



LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE

Aija Geriņa-Bērziņa

**Ķīmijpreparāta cisplatīna devas noteikšana un toksicitātes prognozēšana
atkarībā no pacienta taukaudu masas**

Promocijas darbs

Medicīnas zinātņu doktora grāda iegūšanai

Apakšnozare – Onkoloģija un hematoloģija

RĪGA 2018

Promocijas darbs izstrādāts Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātē un VSIA
"Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas" Onkoloģijas klīnikā

Promocijas darba vadītājs:

Prof. Dr. habil. med. **Uldis Vikmanis**

Konsultanti:

Silvija Umbraško, asoc. prof. Dr.med., Rīgas Stradiņa universitāte

Immanuel Taivans, Dr. habil. med., profesors, Latvijas Universitāte

Jurijs Dehtjars, Dr. habil. sc. ing., profesors, Rīgas Tehniskā universitāte

Ilva Nakurte Dr.chem., Latvijas Universitāte

Recenzenti:

Dr.med., asoc. prof. **Mārcis Leja**, Latvijas Universitāte

Dr. med. asoc. prof. **Simona Doniņa**, Rīgas Stradiņa universitāte

Dr. med. asoc. prof. **Rasa Janciauskiene**, Lithuanian University of Health Sciences (Lietuva)

Redaktors: Literārā redaktore **Iļona Ancāne** (Zvaigzne ABC, Rīga)

ANOTĀCIJA

Darba “Ķīmijpreperāta cisplatīna devas noteikšana un toksicitātes prognozēšana atkarībā no pacienta taukaudu masas” pamatā ir veikts klīniskais pētījums. Pētījumā piedalījās 210 personas, tajā skaitā 172 onkoloģiskie pacienti un speciāli izveidota grupa ar 38 veselīgiem cilvēkiem, lai validētu pētījuma metodes, kuras nevar piemērot vēža slimniekiem.

Tika meklēta sakarība starp cisplatīna devu, palielinātu ķermeņa taukaudu masu un triglicerīdu līmeņa izmaiņām asins serumā. Izmantotās pētījuma metodes: antropometrija, pletizmogrāfija, ķermeņa datortomogrāfija, zemūdens mērīšanas metode un augstas efektivitātes šķidrums hromatogrāfija (AEŠH) cisplatīna farmakokinētikas analīzei asinīs un urīnā. Papildus pacientiem noteica triglicerīdu līmeni asins serumā.

Datortomogrāfiski noteiktā ķermeņa taukaudu masa nekorelēja ar ķermeņa virsmas laukumu. Cisplatīna klīrenss, novērtēts ar hromatogrāfijas metodi, bija samazināts indivīdiem ar palielinātu taukaudu masu. Tika konstatēts, ka cisplatīna prognozējamā toksicitāte (ilgāka eliminācija) ir atkarīga no taukaudu daudzuma organismā, ko var izvērtēt pēc taukaudu krokas biezuma zem lāpstiņas, ķermeņa masas indeksa vai ķermeņa blīvuma, kurš noteikts ar pletizmogrāfijas metodi.

Ķermeņa taukaudu masa tieši korelēja ar triglicerīdu saturu asins serumā. Paaugstināta triglicerīdu koncentrācija asins serumā ir indikators prognozējamai cisplatīna toksicitātei.

Atslēgvārdi: cisplatīns, hromatogrāfija-masspektrometrija, triglicerīdi

ABSTRACT

Thesis "Determination of cisplatin toxicity and the dose prognostication depending on the patient's adipose tissue mass" is based on a clinical study. The study included 210 individuals, including 172 cancer patients and specially set up a group of 38 healthy people to validate the study method.

Applied research methods: anthropometry, plethysmography, body computed tomography, underwater measurement method and high-performance liquid chromatography (HPLC) on cisplatin pharmacokinetic analysis of blood and urine. In addition, level of triglycerides in the blood serum for patients was identified. A relationship was investigated between the dose of cisplatin, increased body fat mass and changes in triglycerides in blood serum.

The body fatty tissue mass which was determined by the computer tomography did not correlate with the body surface area. The clearance of cisplatin, assessed by chromatography, was reduced in subjects with an increased adipose tissue mass. The predicted toxicity (prolonged elimination) of cisplatin was found to depend on the amount of fat in the body, which can be assessed by the thickness of the fat folds under the shoulder blade, body mass index or body density determined by the plethysmography method.

The mass of the body fat directly correlated with the content of triglycerides in the blood serum. Increased blood serum triglycerides are an indicator of the predicted toxicity of cisplatin.

Key words: cisplatin, chromatography-mass spectrometry, triglycerides

Saturs

ANOTĀCIJA	3
DARBĀ IZMANTOTIE APZĪMĒJUMI UN SAĪSINĀJUMI	8
IEVADS	10
1. LITERATŪRAS APSKATS	13
1.1. Cisplatīns, tā farmakoloģiskais raksturojums	13
1.1.1. Cisplatīna toksicitātes izraisītie blakusefekti	17
1.1.2. Cisplatīna farmakokinētiskās īpašības un laukuma zem līknes raksturojums	19
1.2. Antropometrija	20
1.2.1. Ķermeņa virsmas laukums	20
1.2.2. Cilvēka ķermeņa tilpuma indekss	25
1.2.3. Ķermeņa uzbūves īpatnības, ķermeņa virsmas laukums un ķermeņa tilpums	26
1.3. Cilvēka augums	34
1.4. Cilvēka ķermeņa svars	36
1.5. Cilvēku ķermeņu tipi	37
1.6. Ķermeņa satvars	38
1.6.1. Taukaudu slāņa veidošanās organismā un saistība ar saslimšanām	39
1.6.2. Tauku metabolisms	41
1.6.3. Lipīdu metabolisms onkoloģiskiem slimniekiem	42
1.6.4. Ķermeņa muskuļu masa. Kaheksija	43
1.7. Triglicerīdi un to līmenis organismā	45
1.8. Nieru funkcionālo spēju novērtējums ņemot vērā kreatinīna klīrensu	47
1.9. Ķīmijterapija gados vecākiem pacientiem	48
1.10. Ķīmijterapija un grūtniecība	50
Darba mērķis	51
Darba uzdevumi	51
Darba hipotēze	51
Ētiskie apsvērumi	51
Darba aktualitāte	51
2. MATERIĀLS UN METODES	53
Pētījuma populācija	53
Darbā izmantotās metodes	54

2.1. Antropometrijas metode	54
2.1.1. Ķermeņa virsmas laukums	57
2.1.2. Ķermeņa masas indekss	57
2.1.3. Ķermeņa tauku procents (%) organisma audos	58
2.2. Visa ķermeņa pletizmogrāfija	58
2.2.1. Zemūdens mērīšanas metode	60
2.3. Datortomogrāfijas metode ķermeņa uzbūves analīzei	61
2.4. Augsti efektīvā šķidrums hromatogrāfija (AEŠH)	63
2.4.1. AEŠH - MS cisplatīna analīze asins serumā	64
2.4.2. Standartšķidrumu un analizējamo paraugu pagatavošana urīna analīzei	67
2.5. Triglicerīdu noteikšana asins serumā	69
2.6. Datu statistiskā analīze	69
3. REZULTĀTI	71
3.1. Onkoloģisko pacientu antropometrisko mērījumu rezultāti	72
3.1.1. Ķermeņa masa	72
3.1.2. Pacientu augums	72
3.1.3. Ķermeņa virsmas laukums	72
3.1.4. Ķermeņa masas indekss	75
3.1.5. Ķermeņa tauku procents (%) organisma audos	76
3.1.6. Ķermeņa taukaudu krokas biezums un taukaudu masa	78
3.2. Ķermeņa tilpuma un blīvuma noteikšana	81
3.2.1. Kalibrācijas koeficients	81
3.2.2. Ķermeņa tilpuma un blīvuma noteikšana, izmantojot kalibrācijas koeficientu	82
3.2.3. Ķermeņa datortomogrāfijas mērījumu rezultāti	83
3.3. Cisplatīna klīrensa novērtēšana ar augsti efektīvo šķidruma hromatogrāfiju (AEŠH) ...	85
3.3.1. Cisplatīna farmakokinētiskie mērījumi pacientu asins serumā	86
3.3.2. Cisplatīna noteikšana urīnā ar AEŠH-MS	91
3.4. Triglicerīdu līmeņa izmaiņas asins serumā cisplatīna terapijas laikā	93
4. DISKUSIJA	99
SECINĀJUMI	107
Darba praktiskā nozīme	107
Publikāciju saraksts	108
Ziņojumi konferencēs	110
PATEICĪBAS	112

VĒRES	113
PIELIKUMI	129

DARBĀ IZMANTOTIE APZĪMĒJUMI UN SAĪSINĀJUMI

Medicīnā un farmakoloģijā lietotie saīsinājumi

Saīsinājums (latviski/angliski)	Skaidrojums latviski	Skaidrojums anglicki
1 (dm ³) = 1 (l)	1 kubikdecimeters (dm ³) = 1 litrs(l)	1 cubic decimetre (dm ³) = 1 liter
A vai Ht (cm) –	Pacienta augums	Patient's height
AEŠH	Augsti efektīvā šķidrumu hromatogrāfija	Highly effective liquid chromatography
AEŠH-MS	Augsti efektīvā šķidrumu hromatogrāfija-masspektrometrija	Highly effective liquid chromatography-mass spectrometry
ANO	Apvienoto Nāciju Organizācija	United Nations
AUC	Laukums zem koncentrācijas un laika attiecības līknes	Area under curve
BF	Ķermeņa tauku saturs	Body fat
C	Cisplatīna koncentrācija urīnā, mg/L	Cisplatin concentration in urine, mg/ L
CL, l/h	Asins plazmas tilpuma vienības atbrīvošanās no vielas daudzuma laika vienībā	The release of a blood unit volume unit per unit time
CLR	Renālais klīrenss	Renal clearance
CrCl	Kreatinīna klīrenss	Creatinine clearance
DT	Datortomogrāfija	Computer tomography
ES	Eiropas Savienība	European Union
F	Fišera kritērijs	Fisher criterion
fe (%)	Ekskretētās vielas frakcija %	Excl. fraction of substance %
HU	Haunsfīlda vienības	Huntsville units
i/v	Intravenozi	Intravenous
ĶMI (BMI)	Ķermeņa masas indekss	Body mass index
ĶVL (BSA)	Ķermeņa virsmas laukums	Body surface area
M (Wt)	Ķermeņa masa	Body weight
PK	Farmakokinētika	Pharmacokinetics
PVO	Pasaules Veselības Organizācija	World Health Organization

Matemātikā un statistikā lietotie saīsinājumi

Saīsinājums	Skaidrojums latviski	Skaidrojums angliki
95% CI	95% ticamības intervāls	95% Confidence interval
ANOVA	Dispersiju analīze	Dispersion analysis
HR	Riska attiecība	Hazard ratio
IĶS	Ideāls ķermeņa svars	Ideal body weight
M	Izlasses vidējā aritmētiskā vērtība	The average arithmetic mean of the sample
m	Izlasses vidējās aritmētiskās vērtības standartkļūda	The standard error of the mean arithmetic mean of the sample
N (n)	Pacientu skaits	Number of patients
p	Ticamības, būtiskuma līmenis (varbūtība, ka spēkā ir nulles hipotēze)	Significance level (the probability of the observed data when the null hypothesis is true)
r vai R	Pīrsona korelācijas (asociācijas) koeficients vai Spīrmena rangu korelācijas koeficients	Pearson correlation coefficient or Spirmen rank correlation coefficient
R ²	Determinācijas koeficients	Coefficient of determination
RR	Relatīvais risks	Relative risk
SD	Divu mainīgu lielumu vidējo aritmētisko vērtību starpības standartkļūda	Standard deviation, measure of the spread of a set of observations
SEB	B (nestandardizētais koeficients) novērtējuma kļūda	B (non-standardized coefficient) estimation error
t	t(Stjudenta) testa skaitliskā vērtība	t (Student) test numerical value
Vkk (RMSE)	Izlasses vidējā kvadrātiskā kļūda	Random average squared error
β (beta)	Standartizētais koeficients	Standardized factor
χ ²	Hī kvadrāta tests	Chi-square test

IEVADS

Saslimstība ar ļaundabīgajiem audzējiem (Starptautiskās slimību klasifikācijas 10 kods C00-C97) ir otrs biežākais nāves cēlonis pēc sirds un asinsvadu slimībām. Eiropas vēža biedrību Federācija apgalvo, ka "vēzis ir lielākais slogs sabiedrībai...", kur aptuveni 40% cilvēku saslimst ar vēzi, 60% no tiem mirst no vēža un 40% tiek izārstēti".

