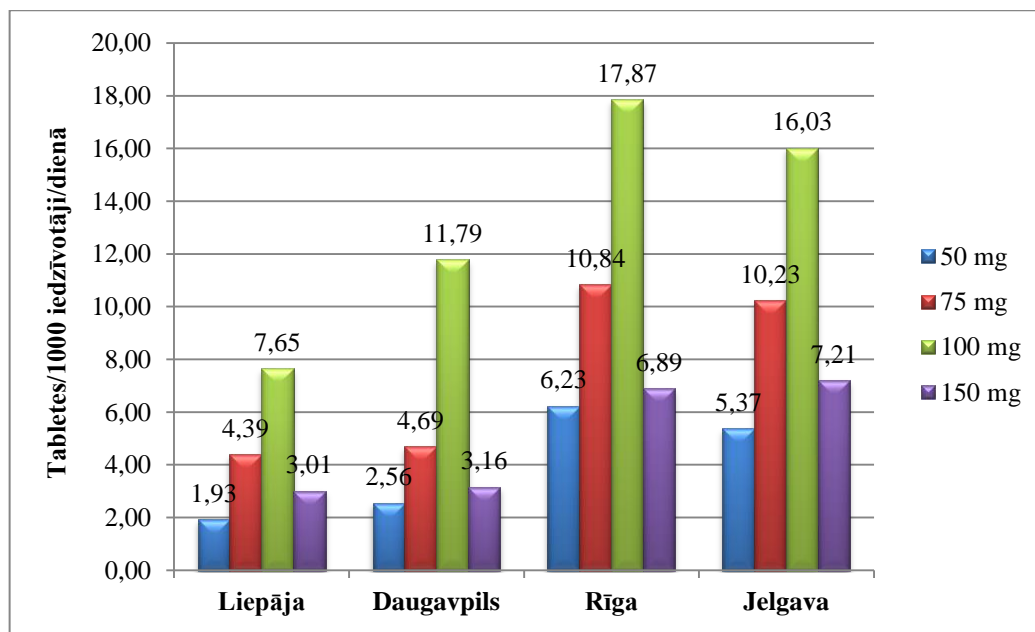
3.5. attēlā ir atspoguļots patēriņš 3 dažādiem acetilsalicilskābes preparātiem laika posmā no 2013. – 2015. gadam. Šie visi 3 preparāti farmācijas tirgū ir ļoti pieprasīti, bet to sastāvs nedaudz atšķiras, tādēļ tika noskaidrots, kuru acetilsalicilskābes preparātu pacienti izvēlas biežāk.

Pēc iegūtajiem datiem var novērot, ka visbiežāk pacienti izvēlas Trombo Ass preparātu, tā patēriņš 3 gadu laika periodā ir 63,67 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā, pārrēķinot procentos, tas ir 53% no acetilsalicilskābes patēriņa šajā laika periodā. Nākamais visbiežāk pieprasītais acetilsalicilskābes preparāts ir Hjertemagnyl, tā patēriņš ir 41,23 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā, kas ir 35% no kopējā patēriņa. Visretāk pacienti izvēlas Aspirin Cardio preparātu, tā patēriņš ir tikai 14,80 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā, kas ir 12% no kopējā patēriņa.



3.6.att. Acetilsalicilskābes preparātu patēriņa salīdzinājums 4 aptiekās pēc izsniegtajām devām

3.6. attēlā ir atspoguļoti dati par acetilsalicilskābes devu apriti 4 aptiekās. Pēc aprites datiem var redzēt, ka pacienti visbiežāk izvēlas 100 mg acetilsalicilskābes preparātus, kas ir 53,54 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā (45% no izsniegtā acetilsalicilskābes daudzuma). Līdzīgā daudzumā pacienti izvēlas 75 mg un 150 mg acetilsalicilskābes preparātus, 75 mg patēriņš ir 30,15 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā (25% no izsniegtā acetilsalicilskābes daudzuma), savukārt 150 mg acetilsalicilskābes patēriņš ir 20,27 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā (17% no izsniegtā acetilsalicilskābes daudzuma). Vismazāk tiek patērēta 50 mg deva, kas ir 13% no kopēja acetilsalicilskābes patēriņa, tas ir, 16,09 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā.

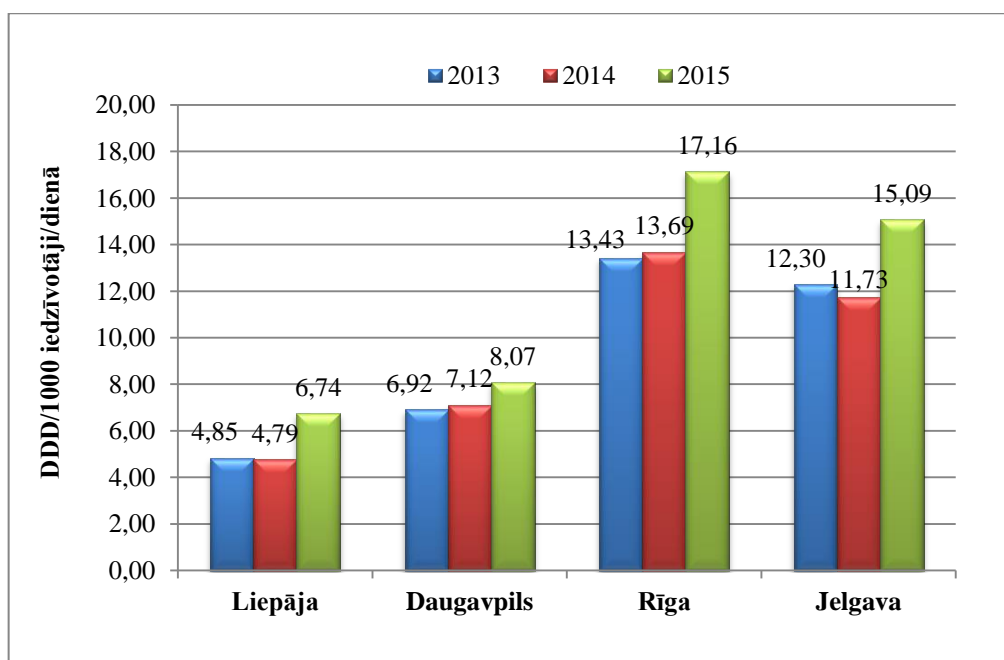


3.7.att. Acetilsalicilskābes preparātu patēriņa salīdzinājums 4 aptiekās pēc izsniegtajām devām 2013.-2015. gadā

3.7. attēlā var apskatīt pieprasītākās devas katrā pilsētā. Kā jau iepriekš tika minēts, tad vispopulārākā acetilsalicilskābes deva ir 100 mg, to izvēlas visbiežāk arī visās pētītajās pilsētās, Rīgas aptiekā šīs devas patēriņš triju gadu laikā ir 17,87 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā, Jelgavā 16,03 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā, Daugavpilī 11,79 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā un Liepājā 7,65 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā.

Nākamā pieprasītākā deva visās pilsētās ir 75 mg, Rīgas aptiekā patēriņš triju gadu laikā ir 10,84 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā, Jelgavas aptiekā 10,23 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā, Daugavpils aptiekā 4,69 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā un Liepājas aptiekā 4,39 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā.