Latvijā uz 100 000 iedzīvotājiem 2016. gadā tika reģistrēti 567,5 jauni saslimšanas gadījumi. Latvijā saslimstība ar onkoloģiskām slimībām ir stabila ar nelielu ikgadēju pieaugumu. Jau sesto gadu pēc kārtas ir reģistrēti vairāk par 11 000 jauniem saslimšanas gadījumiem gadā (2010. gadā – 11177, 2016. gadā – 11118). Latvijā saslimstība ar onkoloģiskām slimībām ir līdzīga kā vecajās Eiropas Savienības dalībvalstīs. Pēdējos gados ir vērojama pozitīva tendence – ļaundabīgos audzējus atklāj savlaicīgāk, līdz ar to ir lielākas iespējas izārstēties un pagarināt dzīvildzi. 2010. gadā I un II stadijā tika atklāti 41,7% ļaundabīgo audzēju, bet 2016. gadā – 48,5% (Slimību profilakses un kontroles centrs, 2016). Biežākais audzēju veids vīriešiem ir plaušu un prostatas vēzis (86,7 un 119,9 uz 100 000 iedzīvotāju), bet sievietēm – krūts vēzis (110,3 uz 100 000) (SPKC, 2016). Uzlabojoties vēža diagnostikai un ārstēšanai, pieaug 5 gadu dzīvildzes rādītāji no 36,0% 2001. gadā līdz 46,3% 2011. gadā. Kopējā pirmā gada letalitāte laika posmā no 2000. - 2015. gadam ir mazinājusies no 39,3% līdz 32,3% (SPKC, 2016). Mirstība no audzēja izraisītām komplikācijām sastāda 75%, bet 24% no invaliditātes piešķiršanas gadījumiem iemesls ir ļaundabīgs audzējs. Sievietēm no 35 līdz 59 gadiem galvenais nāves cēlonis ir krūts vēzis (medicine.lv). Ļaundabīgie audzēji ir otrs nozīmīgākais cēlonis, kad tiek noteikta pirmreizējā invaliditāte ap 3 000 personu ik gadu Latvijā, un vairāk nekā 90% gadījumu tiek noteikta I grupas (smaga) invaliditāte. Visbiežāk invaliditāte tiek noteikta krūts, prostatas, bronhu un plaušu ļaundabīgo audzēju gadījumos (Veselības un darbspēju ekspertīzes ārstu valsts komisija, 2012).

Saslimstība ar ļaundabīgajiem audzējiem ir skaidrojama ar sabiedrības novecošanos, kā arī ar lielo riska faktoru izplatību. Katrs trešais iedzīvotājs industrializētajās valstīs dzīves laikā saslimst ar ļaundabīgo audzēju. Pasaulē gada laikā tiek primāri diagnosticēti apmēram desmit miljoni vēža slimnieku. Statistika prognozē, ka pēc divdesmit gadiem būs 20 miljoni primāro ļaundabīgo audzēju pacientu gadā pasaulē. 2020. gadā 30% iedzīvotāju būs 60 gadu veci un vecāki. Mirstība no ļaundabīgiem audzējiem joprojām ieņem trešo vietu un ir tieši atkarīga no efektīvas vēža profilakses un ārstēšanas. (Geriņa & Purkalne, 2003).

Daži no riska faktoriem, kas būtiski ietekmē mirstību no ļaundabīgiem audzējiem, ir paaugstināts ķermeņa masas indekss, nepietiekams augļu un dārzeņu patēriņš, pārāk maza

fiziskā aktivitāte, tabakas un alkohola lietošana, gaisa piesārņojums, nedroša dzimumdzīve, dažādas nepiemērotā vidē un apstākļos veiktas manipulācijas (profilaktiskās un ārstnieciskās injekcijas, tetovēšana u.tml.). PVO dati liecina, ka 35% ļaundabīgo audzēju nāves gadījumu ir izraisījuši šie riska faktori (World Health Organization, 2009).

Dzīvildzes rādītājus ļaundabīgo audzēju pacientiem ietekmē dažādi faktori, piemēram, audzēja lokalizācija, klīniski morfoloģiskie riska faktori (pacienta vecums, audzēja morfoloģiskais variants, audzēja diferenciācijas pakāpe, slimības stadija, reproduktīvie faktori u.c.), pacienta vispārējais veselības stāvoklis, blakusslimības, specifiskās pretvēža ārstēšanas iespējas (Veselības aprūpe Latvijā, 2013., lpp. 39).

Ķīmijterapija ir viena no vēža ārstēšanas metodēm, kurā tiek lietoti specifiski medikamenti – ķīmijpreparāti, kas organismā nogalina vēža šūnas. Ļaundabīgā audzēja šūnas var atrasties tuvējos audos vai citviet organismā arī tad, ja vēzis ir izoperēts. Ķīmijterapiju lieto, lai kontrolētu vēža augšanu, atvieglotu tā radītos simptomus (piemēram, sāpes, asiņošanu). Ķīmijterapijai ir sistēmiska iedarbība, kas aptver visu organismu, bet tā var būt arī ir vērsta uz noteiktiem orgāniem vai audiem. Sistēmiskās terapijas mērķis ir samazināt audzēja apjomu pirms operācijas vai staru terapijas, apturēt tālāku metastāžu izplatību un augšanu vai profilaktiska iedarbība pēc lokālas terapijas, lai samazinātu slimības atkārtošanās risku.

Ķīmijterapijas darbības mehānisms vērsts uz vēža šūnas ciklu. Organismā normālās, veselās šūnas dalās un reproducējas iepriekš noteiktā, kontrolētā kārtībā, bet vēža šūnas vairojas nekontrolēti. Vēža šūnai nonākot kontaktā ar normālo šūnu, tā iegūst pārsvaru un daudzkārtīgi kopē pati sevi. Ķīmijterapija šo augšanas un reprodukcijas procesu pārtrauc vai kavē.

Ķīmijpreparātu sastāvā ir gan ķīmiski sintezēti savienojumi, smagie metāli, gan arī augu valsts izcelsmes vielas. Ķīmijterapija var tikt ievadīta vēnā ilgstošas infūzijas veidā vai dažu minūšu laikā (bolusā), kā arī iekšķīgi tablešu vai kapsulu veidā. Specifisko medikamentu ievade lokāli dobumos (piemēram: pleirā, vēdera dobumā) pārsvarā tiek veikta specializētos centros vai klīnisko pētījumu ietvaros.

Katram ķīmijpreparātam ir starptautiski noteikta ievadāmā deva. Nepieciešamo medikamenta daudzumu iegūst, reizinot noteikto devu ar ķermeņa virsmas laukumu, izteiktu kvadrātmetros. Ķermeņa virsmas laukumu nosaka, ņemot vērā pacienta svaru un augumu. Katram pacientam medikamenta deva tiek aprēķināta individuāli. Terapijas izvēlē svarīgs faktors ir pacienta vispārējais stāvoklis un esošās blakusslimības. Ķīmijterapiju nozīmē atkārtotu kursu veidā ar noteiktiem laika intervāliem. Katrai ķīmijterapijas shēmai ir noteikts

kursu daudzums, kas pacientam ir jāsaņem, ņemot vērā ārstēšanas vadlīnijas. Organisma atbildes reakcija uz saņemto ķīmijterapiju var būt atšķirīga, tam ir būtiska klīniska nozīme. Precīzas ķīmijterapijas devas aprēķināšana samazina iespējamās medikamentu radītās toksiskās izpausmes (Favier, de CAzanove, Saint-Martin, & Bresolle, 1994). Lai gan daudz kas ir jau izdarīts, tomēr pētījumi par ķīmijterapijas toksisko iedarbību uz organismu joprojām turpinās (Hilal-Dandan & Brunton, 2014).

1. LITERATŪRAS APSKATS

Sistēmiskā vai ķīmijterapija ir viena no pamata ārstēšanas metodēm, kas tiek pielietota vēža terapijā, izmantojot pretaudzēju medikamentus. Lai sasniegtu pilnīgu izārstēšanos vai slimības remisiju, šo terapiju kombinē ar ķirurģiju un/vai radioterapiju (staru terapija). Tas ietver ilgtermiņa procesu, kur tiek lietots viens līdzeklis vai vairāku medikamentu kombinācija. Ķīmijterapijas ievade notiek ar intervāliem pulsdevās vai ciklos, kas ir atkarīgs no audzēja veida un morfoloģiskās verifikācijas. Procesa laikā tiek veikta pacientu monitorēšana, nosakot audzēja atbildi uz terapiju, nepieciešamības gadījumā to mainot. Ārstēšanas efektivitāti nosaka ar klīniskiem un/vai radioloģiskiem papildizmeklējumiem, novērtējot ļaundabīgā procesa gaitu – slimības stabilizācija, daļēja vai pilna remisija, vai slimības progresēšana.

Ķīmijterapijā tiek izmantoti citostatiskie medikamenti, hormonpreparāti, imūnmodulējošie un mērķterapijas līdzekļi. Ķīmijterapiju veic saskaņā ar vadlīnijām, ko veidojuši atbilstoši speciālisti, ņemot vērā daudzo klīnisko pētījumu datus, ko izstrādājusi Eiropas Medicīniskās onkoloģijas asociācija (European Society for Medical Oncology – ESMO) vai Amerikas Klīniskās onkoloģijas asociācija (American Society of Clinical Oncology – ASCO).

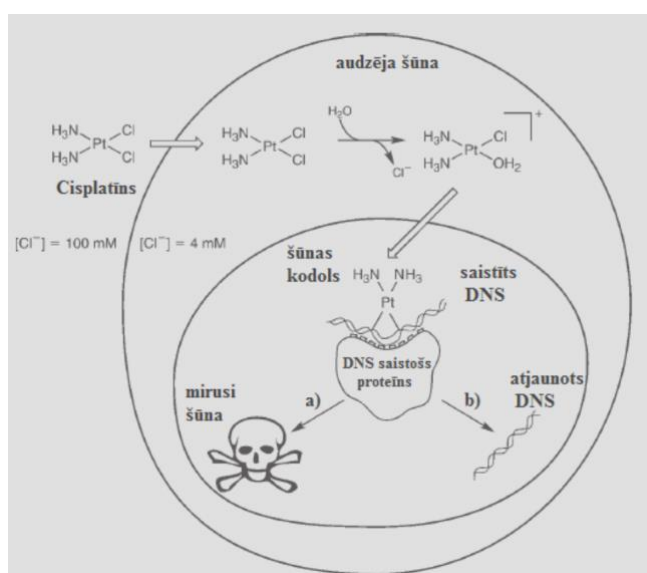
Citotoksiskās ķīmijterapijas zāles ir sistēmiski lietojami līdzekļi, lai nogalinātu vai palēlinātu audzēja šūnu augšanu, vienlaikus nekaitējot normālām šūnām. Dažādiem audzēju veidiem ir atšķirīga jutība pret ķīmijterapeitiskiem līdzekļiem, ko nosaka gan šūnu specifitāte, gan medikamentu darbības mehānisms. Vairums ķīmijpreparātu ir atklāti empīriski, un daļai no tiem darbības mehānismi ne vienmēr ir skaidri definēti. Ķīmijterapijas lietošanu bieži vien ierobežo toksiskās terapijas blaknes, kas ietekmē organisma veselās šūnas. Lielākai daļai ķīmijpreparātu darbības mehānisms ir vērsts uz šūnas DNS bojājumu vai šūnas cikla M fāzi (mitozi), apturot tās dalīšanos. Šie darbības mehānismi ietekmē gan vēža, gan veselās šūnas (piemēram, zarnu epitēlijs, kaulu smadzenes vai matu folikulis). Toksiskās blakusparādības ir saistītas ar ķīmijterapijas inducēto DNS bojājumu gan vēža, gan veselās organisma šūnās (Helleday, 2017).