50 mg un 150 mg devas pacienti izvēlas mazākā daudzumā. Rīgas aptiekā 150 mg devas patēriņš ir 6,89 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā, Jelgavā 7,21 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā, Daugavpilī 3,16 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā un Liepājas aptiekā 3,01 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā. Savukārt 50 mg devas patēriņš Rīgā ir 6,23 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā, Jelgavā 5,37 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā, Daugavpils aptiekā 2,56 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā un Liepājas aptiekā 1,93 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā.

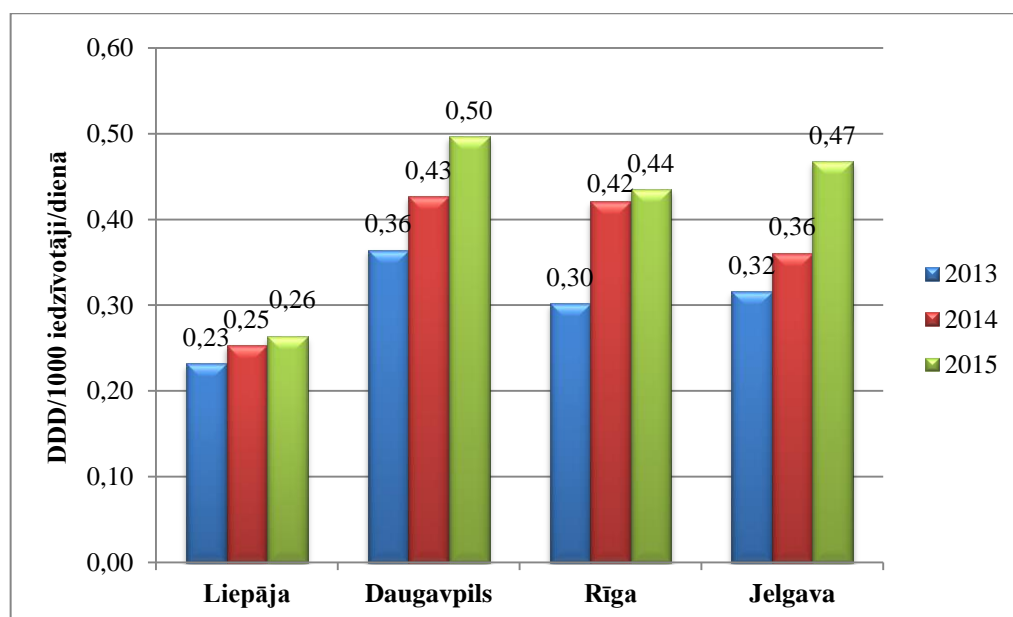


3.8. att. Acetilsalicilskābes patēriņš 2013.-2015. gadā 4 aptiekās

Ja salīdzina vienas pilsētas 2013. un 2014. gada acetilsalicilskābes patēriņu, tad tie ir ļoti līdzīgi, piemēram, 2013. gadā Liepājā tas ir 4,85 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā un 2014. gadā – 4,79 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā, savukārt jau 2015. gadā tas ievērojami palielinājās – līdz pat 6,74 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā (3.8. att.).

3.2.5. attēlā var redzēt, ka visaugstākais acetilsalicilskābes patēriņš ir tieši 2015. gadā – Daugavpilī tas ir 8,07 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā, Rīgā gandrīz 2 reizes vairāk – 17,16 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā un Jelgavā acetilsalicilskābes patēriņš šajā gadā ir 15,09 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā.

Salīdzinot acetilsalicilskābes patēriņu pilsētu starpā, tad var novērot, ka visaugstākais pieprasījums ir tieši Rīgā – katru gadu tas ir gandrīz 2 reizes augstāks nekā Liepājā un Daugavpilī. Savukārt, ja salīdzina Rīgu un Jelgavu, tad acetilsalicilskābes patēriņš ir līdzīgs, tomēr Jelgavā tas ir nedaudz mazāks.



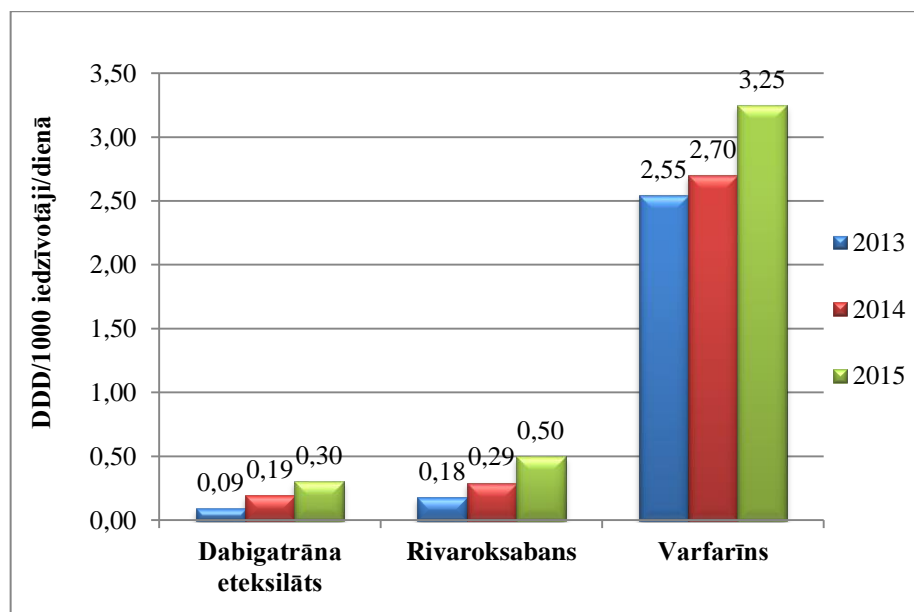
3.9.att. Klopidoģrela patēriņš 2013.-2015. gadā 4 aptiekās

Pētījumā tika konstatēts, ka visās 4 aptiekās klopidoģrela patēriņš katru gadu pieaug (3.9. att.). Kopumā klopidoģrels visvairāk ir patērēts Daugavpils aptiekā – 2013. gadā patēriņš ir 0,36 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā, 2014. gadā 0,43 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā un 2015. gadā patēriņš jau ir pieaudzis līdz 0,50 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā.

Rīgas un Jelgavas aptiekā klopidoģrela patēriņš būtiski neatšķiras. Rīgā 2013. gadā tas ir 0,30 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā, 2014. gadā 0,42 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā un 2015. gadā 0,44 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā. Savukārt Jelgavas aptiekā 2013. gada patēriņš ir 0,32 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā, 2014. gadā 0,36 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā un 2015. gadā jau 0,47 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā.

Vismazāk klopidoģrels ir pieprasīts Liepājā un tā ik gada patēriņš savā starpā būtiski neatšķiras – 2013. gadā 0,23 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā, 2014. gadā 0,25 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā un 2015. gadā 0,26 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā.

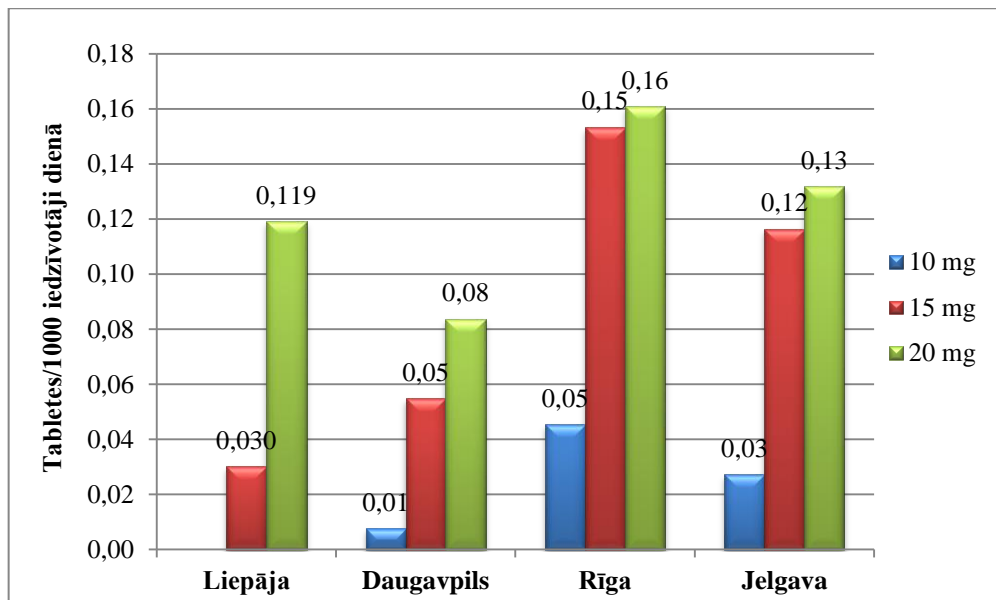
3.3. Antikoagulantu aprīte Euroaptiekās 4 Latvijas reģionos laika periodā 2013. – 2015. gads



3.10.att. Izsniegto antikoagulantu daudzums 4 Latvijas reģionos laika periodā
2013.–2015. gads

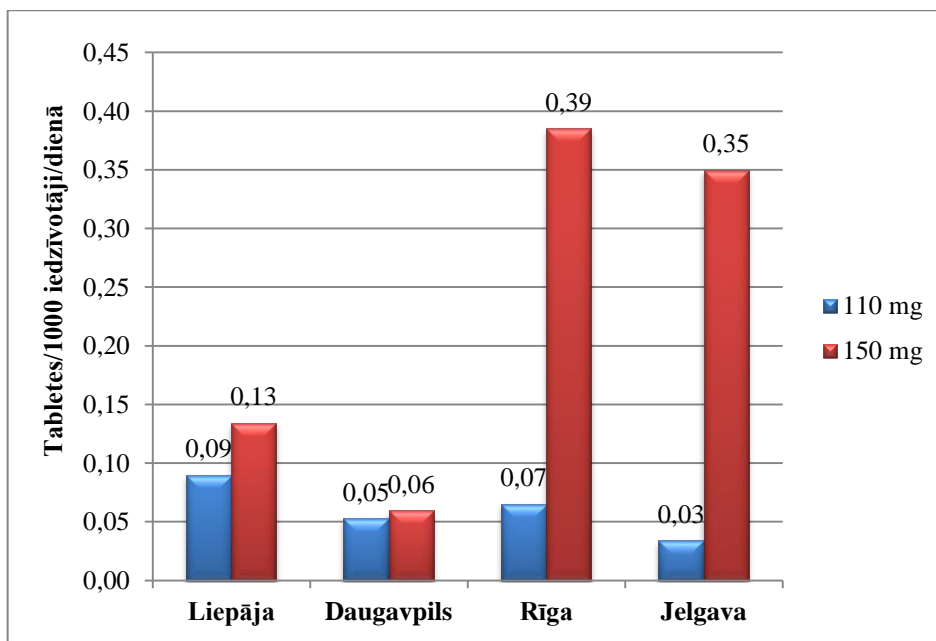
Apkopojot un izanalizējot iegūtos datus, 3.10. attēlā var redzēt antikoagulantu kopējo patēriņu 4 aptiekās, kas atrodas dažādos Latvijas reģionos. Pēc datiem var novērot, ka visbiežāk izrakstītais antikoagulantu pārstāvis laika periodā 2013. – 2015. gadā ir varfarīns. 2013. gadā kopējais varfarīna preparātu patēriņš ir 2,546 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā, 2014. gadā tas ir 2,697 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā, savukārt 2015. gadā patēriņš ir pieaudzis līdz 3,248 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā.

Jaunāko antikoagulantu – rivaroksabana un dabigatrāna eteksilāta patēriņš ir ievērojami mazāks. 2013. gadā rivaroksabana kopējais patēriņš ir 0,177 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā, 2014. gadā 0,291 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā un 2015. gadā 0,499 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā, savukārt dabigatrāna eteksilāta patēriņš ir nedaudz mazāks – 2013. gadā 0,093 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā, 2014. gadā 0,194 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā un 2015. gadā 0,303 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā.



3.11. att. Rivaroksabana preparātu patēriņa salīdzinājums 4 aptiekās pēc izsniegtajām devām

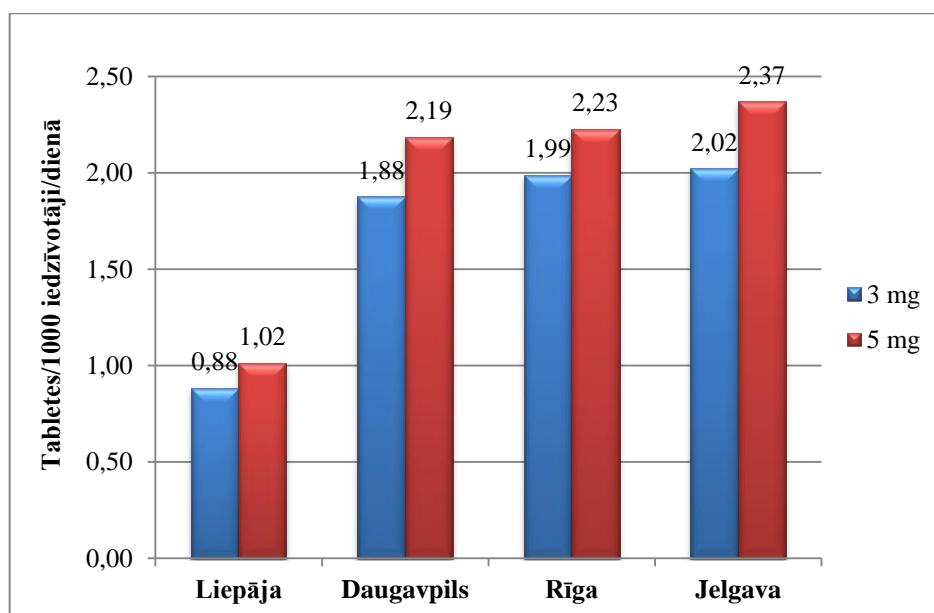
Pētījuma rezultātos tika noteikts, ka visbiežāk izsniegtā rivaroksabana deva visās aptiekās ir 20 mg un vislielākais rivaroksabana patēriņš ir tieši Rīgas aptiekā (3.11. att.). Kā jau tika minēts, 20 mg deva ir izsniegta visvairāk, tas ir, 0,16 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā, nedaudz mazāk ir patērēta 15 mg deva un 10 mg deva, tās patēriņš ir ļoti mazs – tikai 0,05 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā. Nākamais lielākais patēriņš ir Jelgavā, 20 mg patēriņš ir 0,13 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā, kam seko 15 mg ar patēriņu 0,12 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā un 10 mg ar pavisam mazu patēriņu – 0,03 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā. Liepājā 20 mg patēriņš ir 0,119 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā, 15 mg patēriņš 0,03 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā un 10 mg deva netika patērēta vispār vai arī ļoti minimālā daudzumā. Līdzīgi ir Daugavpils aptiekā, arī tur 10 mg devas patēriņš ir ļoti mazs, 15 mg 0,05 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā un 20 mg 0,028 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā.