1.1. Cisplatīns, tā farmakoloģiskais raksturojums

Vēsturiski savienojums cis-[Pt(NH₃)₂(Cl)₂] cisplatīns ir pazīstams ar nosaukumu Peirona hlorīds, un to pirmo reizi sintezēja 1845. gadā Mišels Peirons. Tikai vēlāk, 1893. gadā, Alfrēds Verners atklāja cisplatīna molekulāro struktūru (Trzaska, 2005). Cisplatīns joprojām ir viens no būtiskākajiem bāzes medikamentiem vēža ārstēšanā. Platīna savienojumu spēju

nogalināt šūnas atklāja Bernets Rozenbergs u.c. 20. gadsmita 60. gadu vidū. Pielāgojot šīs pamatzināšanas klīniskām vajadzībām, 20. gadsmita 70. gados tika radīts cisplatīns, 20. gadsmita 80. gados – karboplatīns, 21. gadsimta sākumā – oksaliplatīns, un pavisam nesen – satraplatīns.

Cisplatīns [cis-diammīn-dihloroplatīns(II)] ir efektīgs olnīcu, sēklinieku, plaušu, urīnpūšļa vēža, galvas un kakla audzēju ķīmijterapijā. Parasti to lieto kombinētā terapijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem kā bāzes medikamentu (Loehrer & Einhorn, 1984) (Yoon, u.c., 2011). Platīna ierosinātie bojājumi vai DNS adukti aktivizē dažādu signālu ceļus, kas iesaistīti DNS replikācijā un transkripcijā. DNS bojājumu atpazīšanā un labošanā notiek iedarbība uz audzēja šūnu cikla fāzēm, kas izraisa šūnu augšanas bremsēšanu un ierosina apoptozi (programmētu šūnu nāvi) (Burger, u.c., 2011). Tas shematiski parādīts 1.1.1. attēlā.



1.1. attēls. **Cisplatīna izraisītais apoptozes process šūnā**

Cisplatīnu organismā ievada intravenozi (i/v) kā īstermiņa infūzijas fizioloģisko šķīdumu. Cisplatīns nokļūst šūnā pasīvās difūzijas ceļā, tā hlorīdu ligandi tiek aizvietoti ar ūdens molekulām, veidojot hidratētus savienojumus. Šie savienojumi spēj reaģēt ar šūnas nukleofiliem produktiem, veidojot proteīnu, RNS un DNS aduktus, un rezultātā izraisot apoptozi (Roos & Kaina, 2013). Cisplatīns ir neorganiska, smago metālu saturoša viela, kura kavē DNS sintēzi, veidojot DNS molekulā krusteniskās saites. Mazākā apjomā tiek kavēta arī proteīna un RNS sintēze. Lai gan galvenais cisplatīna darbības mehānisms ir saistīts ar DNS sintēzes kavēšanu, tā pretaudzēju aktivitātei ir raksturīgi arī citi mehānismi, ieskaitot audzēja imunogenitātes pastiprināšanu. Onkolītiskās cisplatīna īpašības ir līdzīgas kā citiem alkilējošiem līdzekļiem. Cisplatīnam piemīt imūnsupresīva, pretmikrobu un pret starojumu

sensibilizējošas īpašības. Cisplatīns nav šūnu cikla specifisks līdzeklis. Cisplatīna citostatisko iedarbību izraisa saistīšanās ar visām DNS bāzēm, galvenokārt ar guanīnu un adenoīnu (Roos & Kaina, 2013).

Cisplatīns kā medikaments netiek pakļauts tūlītējai un atgriezeniskai sasaistīšanai ar plazmas proteīniem, kas, savukārt, ir raksturīgs citiem pretaudzēju medikamentiem. Neskatoties uz šo cisplatīna īpatnību, ar tādiem plazmas proteīniem kā albumīnu, transferīnu un gamma globulīnu saistīšanās tomēr notiek. Trīs stundas pēc bolus devas injekcijas un divas stundas pēc tam, kad beidzās trīs stundu infūzijas iedarbība, 90 % no plazmas platīna saistās ar proteīniem. Komplekss, kas veidojas starp albumīnu un cisplatīnu, ir viens no otra neatdalāms un no organisma tiek izvadīts lēni, ar minimālu pussabrukšanas periodu, kas var ilgt piecas vai vairākas dienas (Boisdron-Celle, Lebouil, Allain, & Gamelin, 2001).

Cisplatīns pēc intravenozas ievadīšanas ātri izplatās visos organisma audos. Pēc cisplatīna devas ievadīšanas augstākā platīna koncentrācija tiek novērota aknās, prostatas dziedzerī un nierēs; nedaudz zemāka koncentrācija tiek novērota urīnpūslī, muskuļos, sēkliniekos, aizkuņģa dziedzerī un liesā. Viszemākā platīna koncentrācija tiek novērota zarnās, virsnieru dziedzerī, sirdī, plaušās, galvas smadzenēs un galvas smadzenītēs. Kopš pēdējās devas ievadīšanas, platīna klātbūtne organisma audos saglabājas 180 dienas. Izņemot intracerebrālos audzējus, cisplatīna koncentrācija audzējā parasti ir nedaudz zemāka nekā koncentrācija orgānā, kurā ir lokalizējies konkrētais audzējs. Vienam un tam pašam pacientam dažādās metastāžu lokalizācijas vietās, var būt dažādas cisplatīna koncentrācijas. Metastāzes, kas lokalizējas aknās, satur visaugstāko cisplatīna koncentrāciju, bet metastāžu neskartai aknai ir līdzīgs cisplatīna koncentrācijas daudzums. Pēc intravenozas ievadīšanas, filtrējama, ar plazmas proteīniem nesaistītais cisplatīns izdalās bifāziski, ar sākuma un terminālo pusizvades periodu attiecīgi 10–20 minūtes un 32–53 minūtes. Platīna kopējā daudzuma izdalīšanās notiek trifāziski, ar pusizvades periodiem, attiecīgi 14 minūtes, 274 minūtes un 53 dienas. Ar plazmas proteīniem saistās 90% cisplatīna. Zināms, ka lielā apjomā intravenozi ievadīts cisplatīns mijiedarbojas ar asins proteīniem, bet tikai 20% neskarts cisplatīns brīvi paliek asinīs 24 stundu laikā pēc ievadīšanas (Lederer & Leipzig-Pagani, 1998) (Cui, Ding, & Mester, 2003) (Szpunar, Makarov, Pieper, Keppler, & Lobinski, 1999). Izdalīšanās galvenokārt notiek ar urīnu un arī ar žulti (Himmelstein, u.c., 1981).

Mūsdienās vēl pilnībā nav atklāts cisplatīna darbības mehānisms un visas toksiskās izpausmes. Bojājumu rašanās audzēja skartajos orgānos, iespējams, varētu būt saistīta ar platīna vai tam līdzīgu medikamentu metabolītiem. Šī iesmesla dēļ cisplatīna noteikšana bioloģiskos šķīdumos un audos analītiskajiem ķīmiķiem joprojām ir aktuāla. Cisplatīns ir ļoti

reaktīvs savienojums cilvēka organismā, un tā bioloģiskās noārdīšanās produktu aktivitāte un toksicitāte ir atšķirīga no cisplatīnam līdzīgiem medikamentiem. Tāpēc zinātnieki pieļauj iespēju, ka cisplatīns un tā hidratācijas veidi ir atbildīgi ne tikai par pretvēža iedarbību, bet arī par toksiskiem efektiem šūnās (Bosch, Sánchez, Rojas, & Ojeda, 2008).

Cisplatīna klīnisko devu aprēķina miligramos uz ķermeņa virsmas laukumu kvadrātmetros (mg/m^2). Terapija tiek nozīmēta kursu veidā ik pēc 3 nedēļām (21. dienas). Ja cisplatīnu lieto kā vienīgās zāles vai kombinācijā ar citiem medikamentiem, tā i/v deva var būt robežās no 50, 75 vai 100 mg/m^2 reizi 3 līdz 4 nedēļās. Zāles tiek dotas 250 ml fizioloģiskajā šķīdumā kā 1 līdz 4 stundu infūzija (vienas stundas infūzija ir visbiežāk lietotā). Ātrāka infūzija tiek saistīta ar lielāku klīnisko toksicitāti. Pacientam pirms un pēc procedūras nepieciešama i/v hidratācija ar vismaz 2L fizioloģiskā šķīduma, lai saglabātu labu urīna plūsmu, kompensētu elektrolītu disbalansu. Cisplatīna inducētās nieru toksicitātes mazināšanai izmanto diurētisko līdzekli Mannītu (Mannitols), bet furosemīda un citi nieru kanāliņu inhibitori nav rekomendēti. Cisplatīns tiek šķīdināts nātrija hlorīda fizioloģiskajā šķīdumā bez Mg^{++} , Ca^{++} , u.c. katjoniem, jo to klātbūtne i/v šķīdumā var pa daļēji nomākt zāļu iedarbību. Nerekomendē izmantot bikarbonātu šķīdumus (Brock & Alberts, 1986) (Shepherd, u.c., 2001).

Kopējais cisplatīna daudzums plazmā tiek noteikts pēc vienas i/v devas ievades, tad eliminācijas puslaiks $t_{1/2\alpha}$ ir 20 līdz 30 minūtes; $t_{1/2\beta}$ ir apmēram 60 minūtes; un $t_{1/2\gamma}$ ir apmēram 24 stundas. Aptuveni viena ceturtdaļa no kopējā zāļu daudzuma tiek izdalīta ar urīnu pirmo 24 stundu laikā, atstājot daudzus ķermeņa audos ekstensīvu ilgtermiņa vielas, t.i., proteīna saiti. Pirmās 24 stundās cisplatīns no ķermeņa izdalās ar urīnu (90%), bet mazāk nekā 10% ar žulti.

Kā viena no terapijas taktikām ir medikamentu ievadīšana ķermeņa dobumos. Cisplatīnu mēdz ievadīt vēdera dobumā t.i. intraperitoneāli (i/p). Šo metodi izmanto olnīcu vēža ārtēšanā, kad i/p ievadīšanas veids korelē ar paaugstinātu medikamenta efektivitāti daļā no pacientiem ar olnīcu vēzi progresējošā stadijā. Hess un citi (Hess, Barakat, Tian, Ozols, & Alberts, 2007) veica meta-analīzi 1716 olnīcu vēža slimniekiem, kurus ārstēja no 1990. gada janvāra līdz 2006. gada janvārim. Riska attiecība (HR) bija par atbalstu i/p terapijai, ņemot vērā bez slimības progresēšanas datus (HR = 0,792; P=0,001), kā arī kopējos dzīvildzes rādītājus (HR = 0,799; P=0,0007). Intraperitoneālai cisplatīna terapijai ir labāki farmakoloģiskie rādītāji, biopieejamība, īpaši intraperitoneālo audzēju gadījumā (Royer, u.c., 2005). Nozīmējot cisplatīna terapiju i/p vai i/v, papildus tiek rekomendēts lietot tiosulfātus, kas samazina zāļu radīto toksiskumu nierēs. Ilgtermiņa dzīvildzes rādītāji ir labāki intraperitoneālai cisplatīna

terapijai (Morgan, u.c., 2000). Bet šai terapijas taktikai ir nepieciešams speciāls tehniskais aprīkojums, kas ierobežo pielietošanas iespējas.

1.1.1. Cisplatīna toksicitātes izraisītie blakusefekti

Viena no biežāk sastopamjām cisplatīna blaknēm ir vemšana. Vairāk nekā 90% pacientu cieš no šī blakusefeka. Mūsdienās tiek pielietoti dažādi antiemētiskie (pretvemšanas) līdzekļi, kas nodrošina, ka 90% pacientu, kuri saņem lielu cisplatīna devu, neveidojas akūta vemšana, bet ir tikai nelaba dūša (Hainsworth, u.c., 1991).