3.12. att. Dabigatrāna eteksilāta preparātu patēriņa salīdzinājums 4 aptiekās pēc izsniegtajām devām 2013. – 2015. gadā

Pētījumā tika konstatēts, ka pieprasītākā dabigatrāna eteksilāta deva ir 150 mg (3.12. att.). Vislielākais patēriņš triju gadu laikā ir Rīgas aptiekā – 0,39 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā, Jelgavā dabigatrāna eteksilāts 150 mg devas patēriņš ir nedaudz mazāk – 0,35 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā. Savukārt vēl mazāks šīs devas pieprasījums ir Liepājas un Daugavpils aptiekās, Liepājā 0,13 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā un Daugavpilī 0,06 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā.

110 mg devas patēriņš ir ievērojami mazāks, salīdzinot to ar 150 mg. Rīgā un Jelgavā patēriņa atšķirība ir gandrīz 6 reizes mazāka. Rīgas aptiekā patēriņš ir 0,07 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā. Savukārt Liepājas un Daugavpils aptiekā 110 mg tiek patērēta līdzīgos daudzumos kā 150 mg deva, Liepājā patēriņš ir 0,09 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā un Daugavpils aptiekā 0,05 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā.

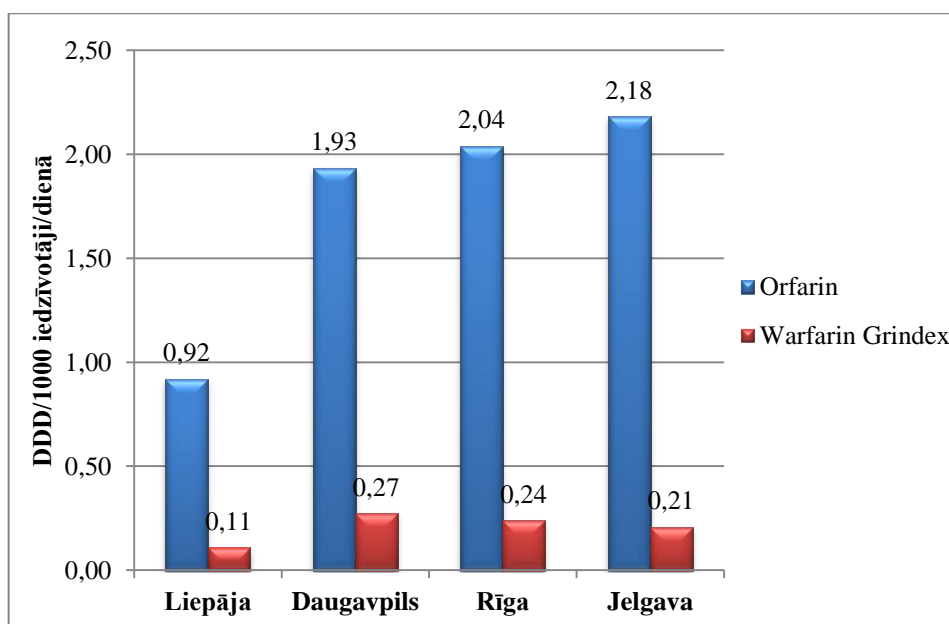


3.13. att. Varfarīna preparātu patēriņa salīdzinājums 4 aptiekās pēc izsniegtajām devām 2013.-2014. gadā

Salīdzinot, kura varfarīna deva tiek izrakstīta un patērēta biežāk, rezultāti parāda (3.13. att.), ka visās pilsētās tie ir 5 mg.

Salīdzinot pilsētas savā starpā tad vismazākais varfarīna patēriņš ir Liepājā, 3 gadu laika periodā (2013. – 2015. gads) 5 mg preparātu patēriņš ir 1,02 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā un 3 mg varfarīna preparātu patēriņš ir 0,88 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā. Vislielākais 5 mg varfarīna patēriņš ir Jelgavā, kas ir 2,37 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā, pēc tam seko Rīgas aptieka 2,23 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā un vēl nedaudz mazāk Daugavpilī, kas ir 2,19 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā

3 mg varfarīna preparātu patēriņš pilsētu starpā nedaudz atšķiras, vislielākais tas ir Jelgavā – 2,02 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā, nedaudz mazāk Rīgā – 1,99 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā, savukārt Daugavpilī – 1,88 tabletes/1000 iedzīvotāji/dienā.



3.14.att. Varfarīna preparātu patēriņa salīdzinājums 4 aptiekās pēc ražotājiem

3.14. attēlā ir atspoguļoti rezultāti par biežāk patērēto varfarīna preparātu. Pēc iegūtajiem datiem var redzēt, ka visās pilsētās pacienti biežāk izvēlas Orfarin preparātu. Vislielākais patēriņš ir Jelgavā, kas ir 2,18 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā, nākamā pilsēta pēc patēriņa ir Rīga, kas sastāda 2,04 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā, pēc tam seko Daugavpils, ar patēriņu 1,93 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā. Savukārt vismazākais patēriņš, kas ir gandrīz 2 reizes mazāks nekā citās pilsētās ir Liepājā, kas ir tikai 0,92 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā.

Warfarin Grindex patēriņš, salīdzinot ar Orfarin, ir ievērojami mazāks. Vislielākais tas ir Daugavpils aptiekā, kas ir, 0,27 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā, Rīgā 0,24 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā, Jelgavā 0,21 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā un Liepājā tas ir vismazākais – 0,11 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā.

4. DISKUSIJA

Trombiem nosprostojojot asinsvadus var būt dažādas sekas: miokarda infarkts, insults, dziļo vēnu tromboze vai plaušu embolija. Visas šīs saslimšanas ir bīstamas cilvēka dzīvībai, jo var izraisīt pēkšņu nāvi. Lai izvairītos no šīm saslimšanām vai nepieļautu to atkārtošanos ļoti svarīgi ir lietot asins viskozitāti pazeminošos jeb antitrombotiskos līdzekļus.

Pētījuma galvenais mērķis bija noskaidrot, kuri no antitrombotiskajiem medikamentiem tiek patērēti vairāk – antikoagulanti vai antiagreganti. Aptiekas dati parādīja cik daudz medikamentu iepakojumu un DDD/1000 iedzīvotāji/dienā ir nonākuši pie pacientiem.

Patēriņā datus ietekmē aptiekas atrašanās vieta, tādēļ lai dati būtu pēc iespējas līdzīgāki, katrā pilsētā tika izvēlētas aptiekas, kur medikamentu patēriņš ir līdzīgs. Tas nozīmē, ka aptieku tuvumā atrodas poliklīnika un aptiekā ir liela cilvēku plūsma.

Visi pieejamie antikoagulanti ir recepšu preparāti, bet tā kā antiagreganti iedalās gan recepšu (klopidogrela preparāti), gan bezrecepšu (acetilsalicilskābes preparāti) medikamentos, tad rezultātos parādās 2 atšķirīgi grafiki. Ja salīdzina, antikoagulantus un recepšu antiagregantus, tad lielāks pieprasījums ir pēc antikoagulantiem (3.1. att.). Antikoagulanti tiek uzskatīti par iedarbīgākiem un agresīvākiem medikamentiem nekā antiagreganti, tādēļ tos galvenokārt ieteicams lietot cilvēkiem ar augstu insulta risku un mirdzaritmiju (Hirsh, 2008).

Pētījuma rezultātos var redzēt, ka salīdzinot antikoagulantus ar visiem antiagregantiem (gan acetilsalicilskābi, gan klopidorelu), plašāks pielietojums ir antiagregantiem (3.2. att.). To izskaidro tas, ka sirds aspirīna preparāti ir pieejami bez ārsta receptes un pacienti tos brīvi var iegādāties.

Strādājot aptiekā tiek novērots tas, ka daudzi cilvēki pirmo reizi iegādājoties acetilsalicilskābes preparātus nekonsultējas ar savu ārstu par šī medikamenta lietošanu un terapijas ilgumu. Pirms sākt ikdienas acetilsalicilskābes terapiju ir svarīgi doties pie sava ģimenes ārsta un izvērtēt pacienta veselības stāvokli – jānoskaidro vai pacientam nav asins recēšanas traucējumi, vieglas asiņošanas, vai nav kuņģa čūlas un vai pacientam nav alerģija no šīs vielas, tikai tādā veidā terapija būs efektīva (Gasparyan, 2008).

Lai gan acetilsalicilskābe ir atzīta par efektīvu medikamentu kardiovaskulāro notikumu sekundārajai profilaksei, lielai daļai pacientu, kas saņem ilgtermiņa acetilsalicilskābes terapiju ir būtisks trombozes risks. Pētījuma dati liecina, ka aptuveni 5-60 % pacientu, kas lieto šo medikamentu, var veidoties acetilsalicilskābes rezistence un līdz ar to terapija, pacientam nezinot, var būt neefektīva (Gasparyan, 2008).

Ļoti svarīgi ir noteikt diagnozei atbilstošo devu, lai ārstēšana būtu efektīva. Sirds aspirīna deva vienā tabletē ir robežās no 50 – 150 mg. Pētījuma rezultātos bija redzams, ka pacienti visās pilsētās visbiežāk izvēlējās 100 mg devu (3.6. att.).

Pētījumā tika konstatēts, ka vislielākais patēriņš ir Trombo ASS preparātam (3.5. att.). Viens no iemesliem, kādēļ Trombo ASS izvēlas visbiežāk, varētu būt tā cena – tā ir viszemākā no visiem acetilsalicilskābes preparātiem. Hjertemagnyl preparātu daudzi izvēlas dēļ tā, ka preparātā papildus ir arī magnija oksīds. Magnijam ir liela nozīme kardiovaskulārās sistēmas funkcionēšanā – tam piemīt sirdi aizsargājošas īpašības (ZVA reģistrs, 2016). Aspirin Cardio preparāts ir visdārgākais no visiem pieejamajiem, mēneša iepakojums maksā gandrīz tikpat kā cita ražotāja trīs mēnešu iepakojums. Tomēr ir daļa pacientu, kas izvēlas tikai šo preparātu, jo Aspirin Cardio tablešu apvalks ir rezistents skābā vidē, aktīvā viela atbrīvojas nevis kuņģī, bet gan sārmainajā vidē – zarnās, tādējādi mazāk kaitējot kuņģim un tā gļotādai (ZVA reģistrs, 2016). Aspirin Cardio ir arī oriģinālais acetilsalicilskābes preparāts, tas nozīmē, ka tas ir pirmais ražotais sirds aspirīns. To sāka ražot Bayer kompānija, pēc tā, kad zinātnieks Džons Veins (*John Vane*) 1983.gadā pētījumos atklāja, ka mazas acetilsalicilskābes devas ietekmē trombu veidošanos (Jóhannesson, 2000).

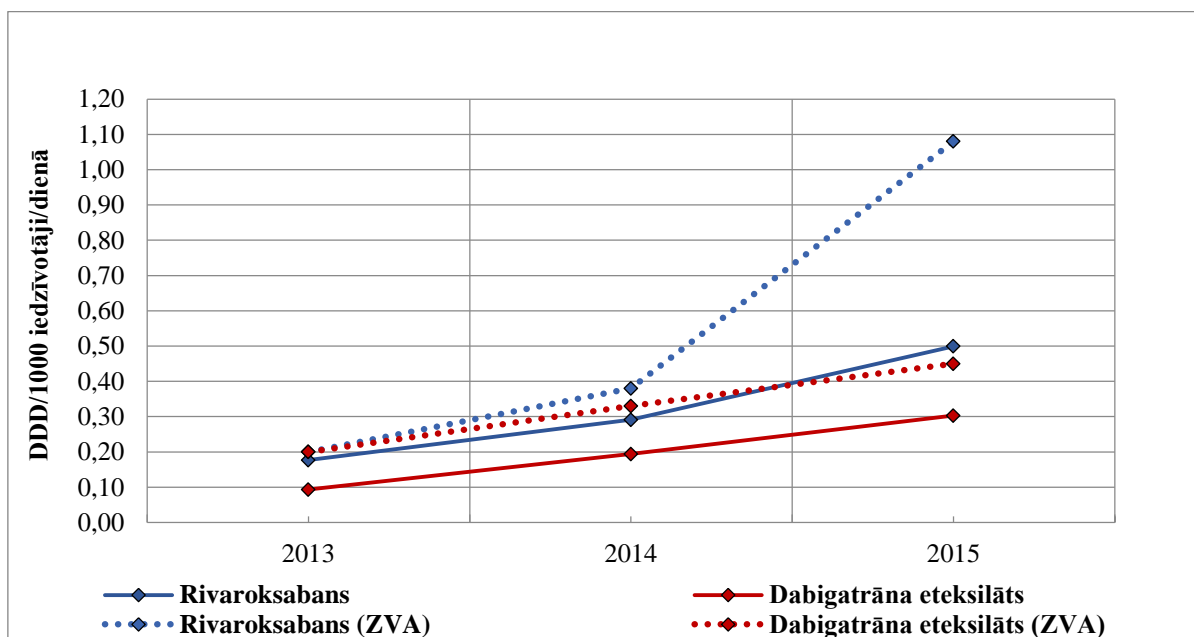
Kombinētā preparāta, kura sastāvā ir gan klopidogrels, gan acetilsalicilskābe, terapiju parasti nozīmē tikai uz vienu gadu, pēc tam seko ilgstoša acetilsalicilskābes lietošana (Biksone un Behmanis, 2013). Kombinētais preparāts rada asiņošanas riska pieaugumu, jo abas aktīvās vielas darbojas sinerģiski un (Tamura et al, 2012). Tas izskaidro to, ka duālā antitrombotiskā terapija tiek izmantota salīdzinoši retāk nekā tikai klopidogrela vai acetilsalicilskābes terapija (3.4. att.).

Salīdzinot antikoagulants savā starpā, rezultātos iespējams redzēt, ka varfarīna preparātu patēriņš ir daudz lielāks nekā jaunāko antikoagulantu (3.10. att.). To, ka varfarīna preparāti tiek izrakstīti salīdzinoši biežāk un to kopējais patēriņš ir ievērojami lielāks nekā jaunāko antikoagulantu, var izskaidrot ar to, ka varfarīns ir pirmais perorālais antikoagulants un tam ir ilga un līdz ar to var teikt, ka zināma pārbaudīta lietošanas pieredze. Pieprasījuma datus ietekmē arī tas, ka varfarīns ir iekļauts Valsts Kompensējamo zāļu sarakstā (KZS).