Liela cisplatīna deva var izraisīt nefroksicitāti (nieru bojājumu). Pēc pētījumu datiem, aptuveni 30% pacientu, kuri saņēma cisplatīna devu 50 mg/m² un vairāk, tika novēroti paaugstināti nieru rādītāji. Nieru bojājums skar caurulišu sistēmu un ir saistīts ar elektrolītu zaudēšanu. Tiek minēts, ka tieši perioksineitrīta veidošanās, ko izraisa cisplatīna lietošana, sekmē nieru bojājumu. Cisplatīns izraisa akūtu nieru mazspēju 20–30% gadījumos pirmajās terapijas nedēļās, kas raksturojas ar paaugstinātu kreatinīna un urea līmeni asins plazmā (Chen, u.c., 2013). Pētījumā ar 18 pacientiem, kas saņēma 40–50 mg cisplatīna dienā, novēroja izmaiņas asins serumā un urīnā. Pēc 5 terapijas cikliem tika konstatēta hipomagnezēmija (P=0,029), hipokalciēmija (P=0,001), hipofosfātēmija (P=0,003), hipokaliēmija (0,001), paaugstināts seruma kreatinīna līmenis (P=0,001) un urea līmenis (P=0,292). Urīna analīze uzrādīja pazeminātu kālija līmeni (P=0,024), tomēr nebija izmaiņu nātrija daudzumā un urīna pH (Arunkumar, u.c., 2012). Nieru toksiskie efekti var kumulēties, radot hronisku bojājumu pat dažus mēnešus pēc ārstēšanas kursa beigām (Puisset, Schmitt, & Chatelut, 2014).

Kardiovaskulārā toksicitāte ir viena no biežāk izplatītām vēlīnām blaknēm, kas var izpausties 9 - 16 gadus pēc terapijas. No biežāk sastopamām atradēm ir hiperholesterinēmija (80%), hipertensija (40%), aritmijas, miokardīts, kardiomiopātija un koronāro artēriju slimība. Ja pacients smēķē, tad tas palielina miokarda infarkta risku līdz 2,6 reizēm (95% CI, 1.8-3.9) (Chovanec, u.c., 2017). Pēc klīnisko pētījumu datiem, pacientiem, kas saņēmuši terapiju pēc BEP shēmas (bleomicīns, vinblastīns, cisplatīns), 5,7 reizes pieaug koronāro artēriju slimības risks (95% CI, 1.9-17.1), bet miokarda infarkta risks ir 3,1 reizes lielāks (95% CI, 1.2-7.7) kā pacientiem, kuriem ir bijusi tikai ķirurģiska ārstēšana. Kardiotoksicitāte tika novērota arī gadījumos, kad cisplatīna terapija tika nozīmēta plaušu vēža slimniekiem. Tās iemesls ir gan oksidatīvais stress, kas saistīts ar jau novērotu brīvo radikāļu veidošanos, gan ar cisplatīna uzkrāšanos mitohondrijos, tos bojājot (Demkow, Stelmaszczyk-Emmel, 2013). 21 gadu novērošanas periodā kardiovaskulārais risks būtiski pieauga tiem pacientiem, kas bija saņēmuši gan cisplatīna, gan staru terapiju (HR=5.3;95% CI 1.5-18.5). Praktiskās

rekomendācijās ir norāde, ka samazinot zināmos kardiovaskulāros riska faktorus, kā smēķēšanu, aptaukošanos, koriģējot dislipidēmiju un paaugstinātu asinsspiedienu, ir iespējams mazināt kardiovaskulāro toksicitāti. Aspirīna terapija būtu ieteicama koronāro artēriju slimību profilaksei (Chovanec, u.c., 2017).

Pacientiem, kas saņem cisplatīna terapiju, hiperlipidēmiju novēro 80%, bet metabolo sindromu 40% gadījumos. Norvēģu nacionālajā pētījumā, kurā tika apsekoti 1463 pacienti ar sēklinieku vēža diagnozi, kas bija saņēmuši cisplatīna terapiju, metabolā sindroma riska pieaugumu novēroja visiem pacientiem. Pacientiem, kas bija saņēmuši cisplatīna kumulatīvo devu >850mg, tika novērots augsts metabolā sindroma risks (OR=2.8, 95% CI 1.6-4.7). Pētnieks Nuvers (Nuver et al.) metabolo sindromu saista ar augstu ķermeņa masas indeksu, zemu testosterona un augstu kortizola metabolītu ekskrēciju. Pacientiem ar testosterona līmeni <15nmol/l un izmaiņām genotipā (SRD5A2 rs523349), metabolā sindroma prevalenci novēroja 66,7% gadījumos (Chovanec, u.c., 2017).

Nozīmīga blakusparādība ir ototoksicitāte. Vairāki pētījumi apliecina, ka, veicot audiometriskus mērījumus pacientiem, kuri saņem cisplatīna terapiju, 70–100% gadījumos tika konstatēts paaugstināts dzirdes sliksnis (Rybak u.c., 2007). Ototoksicitāte var būt arī neatgriezeniska.

Vēl viens cisplatīna izraisīts blakusefekts ir matu izkrišana, retāk pilnīga alopēcija, kā arī garšas izmaiņas.

Perifērā neiropātija ir kopīgs blakusefekts vairākām pretvēža medikamentu klasēm. Šie medikamenti tieši vai netieši ietekmē jušanas nervus. Pretvēža terapijas izraisītas perifēro neiropātiju gadījumu biežums ir 3–7%, ja tiek lietota monoterapija, bet līdz pat 38%, lietojot kombinētu terapiju. Cisplatīna neirotoksicitāte attīstās, ja kumulatīvā deva ir >300 mg/m², tas ir apmēram 20% - 40% pacientiem. Vidējais platīna pussabrukšanas laiks asins serumā organismā ir apmēram 3,7 gadi (2,5 – 5,2 gadi) (Chovanec, u.c., 2017). Cisplatīna izraisīta neirotoksicitāte galvenokārt tiek raksturota ar sensoro jeb jušanas neiropātiju, ar sākotnējām sūdzībām par sāpēm un parestēzijām distālās ekstremitātēs. Senorā neiropātija sākumā var nebūt un parādīties nedēļu vai vairākas pēc terapijas. Neiropātijas var progresēt līdz neiropātiskām sāpēm un jušanas traucējumiem (Amteshwar Singh Jaggi, Nirmal Singh, 2012). Starp retāk sastopamām blakusparādībām ir novērota mielosupresija (toksiska reakcija kaulu smadzenēs), kas ir atkarīga no cisplatīna devas. Var būt arī anafilaktiskas reakcijas.

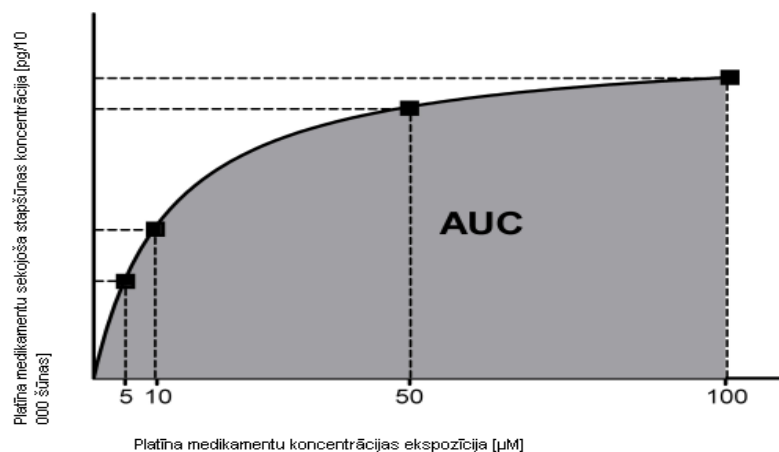
Pacientiem ar metastātisku vēzi, piemēram, ar sēklinieku audzēju, cisplatīna terapijai eksistē tā saucamā kumulatīvā (uzkrājošā) deva. Cisplatīna kumulatīvā deva ir 300 – 400 mg/m², tas ir tik daudz cisplatīna pacients dzīves laikā kopumā drīkst saņemt. Kumulatīvo

devu nedrīkst pārsniegt. Šiem pacientiem var tikt novērotas vēlīnās toksiskās blaknes (Chovanec, u.c., 2017).

Kopumā blakusparādības parasti ir atgriezeniskas un izzūd neilgi pēc ārstēšanas kursa beigām.

1.1.2. Cisplatīna farmakokinētiskās īpašības un laukuma zem līknes raksturojums

Medikamenta iedarbība šūnu līmenī ir daļēji proporcionāla medikamenta šķidrums koncentrācijai kustīgajā fāzē šūnas iekšienē, jo īpaši tas attiecas uz medikamentiem, kuri savas iedarbības laikā reaģē ar neatgriezeniskajām reakcijām. Varētu būt grūti izmērīt koncentrāciju šūnu līmenī. Tomēr koncentrācija medikamentiem, kuri strauji difundē ārpus šūnu šķidruma, bieži būs proporcionāla un tuva tām medikamentu koncentrācijām, kuri veic ultrafiltrāciju plazmā (Ozols, 1989). Ja medikamentu koncentrācijas mērījumi dažādos laika posmos tiek veikti pēc medikamentu ievadīšanas, tad tikai aptuveni var iegūt medikamenta ievadīšanas attiecību starp medikamenta koncentrācijas laiku. Lai precīzi novērtētu galvenos farmakokinētiskos parametrus un farmakokinētiskās izmaiņas, tiek izmantotas statistiskās un matemātiskās aprēķinu metodes. Medikamenta iedarbības un farmakokinētiskās atšķirības ir mainīgie faktori, kas būtu jākontrolē brīdī, kad salīdzina medikamentu devas, medikamentu iedarbību un blakusefektus. Vairāki farmakokinētiskie parametri bieži tiek noteikti pēc medikamentu ievadīšanas, to koncentrācijas mērījumiem un medikamentu paraugu aptuvenajām vērtībām. Liela nozīme ir laukumam zem koncentrācijas un laika attiecības līknes (AUC) (sk. 1.1.2. att.). Piemēram, augsts pīķis pie koncentrācijas līknes norāda uz tādu vielu transportu kā pasīvā difūzija (vielu difūzija to koncentrācijas gradienta virzienā cauri bioloģiskai membrānai, pasīvais transports notiek bez enerģijas patēriņa). Gadījumā, ja viela reaģē kovalenti, piemēram, kā cisplatīns, reakciju var noteikt, gan ar zāļu koncentrācijas palīdzību, gan ar cisplatīna iedarbības laiku, un tādējādi vairāk notiek korelācija ar laukumu zem līknes. Pacientiem ar neiroloģiskām blaknēm, kā parestēzijām tika novērots lielāks laukums zem līknes (AUC) laika posmā no viena gada līdz trīs pēc terapijas (30,9 pret 27,0 µg/l mēn.), salīdzinot ar pacientiem bez parestēzijām (P= 0.021) (Chovanec, u.c., 2017). Audzēju ķīmijterapijas un staru terapijas pamatkonceptcija ir tāda, ka deva, kas piemērota konkrētam pacientam ir saistīta ar terapeitisko efektu. Domājams, ka palielinot medikamenta devu, tiek palielināta atbildes reakcija vēžā šūnās. Uzskata, ka šāda reakcija notiek arī ar cisplatīnu (Ozols, 1989).



1.1.2. attēls. **Laukums zem koncentrācijas un laika attiecības līknes (AUC – angļu val.) platīnam (Ozols, 1989)**

1.2. Antropometrija

Antropometrija ir antropoloģisko pētījumu metodika, kas saistīta ar dažādiem cilvēka auguma un ķermeņa proporciju mērījumiem. Grieķu val.: anthropos metrein = anthropos (cilvēks) + metrein (mērīt). Ideālas cilvēka ķermeņa proporcijas atveidojuši antīkie mākslinieki. Viņi uzskatīja, ka cilvēka garums ir vienlīdzīgs sānis izvērstu roku platumam, kāju garums ir 47% no ķermeņa garuma utt. Minētās normas atspoguļo atsevišķu ķermeņa daļu garumu.