Abi jaunākie antikoagulanti – rivaroksabana un dabigatrāna eteksilāta preparāti Latvijā ir parādījušies salīdzinoši nesen. Lai gan jaunākajiem antikoagulantiem ir mazāk izteiktu blakusparādību, mazāks asiņošanas risks un tie ir drošāki lietošanā, to apriti ietekmē arī šo preparātu augstā cena un to, ka šī medikamenti nav iekļauti KZS (Works, 2014). Aptuvenās mēneša patēriņa izmaksas ir ap 60-75 eiro (ZVA, 2016).

Pētījuma rezultāti parāda to, ka katru gadu antikoagulantu patēriņš pieaug (3.10. att.), tai skaitā arī rivaroksabana un dabigatrāna eteksilāta. Iegūtos datus salīdzinot ar ZVA mājas

lapā pieejamajiem datiem, 4.1. attēlā var redzēt šo medikamentu patēriņa pieaugumu katru gadu, piemēram, ja 2013. gadā rivaroksabana patēriņš ir 0,177 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā, tad jau 2015. gadā tas ir pieaudzis līdz 0,499 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā, savukārt dabigatrāna eteksilāta 2013. gada patēriņš ir 0,093 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā un 2015. gada patēriņš pieaug līdz 0,303 DDD/1000 iedzīvotāji/dienā. Iegūti dati nedaudz atšķiras no ZVA datiem, tas izskaidrojams ar to, ka katrā reģionā tika ņemta tikai viena aptieka un katrā aptiekā patēriņa dati ir dažādi.



4.1 .att. Rivaroksabana un dabigatrāna kopējā patēriņa salīdzinājums ar ZVA datiem
laika periodā 2013.-2015. gads

Liepājas un Daugavpils aptiekās dabigatrāns 110 mg un 150 mg devās tiek patērēts ļoti līdzīgā daudzumā, savukārt Rīgas un Jelgavas aptiekā 150 mg deva pieprasījums ir aptuveni 7 reizes lielāks (3.12. att.). Šīs lielās atšķirības iemesls varētu būt devas pielāgošana un cena. Piemēram, pacientiem, kuriem ir mirdzaritmija, insulta novēršanai ieteicamā standarta deva ir 150 mg 2 reizes dienā, savukārt 110 mg devu iesaka lietot pacientiem vecumā pēc 80 gadiem (Ērglis et al, 2013). Vēl viens iemesls, kas ietekmē šos rezultātus ir cena. Pradaxa 110 mg un 150 mg preparātu cena aptiekās gandrīz neatšķiras, tā ir aptuveni 70 eiro par 60 tablešu iepakojumu (ZVA, 2016).

Rivaroksana preparāts Xarelto visbiežāk tiek izrakstīts 20 mg un 15 mg (3.11. att.). Xarelto 15 mg un 20 mg devas mēneša patēriņš izmaksā vienādi, kas ir aptuveni 62 eiro. DVT un PE sekundārai profilaksei rivaroksabans ir jālieto pa 15 mg divas reizes dienā 3 nedēļas, pēc tam 20 mg vienu reizi dienā (Harder, 2014). Savukārt insulta profilakses ieteicamā deva ir 20 mg vienu reizi dienā (Ērglis et al, 2013).

Varfarīna abas devas (3 mg un 5 mg) visās aptiekās tiek patērētas līdzīgā daudzumā, tomēr 5 mg patēriņš ir nedaudz lielāks (3.13. att.). Katra pacienta devu nosaka individuāli, pētījumi parāda, ka aptuveni 80 % pacientu terapijas sākotnējā deva ir 2-5 mg vienu reizi, savukārt uzturošā deva ir 2-10 mg vienu reizi dienā (Mansur et al, 2012). Kā jau tika minēts iepriekš, tad varfarīna nepieciešamo devu nosaka, izmantojot intervālu (INR), kura laikā terapija ir efektīva un nerada asiņošanu.

Orfarin preparāts Latvijā tika pierēģistrēts 2000. gada 19. janvārī un Warfarin Grindex preparāts šī paša gada 15. novembrī (ZVA reģistrs, 2016). Neskatoties uz to, ka abi varfarīna preparāti tika pierēģistrēti vienā gadā, to pieprasījums savā starpā būtiski atšķiras, Orfarin preparāts tiek patērēts gandrīz 6 reizes vairāk (3.14. att.).

Pēc ZVA patēriņa statistikas datiem var redzēt, ka antitrombotisko medikamentu patēriņš palielinās ne tikai laika periodā no 2013.-2015. gadam, bet gan katru gadu (Zāļu patēriņa statistika, 2015). To var skaidrot ar to, ka saslimšanu skaits, kur nepieciešami antitrombotiskie medikamenti, ik gadu pieaug. Pēc Slimību profilakses un kontroles centra statistikas datiem 2013. gadā tika reģistrēti 1789 išēmiska insulta nāves gadījumi, savukārt 2015. gadā šis rādītājs ir 1802 iedzīvotāji. No miokarda infarkta 2015. gadā ir miruši 1170 iedzīvotāji, kas arī nav mazs rādītājs (SPKC, 2016).

SECINĀJUMI

1. Laika periodā no 2013.-2015. gadam visās četrās apskatītajās aptiekās kopējais antiagregantu (acetilsalicilskābes un klopidogrela preparātu) pieprasījums ir par 93 % lielāks nekā pēc antikoagulantiem.
2. Salīdzinot receptšu antiagreganta – klopidogrela patēriņu ar antikoagulantiem, tad lielāks pieprasījums ir pēc antikoagulantiem, kas ir 70 % no kopējā antitrombotisko medikamentu patēriņa.
3. Acetilsalicilskābes preparāti, kas ir pieejami kā bezrecepšu medikamenti, tiek realizēti ievērojami vairāk, tie sastāda 95 % no kopējā antiagregantu patēriņa. Savukārt receptšu antiagregants – klopidogrels sastāda tikai 5 % no šī patēriņa.
4. Pētījumam izvēlētajās aptiekās varfarīna preparāti ir vairāk pieprasīti un to patēriņš ir ievērojami lielāks (84 % no kopējā antikoagulantu patēriņa) nekā abu jaunāko antikoagulantu – rivaroksabana (10 %) un dabigatrāna eteksilāta patēriņš (6 %).
5. Pamatojoties uz pētījuma datiem visās četrās apskatītajās aptiekās antitrombotisko līdzekļu kopējais patēriņš katru gadu palielinās, laika periodā no 2013.-2015. gadam tas ir palielinājies par 21%. No kopējās antitrombotisko medikamentu realizācijas vislielākais patēriņš ir Rīgas aptiekā, kas sastāda 36 %, savukārt vismazākais ir Liepājas aptiekā, kas ir 14 %.

PATEICĪBAS

Vislielāko pateicību gribu izteikt maģistra darba vadītājai – Zanei Dzirkalei par sniegto palīdzību un atbalstu maģistra darba tapšanas laikā.

Pateicos arī SIA “Euroaptieka” vadītājiem par iespēju apkopot datus par antitrombotiskajiem līdzekļiem un veikt pētījumu.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. American Stroke Association. Anti-Clotting Agents Explained. 2015. . [tiešsaiste]-[atsauce17.11.2016].Pieejams:http://www.strokeassociation.org/STROKEORG/LifeAfterStroke/HealthyLivingAfterStroke/ManagingMedicines/Anti-Clotting-AgentsExplained_UCM_310452_Article.jsp#.WDFwKLJ97IW
2. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics - 2004 Update. Dallas, Tex: American Heart Association, 2005.
3. **Arroyo, A. O., Sabin, J. A., Calvo, A. C., et al.** Clinical Practice Guideline for the Management of Stroke Patients in Primary Health Care. *Clinical practice guidelines in the spanish national healthcare system ministry of health, social policy, and equality*. 2008
4. **Badr, A.** Anticoagulantpresentation sp10-95slides2. *Blood drugs*. [tiešsaiste]-[atsauce 03.04.2017.].Pieejams:<https://www.slideshare.net/amirabadr71216/anticoagulantpresentation-sp1095slides2>
5. **Banerjee, K. S., Saha, K., Maitra, S.** Warfarin toxicity management. *Medicine Update* 2012. Vol. 22. 532-535.
6. **Bělohávek, J., Dytrych, V., Linhart, A.** Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Experimental & Clinical Cardiology*. 2013 Spring; 18(2): 129–138.
7. **Biksone, G., Behmanis, A.** Trombolītiskie līdzekļi. *Solis pa solim pacientu konsultēšanā*. SIA Aptiekas un Partneri. Rīga, 2013. 434-441.lpp.
8. **Bolooki, M. H., Askari, A.** Acute Myocardial Infarction. *Cleveland clinic centre for continuing education*. August 2010.
9. **Chairman, P.** REVERSAL OF WARFARIN OVER-ANTICOAGULATION: FOCUS ON VITAMIN K. *Publication of the Pharmacy and Therapeutics committee*. Number 30, October 2002 (revised January 2006).
10. **Claiborne, J., Shanthi, M., Colin, D. M.** Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *The Lancet Neurology*. Volume 8, No. 4, p345–354, April 2009
11. **Cushman, M.** Epidemiology and Risk Factors for Venous Thrombosis. *Seminars in Hematology*. Volume 44, Issue 2, April 2007, Pages 62–69.
12. **Daniel, S. T. and Jonathan, H. V.** Pediatric Stroke: A Review. *Emergency Medicine International*. 2011 Dec 27. doi: 10.1155/2011/734506.

13. **David, R., Holmes, Jr., Dean J. K., et al.** Combining Antiplatelet and Anticoagulant Therapies. *Journal of the American College of Cardiology*. Volume 54, Issue 2, 7 July 2009, Pages 95–109.
14. **Deba, P., Sharmab, S., Hassan, K. M.** Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology*. Volume 17, Issue 3, June 2010, Pages 197–218
15. European Medicines Agency. Fraxbin zāļu apraksts. 2016. [tiešsaiste]-[atsauce 03.04.2017.]. Pieejams:https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2015/20151120133203/aux_133203_lv.pdf
16. European Medicines Agency. Orfarin zāļu apraksts. 2016. [tiešsaiste]-[atsauce 14.01.2017.]. Pieejams:http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2016/20160208134122/aux_134122_lv.pdf
17. European Medicines Agency. Plavix zāļu apraksts. 2016. [tiešsaiste]-[atsauce 17.11.2016.]. Pieejams:http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2016/20160208134122/aux_134122_lv.pdf
18. European Medicines Agency. Pradaxa zāļu apraksts. 2016. [tiešsaiste]-[atsauce 14.01.2017.]. Pieejams:http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/EPAR__Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
19. European Medicines Agency. Xarelto zāļu apraksts. 2016. [tiešsaiste]-[atsauce 18.11.2016.]. Pieejams:http://www.ema.europa.eu/docs/lv_LV/document_library/EPAR__Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf
20. **Ērglis, A., Latkovskis, G., Kalējs, O., et al.** Antikoagulantu lietošana pacientiem ar ātriju fibrilāciju kardioemboliskā insulta novēršanai. Zinātniskais nolēmums. Latvijas Kardiologu biedrība sadarbībā ar Latvijas Neirologu biedrību un Latvijas Internistu biedrību Rīga, 2013. gads.
21. **Gabis, L.V., Yangala, R., Lenn, N.J.** Time lag to diagnosis of stroke in children. *Pediatrics*. 2002;110(5):924–928
22. **Gale, J. A.** Current Understanding of Hemostasis. *HHS Author Manuscripts*. 2011; 39(1): 273–280.
23. **Gasparyan, A. Y., Watson, T., Lip, G.** The Role of Aspirin in Cardiovascular Prevention: Implications of Aspirin Resistance. *Journal of the American College of Cardiology*. Volume 51, Issue 19, 13 May 2008, Pages 1829–1843.
24. **Goldstein, L., Adams, R., Mark, J., et al.** Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working

- Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*, 2006; 37; 1583-1633.
25. **Grayl, E., Mulloy, B., Barrowcliffe, T. W.** Heparin and low-molecular-weight heparin. *Theme Issue Article*. 2008. 807 – 817.
 26. **Harde, S.** Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of rivaroxaban: considerations for the treatment of venous thromboembolism. *Thrombosis Journal*. 28 October 2014. DOI: 10.1186/1477-9560-12-22.
 27. **Hirsh, J.** Antithrombotic Therapy. *American Society of Hematology*. December 2008.
 28. **Hull, D. R., Garcia, D. A.** Patient education: Warfarin (Coumadin) (Beyond the Basics). *UpToDate*. Feb 26, 2016.
 29. **Jurjāns K., Jurjāne N.** Išēmisku notikumu profilakse un smadzeņu darbības uzlabošana [+ TESTS]. *Doctus*. Janvāris 2013
 30. **Jóhannesson, T.** [Aspirin. Acetylsalicylic acid and aspirinlike drugs. A review.] *Laeknabladid*. 2000 Nov;86(11):755-68.
 31. **Jones, K.** Secondary prevention for patients after a myocardial infarction: summary of updated NICE guidance. *BMJ Journals*. 2013;347:f6544
 32. **Kenneth, A. B.** Pros and cons of new oral anticoagulants. *ASH*. December 6, 2013 vol. 2013 no. 1 464-470
 33. **Krieviņš, D.** Jaunākās atziņas par venozo trombemboliju profilaksi. *Doctus*. Jūnijs 2008.
 34. **Kumar, S., Selim, M., Caplan, L.** Medical complications after stroke. *The Lancet Neurology*. Volume 9, Issue 1, January 2010, Pages 105–118.
 35. Latvijas Flebologu biedrības vadlīnijas. Dziļo vēnu tromboze diagnostika, profilakse un ārstēšana.2012.[tiešsaiste][atsauce17.02.2016].Pieejams:<http://www.lfb.lv/vadlinijas/DTV.pdf> %20galiga.pdf
 36. **Mansur, A. P., Takada, J. Y., Avakin, S. D., et al.** Warfarin doses for anticoagulation therapy in elderly patients with chronic atrial fibrillation. *Clinics*. 2012 Jun; 67(6): 543–546.
37. doi: 10.6061/clinics/2012(06)01
 38. **Millers A., Rozīte S.** *Insulta profilakse: primārā un sekundārā*. *Doctus*. Decembris 2010.
 39. **Novitzke, J.** Privation of Memory: What can be done to help stroke patients remember? *Journal of Vascular & Interventional Neurology*. 2008 Oct; 1(4): 122–123.
 40. **Patrono, C., Andreotti, F., Arnesen, H., et al.** Antiplatelet Agents for the Treatment and Prevention of Atherothrombosis. *European Heart Journal*. 2011;32(23):2922-2932.