Mūsdienu antropometrija ir radusies 19. gadsimta 60.–70. gados. Tās pamatlicējs ir franču antropologs, anatoms un ķirurgs P. Brokā. Ar antropometriju var noteikt cilvēka ķermeņa garumu, masu, krūšu apkārtmēru un citus izmērus. Tā ir viena no antropoloģijas pētījumu pamatmetodēm, kas saistīta ar dažādiem cilvēku auguma un ķermeņa proporciju mērījumiem. To izmanto arī medicīnā, lai novērtētu cilvēka fizisko attīstību un konstitucionālās īpatnības. Ar antropometrijas metodi nosaka ķermeņa garumu, masu, krūšu apkārtmēru, muskulatūras attīstību. Var noteikt funkcionālos rādītājus: muskuļu spēku (dinamometrija), plaušu tilpumu (spirometrija). Antropometriskos mērījumos stingri jāievēro instrukcijas par attiecīgās pazīmes noteikšanu. Mērījumus izdara ar speciāliem instrumentiem, orientējoties pēc noteiktiem, t.s. antropometriskiem punktiem, kas parasti ir kaulu izaugumi, izciļņi, pauguri u.c. cauri mīkstajiem audiem iztaustāmas vietas (Cēderštrēma, 2010).

1.2.1. Ķermeņa virsmas laukums

Ķīmijpreperāta devu katram pacientam nosaka pēc cilvēka ķermeņa virsmas laukuma (ĶVL), kas ir cilvēka ķermeņa virsmas aprēķins, kuru izsaka kvadrātmetros (m^2). Uzskata, ka

vidējā KVL vērtība pieaugušajiem ir 1,73 m². Virsmas laukuma lielums ir saistīts gan ar vecumu, gan dzimumu (sk.1.2.1. tabulu).

1.2.1. tabula

Vidējais ķermeņa virsmas laukums dažāda vecuma bērniem un pieaugušajiem

Ķermeņa virsmas laukums (m²)	
Jaundzimušie	0,25
Bērni līdz 2 gadu vecumam	0,5
Bērni līdz 9 gadu vecumam	1,07
Bērni līdz 10 gadu vecumam	1,14
12–13 gadus veci bērni	1,33
Vīrieši	1,9
Sievietes	1,6

Ķermeņa virsmas laukums, joprojām ir visbiežāk lietotais parametrs ķīmijterapijas devas aprēķināšanai onkoloģiskiem pacientiem (Sewell & Kaestner, 2007; Dooley, Singh, & Michael, 2004). Ķermeņa virsmas laukumu iespējams aprēķināt pēc vairākam formulām (sk. 2.1.2. tabulu). Vēsturiski ķermeņa virsmas laukuma aprēķina formula tika izveidota 1916. gadā, un to izdomāja Du Bois un Du Bois (DuBois D, DuBois EF., 1916). Deviņiem indivīdiem tika veikts ķermeņa ģipša atlējums, kas tika sagriezts mazos gabaliņos, lai izmērītu ādas divdimensiju virsmas laukumu. Tad katra indivīda ķermeņa / ādas virsmas laukums tika aprēķināts pēc Du Bois izstrādātas formulas, kas noteica, ka KVL ir saistība ar augumu un svaru: $\text{svars (kg)} \times 0,425 \times \text{augstums (cm)} \times 0,725 \times 0,007184$ (Du Bois & Du Bois, 1916). Šī formula tika atvasināta, ņemot vērā mērījumus tikai 9 cilvēkiem, no kuriem viens bija bērns. Ir vairāki par un pret argumenti Du Bois formulas izmantošanai, lai aprēķinātu ķermeņa virsmas laukumu. Par labu Du Bois formulai ir fakts, ka deviņi subjekti, kas tik novērtēti, bija ar dažādām ķermeņa formām. Tomēr daudzi pētnieki ir apšaubījuši formulas precizitāti. Pētījums, ko veicis Jones un viņa kolēģi (Jones, Wilkinson, & Davies, 1985) apliecina, ka šis vienādojums nav visprecīzākais. Jones un viņa kolēģi norādīja, ka Du Bois formula tikai mēra vienu kāju un vienu roku, pieņemot, ka ķermenis ir simetrisks, taču šis pieņēmums nav attiecināms uz invalīdiem (Banerjee & Sen, 1955). Jones un viņa kolēģi arī norādīja, ka formula ievērojami pārvērtē virsmas laukumu cilvēkiem ar lieko svaru (aptaukošanos). Arī Wang (Wang, Moss, & Thisted, 1992) un viņa kolēģi 1992. gadā apšaubīja formulas precizitāti zīdaiņiem, personām ar auguma pārmērībām, piemēram, tiem, kam ir aptaukošanās, vai liels ķermeņa garums. Wang un viņa kolēģi novērtēja Du Bois formulas precizitāti, izmantojot prognostisko vidējo kvadrātiskās kļūdas (angļu val. root mean square error,

turpmāk tekstā – RMSE) metodi. RMSE pakāpe ir atbilstība starp izmērītiem un paredzamiem datiem. Viņi konstatēja, ka Du Bois formula sistemātiski nepietiekami novērtē $\dot{V}O_2$ par gandrīz 5%. Pēc RMSE izmantotās metodes Wang un viņa kolēģi secināja, ka ir aptuveni 15 dažādu formulu, lai noteiktu $\dot{V}O_2$. RMSE vērtējumu skalā, Du Bois formula ierindojas precizitātes zemākajā piektajā vietā (sk. 1.2.2. tabulu).

1.2.2. tabula

Piecas $\dot{V}O_2$ aprēķina formulas pēc RMSE metodes (Wang, Moss, & Thisted, 1992)

Autors	$\dot{V}O_2$ formula
Boyd ⁱ	$\dot{V}O_2 \text{ (m}^2\text{)} = \text{Wt(kg)}^{0,4838} * \text{Ht(cm)}^{0,3} * 0,017827$
Gehan and George ⁱⁱ	$\dot{V}O_2 \text{ (m}^2\text{)} = \text{Wt(kg)}^{0,51456} * \text{Ht(cm)}^{0,42246} * 0,02350$
Mosteller ⁱⁱⁱ	$\dot{V}O_2 \text{ (m}^2\text{)} = [\text{Ht(cm)} * \text{Wt(kg)} / 3600]^{1/2}$ vai $\dot{V}O_2 \text{ (m}^2\text{)} = [\text{Ht(in)} * \text{Wt(lbs)} / 3131]^{1/2}$
Haycock ^{iv}	$\dot{V}O_2 \text{ (m}^2\text{)} = \text{Wt(kg)}^{0,5378} * \text{Ht(cm)}^{0,3964} * 0,024265$
Du Bois and Du Bois ^v	$\dot{V}O_2 \text{ (m}^2\text{)} = \text{Wt(kg)}^{0,425} * \text{Ht(cm)}^{0,725} * 0,007184$

ⁱ Šī formula ir izveidota, izmantojot 197 novērojumus.

ⁱⁱ Šī formula ir bāzēta uz 401 indivīdu tiešajiem mērījumiem.

ⁱⁱⁱ Formula iegūta, modificējot Grhana un Džordža vienādojumu.

^{iv} Formula ir izveidota, izmantojot 81 novērojumu.

^v Šī formula ir bāzēta uz 9 indivīdu mērījumiem. Viens no tiem bija bērns.

Tomēr Du Bois formulu turpina lietot, iespējams, vairāk tradīcijas, nekā precizitātes dēļ. Vairums medikamentu ražotāju vēl arvien nodrošina savus klientus ar īpašām diagrammām jeb nomogrammām, kurām pamatā ir šī formula. Turklāt, kā novēroja Turcotte (Turcotte, 1979), nomogrammās tiek iespiests standarta teksts, kas ne vienmēr ir precīzi pārņemts no oriģināla. Tas liek domāt, ka virsmas laukums netiek noteikts pietiekami precīzi (Turcotte, 1979). Skatoties perspektīvā, izmaiņas $\dot{V}O_2$ no 1,87 līdz 1,60 m² ir līdzvērtīgs svara zudumam 22 kg sievietei, kuras svars ir 80,5 kg un augums 158 cm. Tas nozīmē, ka mainās, piemēram, doksorubicīna deva (50 mg/m²) no 93,5 mg līdz 80 mg (sk. 1.2.3. tabulu).

Hipotētiskās doksorubicīna devas variācijas

ĶVL (m ²) (nomogramma)	Deva Nr.1 (mg)	ĶVL (m ²) (Mosteller vienādojums)	Deva Nr. 2 (mg)	Devu diference (%)
1,60	80,00	1,87	93,50	14,44%
1,60	80,00	1,74	87,00	8,05%
2,00	110,00	2,12	106,00	3,77%
1,84	92,00	1,91	95,50	3,66%
1,93	96,50	2,00	100,00	3,50%
1,94	97,00	2,00	100,00	3,00%
1,50	75,00	1,46	73,00	2,74%
1,72	86,00	1,64	84,00	2,38%
1,70	85,00	1,74	87,00	2,30%
1,72	86,00	1,76	88,00	2,27%
1,75	87,50	1,79	89,50	2,23%
1,90	95,00	1,94	97,00	2,06%
1,91	95,50	1,95	97,50	2,05%
1,62	81,00	1,65	82,50	1,82%
1,60	80,00	1,62	81,00	1,23%
1,62	81,00	1,64	82,00	1,22%
1,67	83,50	1,69	84,50	1,18%
1,71	85,50	1,73	86,50	1,16%
1,77	88,50	1,79	89,50	1,12%

Pēc dažu autoru domām, ķermeņa virsmas laukums nekorelē ar medikamentu farmakokinētiskajiem (PK) procesiem, jo pie relatīvi vienādas ķīmijpreparāta devas, pacientiem ar dažādu ķermeņa satvaru, medikamenta eliminācija (izvadīšanās) un radītā toksicitāte būs atšķirīga. Tādējādi rodas jautājums, vai subjektu vecums, dzimums un konstitucionālais tips, kas tika novērtēts Pirmā pasaules kara periodā, var būt salīdzināms ar pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju 21. gadsimtā? (Sacco, Botten, Macbeth, Bagust, & Clark, 2010). Lai gan pastāv vairākas citas aprēķina formulas, neviena no tām nav guvusi plašu popularitāti ķīmijterapijas devas noteikšanā (Mosteller, 1987; Gehan & George, 1970; Boyd, 1935). Preparāta devu parasti aprēķina, reizinot pacienta ĶVL ar konstantu medikamenta devu, kas tiek noteikta I un II fāzes klīnisko pētījumu ietvaros. Neskatoties uz ieteikumiem devu noteikšanu pēc ĶVL aizstāt ar citu aprēķina metodi, kurā būtu ņemti vērā medikamenta farmakokinētikas vai farmakodinamikas principi, jaunās metodes vēl ir diskusiju stadijā un nav guvušas apstiprinājumu (Felici, Verweij, & Sparreboom, 2002; Gurney, 1996). Ir daži izņēmumi, kā karboplatīna devas noteikšanā tiek izmantots kreatinīna

klīrenss (Calvert, u.c., 1989), bet folijskābes ievadāmo daudzumu nosaka pēc metotreksāta infūzijas, ņemot vērā tā līmeni asins serumā.

Klīniskajā praksē ķīmijterapijas devu nosaka ar kalkulatoriem vai datorizētām programmām, lietojot kādu no iepriekš minētām formulām vai pēc $\dot{K}VL$ (BSA) nomogrammas tabulām, ņemot vērā ķermeņa augumu un svaru. Nozīmējot ķīmijterapiju tiek ņemts vērā pacienta vecums, vispārējais stāvoklis, blakusslimības, iepriekš saņemtā terapija, asins analīzes, aknu un nieru funkcionālie rādītāji (Chu & De Vita Jr, 2013).

Nosakot citotoksisko medikamentu devu ir jāņem vērā preperātu fizioloģiski mainīgo metabolismu un elimināciju, kā arī bazālās vielmaiņas ātrumu, nieru un aknu funkciju darbību, variējot starp indivīdu dažādiem virsmas laukumiem (Sawyer & Ratain, 2001). Uzskata, ka šis tradicionālais devas noteikšanas veids samazina zāļu iedarbību variabilitāti starp pacientiem. Tomēr vēl nesen veiktā pētījumā tika apšaubīta ticamība ķermeņa virsmas laukuma korelācijai ar medikamentu klīrensu (raksturo medikamenta izvadīšanās ātrumu no organisma), jo vienādas zāļu devas, kas rēķinātas ņemot vērā m^2 , dažādiem pacientiem var izraisīt ļoti dažādus farmakokinētiskos procesus un ar to saistītu toksicitāti (Undevia, Gomez-Abuin, & Ratain, 2005) (Gurney, 1996). Tā kā onkoloģisko slimību ārstēšanā ienāk arvien jauni un, parasti, ļoti dārgi ķīmijpreperāti un bioloģiskie medikamenti, ir svarīgi arī novērtēt terapijas vidējās gada izmaksas. Šādas aplēses balstās daļēji uz precīzi novērtēta ķermeņa virsmas laukuma. Lai gan vidējais $\dot{K}VL$ ir noteikts $1,73 m^2$ (Ratain, 1998), šī vēsturiskā vērtība tomēr ir maz ticama, jo netiek ņemtas vērā dzimumu specifiskās atšķirības, kā arī aptaukošanās pieaugums iedzīvotāju vidū pēdējos gados. Austrālijas pētījumā (Dooley, Singh, & Michael, 2004) pacientiem, kas saņēma ķīmijterapiju no 1996. gada maija līdz 2000. gada decembrim noteiktais vidējais $\dot{K}VL$ bija $1,80 m^2$ (sievietēm – $1,70 m^2$, vīriešiem – $1,89 m^2$). Savukārt starptautiski retrospektīvā I fāzes pētījumā ar 1650 pacientu dalību (no 1991. līdz 2001. gadam), Beikers (Baker, u.c., 2002) ziņoja, ka noteiktais vidējais $\dot{K}VL$ ir $1,86 m^2$, kas ir augstāks rādītājs nekā vispārēji populācijā. Standarta $\dot{K}VL$ vērtību trūkums atspoguļojas jauno ķīmijterapijas aģentu vērtējumā, uz kura balstīt devu un izmaksu aprēķinus. Piemēram, norādījumi par cetuksimaba (Erbix) un bevacizumaba (Avastin) terapiju pacientiem ar metastātisku kolorektālo vēzi, tika izmantots vidējais $\dot{K}VL$ $1,75 m^2$ (Ashcroft, u.c., 2007). Tomēr pētījuma pārskata grupa par cetuksimaba lietošanu pacientiem ar galvas un kakla plakanšūnu karcinomām (Barnett, u.c., 2007) izmantoja vidējo $\dot{K}VL$ $1,7 m^2$. Pemetrekseda (Alimta) otrās līnijas terapijā pie nesīkšūnu plaušu vēža ražotāji rekomendēja vidējo $\dot{K}VL$ $1,7 m^2$, bet pētījuma pārskata grupa izmantoja $\dot{K}VL$ $1,83 m^2$ (Bagust, u.c., 2006). Šīs vērtības šķiet diezgan līdzīgas, tomēr pat nelielām atšķirībām var būt liela nozīme, jo pilnībā neizmantots

ķīmijterapijas flakons nokļūst potenciālos atkritumos, tādējādi palielinot arī terapijas izmaksas. Apsekojot trīs pētījuma centrus, tika konstatēts, ka izplatīta prakse ir noteiktās standarta ķīmijterapijas devas noapaļot uz augšu vai uz leju. Dažu ļaundabīgo audzēju terapijā tas samazināja toksicitāti, ietekmēja labāku medikamentu izvadīšanos (Dooley, Singh, & Michael, 2004) (MacLean, Macintyre, McDade, & Moyes, 2003). Devu korekcija gandrīz vienmēr tika veikta 5% pielaišanas robežās, un tādēļ neradīja būtiski nozīmīgas sekas.

Karboplatīns (paraplatīns) ir viens no platīna grupas medikamentiem, kuru vairāk izmanto ginekoloģisko audzēju terapijā. Karboplatīna ievadāmā deva tiek noteikta atšķirīgi. Ikdienas praksē karboplatīna devu aprēķina, izmantojot kreatinīna klīrensu, kas ir atvasināts no formulas, ietverot pacienta seruma kreatinīna līmeni. Lai novērtētu nieru funkciju, izmanto dažādas formulas. Cockcroft-Gault vienādojums (Charleson, Bailey, & Stewart, 1980) ir visbiežāk lietotā formula, ko iesaka farmaceitisko produktu ražotāji, lai noteiktu medikamentu devas pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem.

Baidoties no pārmērīgas toksicitātes, īpaši pacientiem ar lieko svaru un aptaukošanos, nepieciešamā ķīmijterapijas deva bieži vien netiek nozīmēta. Deva tiek samazināta vai atcelta, ja ir aknu un/vai nieru darbības traucējumi, vecuma vai aptaukošanās problēmas, iepriekšējās ķīmijterapijas izraisīta toksicitāte (febrila neitropēnija, smaga diareja u. c.), nopietnas blakusslimības, kā arī augstas devas iepriekšējā ķīmijterapijas ciklā (potenciāla pārdozēšana) (Bonadonna, Valagussa, Moliterni, Zambetti, & Brambilla, 1995). Atteikšanās no tradicionālā ĶVL aprēķina var radīt zināmu neērtību gan mediķiem, gan farmakoloģisko līdzekļu ražotājiem. Vajadzētu saprast iespējamus ieguvumus un uzsākt klīniskos pētījumus, lai atrastu labāku alternatīvu medikamentu devas precīzai noteikšanai. Jāņem vērā mūsdienu tendences medicīnā, it īpaši onkoloģijā, kuras moto ir personalizētā medicīna, kas nosaka individuālu pieeju katram pacientam. Pēdējo 50 gadu laikā onkoloģija ir guvusi lielus panākumus, bet cerēsim, ka nākamajos 50 gados mēs neieteiksim izmantot ĶVL devas noteikšanai, un būsim pārgājuši uz precīzu ķīmijterapijas devas aprēķinu pacientiem, lai sasniegtu vislabāko terapeitisko efektu ar vismazāko toksicitāti (Griggs, u.c., 2012).

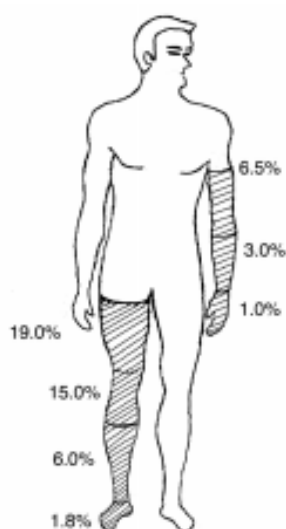
1.2.2. Cilvēka ķermeņa tilpuma indekss

Ķermeņa tilpuma indekss (Body Volume Index) – ĶTI ir jauns mērījuma parametrs, kurš raksturo aptaukošanos un kuru var lietot kā alternatīvu ķermeņa masas indeksam (ĶMI). ĶTI attēlo masas sadalījumu ķermenī. Pēc jaunāko pētījumu datiem, jāsecina, ka ĶMI ir zināmi ierobežojumi kā individuālā veselības riska rādītājam (Romero-Corral, u.c., 2008). Ķermeņa tilpuma indekss tika izstrādāts 2000. gada februārī kā jauns mērījuma parametrs

aptaukošanās noteikšanai, kā alternatīva ķermeņa masas indeksam (KMI), kas savukārt tika radīts laika posmā starp 1830. un 1850. gadu. KMI rādītājs pamatots tikai ar ķermeņa garumu un svaru, bet KTI sistēma automātiski izmēra KMI, vidukļa apkārtmēru un vidukļa-gurnu attiecību, un papildus veic ļoti sarežģītu tilpuma un ķermeņa kompozīcijas analīzi. Lai noteiktu ķermeņa formas un svara sadalījumu, trīsdimensiju skeneri KTI noteikšanai skenē ķermeni vairākos virzienos un vairākos punktos. Tiek prognozēts, ka attīstoties zinātnei un tehnikai, KTI varētu kļūt tikpat populārs kā KMI. Tāpēc līdz 2020. gadam paredzēts līdz galam izstrādāt mērījuma metodiku un datu skalas. Vairākas zinātniskās institūcijas ir veikušas pētījumus KTI izstrādē kā potenciāli jaunam veselības rādītājam, kas novērtētu aptaukošanās risku (Daniell, Olds, & Tomkinson, 2014) (Liu, Chiou, Lin, & Yu, 2001) (Romero-Corral, u.c., 2006). KTI ļauj diferencēt pacientus, kuriem ir vienāds KMI, bet ir atšķirīga ķermeņa forma, svara un tauku sadalījums. Personas KMI nosaka manuāli, ņemot vērā kopējo svaru un augumu, bet KTI aprēķina, izmantojot 3D (trīsdimensiju) pilnus ķermeņa datus, lai noteiktu ķermeņa tilpumu vai masas sadalījumu. Tas nosaka svara un tauku izplatību (distribūciju) cilvēka ķermenī, nevis kopējo svaru vai kopējo tauku saturu. Pēdējos gados ir novērots, ka lielākus draudus veselībai rada tauku un masas palielināšanās vēdera rajonā, tā saucamā centrālā aptaukošanās (No authors listed, 2008). Lai analizētu ķermeņa satvaru (muskuļu, tauku apjomu), jāizmanto detalizētāki dati par ķermeņa uzbūvi (Tahrani, u.c., 2008). Šobrīd turpinās tālāki pētījumi KTI datu izpētē, iekļaujot arī bērnus vecumā no 4 līdz 17 gadiem, kā arī pieaugušo vīriešu un sieviešu KTI rezultātu salīdzināšanā.

1.2.3. Ķermeņa uzbūves īpatnības, ķermeņa virsmas laukums un ķermeņa tilpums

Ir dažādas pieejas, kā aprēķināt ķīmijterapijas devu situācijā, kad trūkst kādas ķermeņa daļas (piemēram, amputācija). Viena no iespējām ir standarta KVL noteikšana, ņemot vērā augumu un svaru pirms amputācijas (sk. 1.2.3.1. att.).



1.2.3.1. attēls. Attēlā parādīts procentuālais svara zudums no kopējās ķermeņa masas, ja trūkst daļa vai visa ekstremitāte. Piemēram, ja pacientam ir veikta amputācija zem ceļa, no ķermeņa svara jāatņem 6%, ja ir amputācija virs ceļgala, jāatņem 15% no ķermeņa svara. Ja visa kāja ir amputēta, tad atņem 19% (Snider RD,1995) (Spinler SA, 1998)

Devu var pielāgot, pamatojoties uz KVL samazināšanu pēc formulas, kad tiek atņemts attiecīgās ekstremitātes apjoms vai deva tiek koriģēta, pamatojoties uz samazināto svaru (Colangelo, Welch, Rich, & Jeffrey, 1984) (Polovich, White, & Kelleher, 2005). Precīzai ķīmijterapijas devas aprēķināšanai šādos gadījumos trūkst apstiprinošu pierādījumu, nav klīnisko pētījumu datu vai vadlīniju. Šeit netiek ņemti vērā citi ietekmējošie faktori, kā vecums, blakusslimības, farmakoģenētika u. c. Notiek izmaiņas farmakokinētikā, jo ir izmainīta ķermeņa uzbūve, samazināts asinsvadu sistēmas lielums un sirds izsviedes frakcija, bet medikamentu metabolisms un ekskrēcija (izdalīšanās) paliek nemainīga. Nieru funkcijas novērtēšanai izmanto seruma kreatinīnu, kas amputācijas gadījumā ne vienmēr ir precīzs rādītājs (Duong & Loh, 2006).

Aptaukošanās ir viens no riska faktoriem, kas var izraisīt vēzi, īpaši valstīs ar augstu dzīves līmeni. Aptaukošanās organismā ietekmē procesus, kas var izraisīt kancerogenitāti, piemēram, audzēja nekrozes faktora alfa pieaugumu, estrogēnu palielināšanos no aromatāzes konversijas androstendionā taukaudos u. c. (James, 1996). Pastāv korelācija starp aptaukošanos un endometrija, resnās zarnas, aizkuņģa dziedzera un krūts vēža saslimstības pieauguma risku (James, 1996) (Lau, 1999) (Birmingham, Muller, Palepu, Spinelli, & Anis, 1999) (The Federal, Provincial and Territorial Advisory Committee on Population Health, 1999). Aptaukošanās ir uzskatāma par hronisku slimību, ja ķermeņa taukaudu masa pārsniedz

ķermeņa lieso masu (bez tauku vai muskuļu masu) un kas tiek novērtēta ar ķermeņa masas indeksu (KMI) no 30 kg/m² vai vairāk (Stark, u.c., 2010) (Chlebowski, Aiello, & McTiernan, 2002). Pēdējos 25 gados aptaukošanās kā nāves iemesls ir apmēram 14% vīriešu un 20% sieviešu ar audzēja diagnozi. Populācija ar lieko svaru un aptaukošanos laika posmā no 1980. līdz 2005. gadam ir palielinājusies no 15 līdz 35% (Stewart, Cutler, & Rosen, 2009). Sievietēm ar lieko svaru līdz 80% paaugstinās risks saslimt ar krūts vēzi III un IV stadijā ar zemu diferenciācijas pakāpi (p = 0,014), nekā sievietēm ar normālu svaru (Stark, u.c., 2010). Pēdējos gados tiek intensīvi pētīta sakarība starp aptaukošanos un krūts vēzi kā etioloģisko un prognostisko faktoru pacientēm ar pieaugošu ķermeņa masu. Līdz 1990. gadam literatūrā publicētie dati liecina, ka, pieaugot ķermeņa masai, pieaug krūts vēža recidīva risks no 1,78 līdz 1,91 reizēm, bet relatīvais nāves risks – no 1,36 līdz 1,56 (Goodwin & Boyd, 1990). Ņemot vērā attiecību starp kopējo mirstību un ķermeņa masas indeksu, Pasaules Veselības Organizācija (PVO) ierosinājusi, ka vēlmais KMI ir diapazonā starp 20 un 25 kg/m² (James, 1996). Ja KMI pārsniedz 25 kg/m², tad pacientam ir liekais svars (sk. 1.2.3.1. tabulu). KMI < 20 kg/m² tiek definēts kā nepietiekams svars.

1.2.3.1. tabula

Aptaukošanās pakāpe atkarībā no ķermeņa masas indeksa

Aptaukošanās pakāpe	KMI kg/m ²
I	25–29
II	30–39
III	≥ 40

Saistība starp aptaukošanos un krūts vēža prognozi tiek plaši pētīta. Pētījumos kopš 1988. gada sliktāka prognoze ir pacientēm ar aptaukošanos, īpaši, ja diagnosticēšanas brīdī sieviete ir postmenopauzē (Dignam, u.c., 2003). Vienā no pēdējiem pārskatiem (Chlebowski, Aiello, & McTiernan, 2002) secināts, ka aptaukošanās ir saistīta ar sliktu prognozi gan pirms menopauzes, gan sievietēm menopauzē. Aptaukošanās kā prognostisks rādītājs asociējas ar mazāk labvēlīgu slimības prognozi, īpaši, ja ir liels krūts audzējs un/vai palielināts iesaistīto limfmezglu daudzums. Dominējoša ir hipotēze par taukaudu apjoma ietekmi uz hormonu līmeni. Palielināts ķermeņa tauku tilpums ir saistīts ar paaugstinātu seruma estrogēnu līmeni. Šis pieaugums tiek panākts, pārveidojot androgēnu līdz aromatāzes enzīmam taukaudos un samazinot dzimumhormonus saistošo globulīnu, kas pazemina estrogēnu aktivitāti. Pieaugošais estrogēnu daudzums asinīs ietekmē krūts audzēja attīstību un augšanas ātrumu.

Jāņem vērā, ka pirms menopauzes un menopauzē sievietei ir atšķirīgs hormonu līmenis, kā arī ir svarīgi, vai krūts audzējs ir atkarīgs no estrogēnu receptoriem (Dignam, u.c., 2003). Farmakokinētiskie pētījumi liecina, ka ķīmijterapijas devas aprēķināšanai vajadzētu ņemt vērā faktisko, nevis ideālo ķermeņa masu (Sparreboom, u.c., 2007). Ķīmijterapijas inducēta neitropēnija var būt kā farmakokinētiskais marķieris (surogātmarķieris). Vairāki klīniskie pētījumi liecina, ka neitropēnijas notikumu biežums ķīmijterapijas kursu rezultātā labi korelē “bez recidīva” vai kopējās dzīvildzes rādītājiem (Lyman, Impact of chemotherapy dose intensity on cancer patient outcomes, 2009) (Mayers, Panzarella, & Tannock, 2001). Retrospektīvā pētījumā (Lopes-Serraio, Ussery, Hall, & Shah, 2011) ziņots par kopīgu praksi – ķīmijterapijas devas maksimumu tukliem pacientiem, kuri saņem vēža ķīmijterapiju. Ārstēšanas ilguma un hematoloģiskās toksicitātes dēļ tika salīdzināti pacienti ar aptaukošanos, kuri saņēma vēža ķīmijterapiju, pamatojoties uz it kā nepārsniedzamo ķermeņa virsmas laukumu $2,2 \text{ m}^2$, un pacienti ar normālu svaru. Rezultāti atbilda iepriekšējo pētījumu datiem, proti, hematoloģiskā toksicitāte vēža slimniekiem ar aptaukošanās risku, kuri saņem pilnu vai gandrīz pilnu ķīmijterapijas devu, nav lielāka kā normālas ķermeņa masas pacientiem, kas saņem atbilstoši pilnu devu.

Ir pētījumi, kas pierāda, ka līdz pat 40% pacientu ar aptaukošanos saņem samazinātas devas, kas nav balstītas uz faktisko ķermeņa svaru (Griggs, u.c., 2012). Pēc Amerikas slimību kontroles un profilakses centra datiem, ap 60% pieaugušo amerikāņu ķermeņa masas indekss (KMI) pārsniedz 25 kg/m^2 (liekais svars, aptaukošanās, ar slimību saistīta aptaukošanās), un šī proporcija nepārtraukti pieaug. Onkoloģiskās slimības negatīvais iznākums pacientiem ar aptaukošanos, visticamāk, ir multifaktoriāls. Neatbilstoša terapijas deva ķermeņa masai vai nevajadzīga devas samazināšana daļēji izskaidro ievērojami augstāku mirstību šiem pacientiem. Nav atrasti pārliecinoši pierādījumi, ka, veicot devas aprēķinu, izmantojot esošo ķermeņa masu, tiktu konstatēta ķīmijterapijas pārdozēšana vēža pacientiem ar aptaukošanos. Pēc pētījumu datiem, ir atrasta korelācija starp atbilstošu ķīmijterapijas devu, ārstēšanas efektivitāti un toksicitāti, medikamentu farmakokinētiku (Griggs, u.c., 2012).

Ņemot vērā iepriekš minēto, Amerikas ķīmijterapijas asociācija (ASCO - American Society of Clinical Oncology) ierosināja attīstīt uz pierādījumiem balstītas klīniskās prakses vadlīnijas par piemērotu ķīmijterapiju vēža slimniekiem ar aptaukošanos. Ekspertu grupa no dažādām klīniskām disciplīnām mēģināja apkopot visbiežāk uzdotos jautājumus, ar ko onkologi saskaras ikdienas praksē:

1. Vai ir pierādījumi, ka faktiskai ķermeņa masai atbilstoša deva palielina toksicitāti tukliem (pacientiem ar aptaukošanos) pacientiem ar vēzi?

2. Vai ir pierādījumi tam, ka, lietojot mazāku, nevis faktiskai ķermeņa masai atbilstošu devu, tā ir tikpat efektīva vēža slimniekam ar aptaukošanos kā bez tās?
3. Vai ķīmijterapijas izraisītas toksicitātes gadījumā devas modifikācija ir atšķirīga tukliem pacientiem un pacientiem ar normālu svaru?
4. Vai atbildes uz šiem jautājumiem ir saistītas ar ķīmijterapijas aģenta izvēli, pacienta vecumu, blakusslimībām un terapijas efektivitāti?

Lai risinātu šos jautājumus un radītu uz praktiskiem pierādījumiem balstītas rekomendācijas, ekspertu grupa uzsvēra nepieciešamību veikt retrospektīvus un prospektīvus pētījumus. Viens no jauniem mūsdienu medikamentozās terapijas virzieniem vēža pacientiem ir mērķterapija (bioloģiskā un molekulārā terapija) un tās kombinācija ar ķīmijterapiju. Mērķterapijai nepieciešamas uz pierādījumiem balstītas klīniskās prakses vadlīnijas devas noteikšanai vēža pacientiem ar aptaukošanos, lai precīzāk noteiktu medikamenta devu un uzlabotu klīnisko iznākumu (Lyman, 2011).

Pēc novērojumu datiem, ķīmijterapijas devas noteikšana aptaukošanās gadījumā reizēm tiek veikta ar būtisku pirmā cikla devas samazinājumu. To saista ar ārsta bailēm no pārmērīgas toksicitātes. Bieži vien nākamajos ciklos devas palielinājums, līdz nepieciešamajam, netiek veikts, domājot par potenciālo pārdozēšanu. Līdz ar to pacients, piemēram, saņem 85% no nepieciešamās (100%) standartadevas (Griggs, Sorbero, & Lyman, 2005). Devas aprēķināšanai aptaukošanās gadījumā tiek izmantotas dažādas pieejas. Viena no tām ir devas aprēķins KVL tā saucamajās "pieļaujamās" robežās no 2,0 līdz 2,2 m^2 , neņemot vērā to, ka pacienta KVL pārsniedz šos rādījumus. Cita pieeja, ir ņemt vērā tikai lieso (bez tauku masa) vai t.i. ideālo ķermeņa masu. Esošās (faktiskās) un ideālās ķermeņa masas vidējo rādītāju var noteikt pēc KMI . Devas redukcija šādos gadījumos notiek empīriski, variējot starp priekšrakstiem un medicīniskās iestādes vadlīnijām (Baker, Grochow, & Donehower, 1995) (Green & Duffull, 2004). Kas veicina lielu KVL ? Piemēram, ja pacienta svars ir 95 kg un augums 160 cm, tad KVL ir 2 m^2 , bet KMI ir 37 kg/m^2 . Cita pacienta svars ir 80 kg un augums 180 cm, tad KVL ir 2 m^2 , bet KMI 25 kg/m^2 . KVL neatspoguļo ķermeņa satvaru. Ja aprēķinos tiek izmantots ķermeņa svars, pēc pētījumu datiem, tad medikamenta deva palielinās no 25% līdz 30%. Kāds ir klīniskais iznākums? Runājot par terapeitisko efektu, nepietiekamas devas var mazināt ķīmijterapijas efektivitāti, ietekmēt pacienta dzīvildzi. Izmantojot aprēķinos faktisko ķermeņa masu, var uzlabot kopējo dzīvildzi. Tādēļ ir nepieciešams vairāk klīnisko pētījumu datu, lai risinātu šo jautājumu (Poikonen, Blomqvist, & Joensuu, 2001).

Ķīmijpreperāta vai to kombināciju optimālās devas parasti tiek noteiktas randomizētos klīniskos pētījumus. Pieaugušiem pacientiem ķīmijterapijas devu tradicionāli nosaka, ņemot

vērā ķermeņa virsmas laukumu (Freireich, Gehan, Rall, Schmidt, & Skipper, 1966). Eksistē apstiprinājums tam, ka samazināta ķīmijpreparāta deva ietekmē gan slimības bezrecidīva periodu, gan kopējo dzīvildzi (Lyman, 2006). Amerikas Onkologu asociācija ir izstrādājusi vispārēju vienošanos, ka pacientiem ar aptaukošanos ir jāsaņem optimāla ķīmijterapijas deva, kas sniedz klīnisko ieguvumu, jo samazināta deva var negatīvi ietekmēt dzīvildzi “bez slimības” (disease-free survival) un kopējo dzīvildzi (OS-overall survival) (Lyman, 2011). Vairāki autori apstiprina, ka optimāla ķīmijterapijas deva tiek saistīta ar ārstēšanas kvalitāti (Griggs, u.c., 2012). Kaut arī pētījumu dati apstiprina, ka pacientiem ar lieko svaru un aptaukošanos pilna ķīmijterapijas deva (i/v vai p.o.) ir droša, daudzi ārsti pacientiem turpina nozīmēt nepilnu devu (Lyman, Dale, & Crawford, 2003) (Greenman, Jagielski, & Griggs, 2008) (Griggs & Sabel, 2008) (Griggs, Sorbero, & Lyman, 2005). Pēc pētījumu datiem, pacienti ar aptaukošanos 40% gadījumos saņem nepilnas devas terapiju, neņemot vērā faktisko ķermeņa masu. Jau vēsturiski devas noteikšana pacientiem ar aptaukošanos ir bijusi problemātiska, un līdz šim nav bijis standarta pieejas. Tādēļ tika izstrādātas jaunas vadlīnijas, kuru mērķis ir pacientiem ar aptaukošanos nozīmēt atbilstošu medikamenta devu, rēķinot pēc KVL, ņemot vērā esošo svaru. Tomēr pieredze liecina, ka ir būtiski ierobežojumi attiecībā uz devas noteikšanu, ņemot vērā KVL pacientiem ar aptaukošanos (Beumer, Chu, & Salamone, 2012). Amerikas ķīmijterapeitu asociācijas vadlīnijas pacientiem ar aptaukošanos (sk. 2.1.3.2. tabulu) balstās uz šādiem pamatprincipiem (Griggs, u.c., 2012):

- asociācija rekomendē noteikt ķīmijterapijas devu pēc faktiskās ķermeņa masas pacientiem ar aptaukošanos, īpaši, ja plānota ir pilnīga izārstēšanās;
- ārstiem būtu jāreaģē uz visiem ar ārstēšanu saistītās toksicitātes izpausmēm tādā pašā veidā kā attiecībā uz pacientiem bez aptaukošanās pazīmēm;
- ja devas samazināšana ir saistīta ar terapijas toksicitāti (piemēram, nieru, aknu funkciju traucējumiem), tad pēc toksisko blakņu novēršanas, pacientam jānozīmē atbilstoša nepieciešamā medikamenta deva turpmākajos ciklos. Nav pierādījumu, ka būtu attaisnojama lielākas devas samazināšanas nepieciešamība tukliem pacientiem, salīdzinot ar pacientiem bez aptaukošanās;
- noteiktu devu ķīmijterapijas lietošana reti ir pamatota, izņemot dažiem medikamentozās terapijas aģentiem (sk. 1.2.3.2. tabulu).

Ķīmijterapijas dozēšana onkoloģijas pacientiem ar aptaukošanos: Amerikas ķīmijterapijas asociācijas (ASCO) klīniskās sprakses vadlīnijas (Griggs, u.c., 2012)

Klīniskais jautājums	Rekomendācijas
<p>1. Vai ir pierādījumi, ka pilnai ķermeņa masai atbilstoša deva palielina toksicitāti onkoloģiskiem pacientiem ar aptaukošanos?</p>	<p>1.1. Pētnieku grupa iesaka izmantot aktuālo (esošo) ķermeņa masu, izvēloties citotoksiskās ķīmijterapijas devu, neatkarīgi no aptaukošanās. Nav pierādījumu, ka īstermiņā vai ilgtermiņā ir palielināts toksiskums pacientiem ar aptaukošanos, ja tiek izmantotas uz pilnu svaru balstītas ķīmijterapijas devas. Vairums datu liecina, ka mielosupresija ir tāda pati vai pat mazāk izteikta pacientiem ar aptaukošanos, ja pacients saņem uz pilnu svaru balstītas ķīmijterapijas devas.</p> <p>1.2. Pētnieku grupa iesaka izvērtēt uz pilnu svaru balstītas ķīmijterapijas devas lietošanu onkoloģiskiem pacientiem ar izteiktu aptaukošanos, ņemot vērā arī citus apstākļus (blakusslimības, vispārējo stāvokli). Ir ļoti maz datu par optimālas devas izvēli onkoloģiskiem pacientiem ar izteiktu aptaukošanos. Papildus ir nepieciešami pētījumi, lai novērtētu optimālos ķīmijterapijas aģentus un aģentu kombinācijas onkoloģiskiem pacientiem ar izteiktu aptaukošanos. Pacientiem ar izteiktu aptaukošanos tiek ņemti vērā tie paši principi, kā izvēloties devu pacientiem ar aptaukošanos.</p>
<p>2. Vai ir pierādījumi, ka samazināta medikamenta deva ir tikpat efektīga onkoloģiskiem pacientiem ar aptaukošanos?</p>	<p>2.1. Pētnieku grupa iesaka lietot uz pilnu svaru aprēķinātas ķīmijterapijas devas onkoloģiskiem pacientiem ar aptaukošanos, īpaši, ja ārstēšanas mērķis ir izārstēt. Samazinātas terapijas devas var dot sliktākus rezultātus attiecībā uz slimības bezrecidīva periodu un kopējo dzīvildzi. Pēc pētījumu datiem, krūts vēža pacientēm samazināta ķīmijterapijas devas intensitāte ir saistīta ar paaugstinātu slimības recidīva risku un mirstību. Dati par citu lokalizāciju audzējiem ir ierobežoti, bet uz ķīmijterapiju jutīgiem audzējiem ir labāki dzīvildzes rādītāji, saņemot pilnas, nevis</p>

	<p>reducētas devas, salīdzinot ar kontrolgrupu. Kaut arī nav pieejami pilnīgi dati, kas pierāda stabilu efektivitāti, pētnieku grupa uzskata, ka jābūt piesardzīgai pieejai, samazinot ķīmijterapijas devu, lai nodrošinātu terapiju pacientiem ar aptaukošanos, jo īpaši tiem, kas saņem radikālu ārstēšanu. Pētnieki atbalsta ķermeņa masai atbilstošu devu terapiju, īpaši agrīnā slimības stadijā, bet ir ierobežoti dati pacientiem ar progresējošu onkoloģisku slimību.</p>
<p>3. Vai ir pierādījumi, ka pacientiem ar aptaukošanos ķīmijterapija var izraisīt lielāku toksicitāti un vai ķīmijterapijas devas samazinājums jāveic atšķirīgi, salīdzinot ar onkoloģiskiem pacientiem bez aptaukošanās?</p>	<p>3.1 Ārstiem jāievēro tās pašas vadlīnijas, samazinot ķīmijpreperāta devu, neatkarīgi no aptaukošanās pakāpes. Visiem pacientiem devas samazināšana notiek, ņemot vērā toksicitātes veidu un smagumu, blakusslimības un to, vai terapijas mērķis ir slimības izārstēšana vai simptomu paliācija. Nav pierādījumu, ka pacientiem ar aptaukošanos būtu nepieciešams lielāks devas samazinājums kā pacientiem bez aptaukošanās. Ja deva tiek samazināta toksicitātes dēļ, tad tas ir jāņem vērā, bet nākamajos ciklos jāplāno atsākt pilnas devas terapiju. Īpaši svarīgi tas ir gadījumos, kad iespējams toksicitātes cēlonis ir saistīts ar nieru, aknu funkciju traucējumiem. Ekspertu grupa atzīst, ka ārstiem jāizmanto tās terapijas vadlīnijas, kas tiek lietotas III un IV pakāpes toksicitātes kupēšanā, neskatoties uz aptaukošanās klātbūtni.</p>
<p>4. Vai ir pamatota fiksēto devu (deva noteikta neatkarīgi no svara vai ҶVL) lietošana ķīmijterapijā? Vai ir kāda speciāla devas noteikšanas taktika konkrētiem ķīmijterapijas līdzekļiem?</p>	<p>4.1. Ekspertu grupa iesaka lietot fiksētu devu tikai noteiktiem citotoksiskiem līdzekļiem, piemēram, karboplatīnam un bleomicīnam. Pamatojums tam ir neirotoksiskās blaknes. Arī vinkristīns tiek lietots ar maksimālo devu 2,0 mg, to izmanto kā daļu CHOP un CVP shēmās. Fiksēta deva, neatkarīgi no pacienta svara vai ҶVL, tiek piemērota arī dažiem citiem citotoksiskiem ķīmijterapijas līdzekļiem klīnisko pētījumu ietvaros. Tomēr īsti nav skaidrs, vai šiem vai citiem līdzekļiem fiksētu devu lietošana būtu optimāla terapijas taktika.</p>

<p>5. Kā būtu jāaprēķina ĶVL? Vai ir kāda labāka formula, kuru lietot onkoloģiskiem pacientiem ar aptaukošanos?</p>	<p>5.1. Ekspertu grupa iesaka ĶVL aprēķinam izmantot jebkuru no standarta formulām. Nav pierādījumu, ka kāda no ĶVL aprēķinu formulām būtu labāka pacientiem ar aptaukošanos.</p>
<p>6. Kāda ir farmakokinētisko un/vai farmakoģenētisko faktoru loma, nosakot optimālo ķīmijterapijas devu un ievades veidu (boluss, infūzijas, terapeitiskā monitorēšana) onkoloģiskiem pacientiem ar aptaukošanos?</p>	<p>6.1. Ekspertu grupa iesaka turpināt pētījumus par farmakokinētikas un farmakoģenētikas nozīmi saistībā ar ķīmijterapijas līdzekļu devu, intravenozo un perorālo ievadi onkoloģiskajiem pacientiem ar aptaukošanos. Jāuzsver, ka ir niecīgs informācijas daudzums (maz kvalitatīvu klīnisko pētījumu) par aptaukošanos un pretvēža medikamentu farmakokinētiku. Ieteikums ir izmantot pilnu ķermeņa masai atbilstošu devu stratēģiju onkoloģiskiem pacientiem ar aptaukošanos, neatkarīgi no ievadīšanas veida un/vai infūzijas laika.</p>

Saīsinājumi: ĶVL – ķermeņa virsmas laukums; CHOP – ciklofosfamīds + doksorubicīns + vinkristīns + prednisolons; CVP – ciklofosfamīds + vinkristīns + prednisolons; i/v – intravenozi.

1.3. Cilvēka augums

Cilvēka augums ir attālums starp galvas augšējo punktu un pēdas apakšējo punktu. Tas ir viens no galvenajiem cilvēka fiziskās attīstības rādītājiem. Cilvēka augumu ietekmē iedzimtība, ekoloģija, slimības, vecums un dzimums, kā arī piederība kādai rasei vai tautai. Piemēram, ķīniešu vidējais augums ir 164,8 cm (vīrieši) un 154,5 cm (sievietes), bet nīderlandiešu vidējais augums ir attiecīgi 184,8 cm un 168,7 cm. Vidējais vīrieša augums pasaulē ir 165 cm, bet sievietes – 154 cm (sk. 1.3.1. tabulu) (Hatton & Bray, 2010)

1.3.1. tabula

Starptautiski pieņemtie cilvēka auguma standarti

Auguma garums	Vīrietis	Sieviete
Pavisam mazs	zem 129,9 cm	zem 120,9 cm
Ļoti mazs	130–149,9 cm	121–139,9 cm
Mazs	150–159,9 cm	140–148,9 cm
Zem normas	160–163,9 cm	149–152,9 cm
Vidējs	164–166,9 cm	153–155,9 cm
Virsnormas	167–169,9 cm	156–158,9 cm
Liels	170–179,9 cm	159–167,9 cm
Ļoti liels	180–199,9 cm	168–186,9 cm
Gigantisks	no 200 cm	no 187 cm

Cilvēka auguma izmaiņas augot ir atkarīgas no vecuma. Jaunākā vecuma bērni aug straujāk un abi dzimumi vienādi, bet sākot no 7 gadu vecuma starp dzimumiem ir vērojamas augšanas ātruma atšķirības (sk. 1.3.2. tabulu).

1.3.2. tabula

Augums un tā izmaiņas augot

Vecumposms	Vīrieši	Sievietes
Jaundzimušais	augums 51 cm	augums 50 cm
1 gada vecumā	aug par 22 cm gadā	
2 gadu vecumā	aug par 10 cm gadā	
3–4 gadu vecumā	aug par 7,5 cm gadā	
5–6 gadu vecumā	aug par 5,7 cm gadā	
7–9 gadu vecumā	4