41. Slimību profilakses un kontroles centrs. Veselības aprūpes statistika. [tiešsaiste]-[atsauce09.05.2016].Pieejams:https://www.spkc.gov.lv/upload/Veselibas%20aprupes%20statistika/Gadagramata/2015/2_mirstiba_2015.pdf
42. Stroke statistics. Stroke Association. 2013. [tiešsaiste]-[atsauce17.02.2016].Pieejams: <http://www.thepossibilities.co.uk/assets/downloads/stroke-statistics.pdf>
43. **Subbarao, A.** Heparin: Mechanism of Action. *A Professional Networking Site for Doctors & Medical Students Worldwide*. May 17, 2012.
44. **Suri, A., Tincey, S., Ahsan S., et al.** Thrombolysis in Myocardial Infarction. *Novel Strategies in Ischemic Heart Disease*. February, 2012.
45. **Tamura, T., Sakaeda, T., Kadoyama, K., et al.** Aspirin- and Clopidogrel-associated Bleeding Complications: Data Mining of the Public Version of the FDA Adverse Event Reporting System, AERS. *International Journal of Medical Sciences*. 2012; 9(6):441-446. doi:10.7150/ijms.4549
46. **Tideman, P., A., Tirimacco, R., John, A., S., et al.** How to manage warfarin therapy. *NPS MedicineWise*. DOI: 10.18773/austprescr.2015.016.
47. **Tie, J. K., Stafford, D. W.** Structure and function of vitamin K epoxide reductase. *Vitamines and Hormones*. Volume 78, 2008, Pages 103–130
48. **Toby, T. and Dobesh, P. P.** Clinical Use of Rivaroxaban: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Rationale for Dosing Regimens in Different Indications. *Drugs*. 2014; 74(14): 1587–1603.
49. **Tran, A. H., Chunilal, D. S., Harper, L. P., et al.** An update of consensus guidelines for warfarin reversal. *The Medical Journal of Australia*. 2013; 198 (4): 198-199. doi:10.5694/mja12.10614.
50. **Wang, C., Kereiakes, D. J., Jay, P. B., et al.** Clopidogrel Loading Doses and Outcomes of Patients undergoing Percutaneous Coronary Intervention for Acute Coronary Syndromes. *Journal Of Invasive Cardiology*. Volume 19 - Issue 10 - October, 2007.
51. **Wolberg, A., Aleman, M., Leiderman, K., et al.** Procoagulant Activity in Hemostasis and Thrombosis: Virchow's Triad Revisited. *Anesthesia & Analgesia*. 2011 Nov 21. doi: 10.1213/ANE.0b013e31823a088c
52. World Stroke Organization. About WSO. [tiešsaiste]-[atsauce 17.11.2016]. Pieejams: <http://www.strokecenter.org/patients/about-stroke/stroke-statistics/>
53. World Health Organization. The world health report 2002 - Reducing Risks, Promoting Healthy Life [tiešsaiste]-[atsauce 17.11.2016]. Pieejams: <http://www.who.int/whr/2002/en/>

54. **Yannick, B., Henri, B., Jérôme, D., et al.** Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *La Presse Médicale*. Volume 45, Issue 12, Part 2, December 2016, Pages e391–e398
55. Zāļu valsts aģentūra. Hjertemagnyl zāļu apraksts. 2016. [tiešsaiste]-[atsauce 08.04.2017]. <https://www.zva.gov.lv/?id=377&sa=377&top=112>
56. Zāļu valsts aģentūra. ZĀĻU PATĒRIŅA STATISTIKA. STATISTICS ON MEDICINES CONSUMPTION.2015.[tiešsaiste][atsauce03.05.2017.].Pieejams:https://www.zva.gov.lv/doc_upl/zva-zstat-2015.pdf
57. **Zijlstra, F.** Acute myocardial infarction: primary angioplasty. *Coronary disease*. 2001;85:705–709

PIELIKUMI

Apkopojums par antikoagulantiem

| | Aktīvā viela | Medikamenta nosaukums | Grupa | ATC kods | DDD | Tablešu daudzums iepakojumā | Deva vienā tabletē (mg) |
|----|-------------------------|-----------------------|------------------------------|----------|--------|-----------------------------|-------------------------|
| 1. | Warfarinum natricum | Orfarin | Antitromboti skais līdzeklis | B01AA03 | 7,5 mg | 100 | 3 un 5 |
| 2. | Warfarinum natricum | Warfarin Grindex | Antitromboti skais līdzeklis | B01AA03 | 7,5 mg | 100 | 3 un 5 |
| 3. | Rivaroxabanum | Xarelto | Antitromboti skais līdzeklis | B01AF01 | 20 mg | 28 un 98 | 10; 15 un 20 |
| 4. | Dabigatranum etexilatam | Pradaxa | Antitromboti skais līdzeklis | B01AE07 | 300 mg | 30 un 60 | 75; 110 un 150 mg |

Apkopojums par antiagregantiem

| | Aktīvā viela | Medikamenta nosaukums | Grupa | ATC kods | DDD | Tablešu daudzums iepakojumā | Deva vienā tabletē (mg) |
|----|---|-----------------------|-----------------------------|----------|--------|-----------------------------|-------------------------|
| 1. | Clopidogrelum | Clopidogrel Krka | Antitrombotiskais līdzeklis | B01AC04 | 75 mg | 28 un 84 | 75 |
| 2. | Clopidogrelum | Plavix | Antitrombotiskais līdzeklis | B01AC04 | 75 mg | 28 un 84 | 75 |
| 3. | Clopidogrelum, Acidum acetylsalicylicum | DuoPlavin | Antitrombotiskais līdzeklis | B01AC30 | 75/75 | 28 un 54 | 75/75 |
| 4. | Acidum acetylsalicylicum | Trombo ASS | Antitrombotiskais līdzeklis | B01AC06 | 100 mg | 100 | 50; 75 un 100 |
| 5. | Acidum acetylsalicylicum | Aspirin Cardio | Antitrombotiskais līdzeklis | B01AC06 | 100 mg | 28 un 98 | 100 |
| 6. | Acidum acetylsalicylicum, Magnesii hydroxidum | Hjertemagnyl | Antitrombotiskais līdzeklis | B01AC06 | 100 mg | 100 | 75/10,5 un 150/21 |

DOKUMENTĀRĀ LAPA

Maģistra darbs „Antiagregantu un antikoagulantu aprīte aptiekās četros Latvijas reģionos laika periodā 2013. - 2015. gads” 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.

Autors: **Evija Plinta** _____
(vārds, uzvārds) (paraksts) (datums)

Rekomendēju/nerekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītāja: **Docente Zane Dzirkale, Dr.pharm** _____
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts) (datums)

Recenzents: **Pētnieks Juris Rumaks** _____
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts) (datums)

Darbs iesniegts LU Medicīnas fakultātē _____
(datums)

Vecākā lietvede Juta Bārtule _____
(paraksts)

Maģistra darbs aizstāvēts maģistra studiju programmas „Farmācija” Maģistra gala pārbaudījuma komisijas sēdē _____ 2017., prot. Nr. _____.

Komisijas sekretāre: _____
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts)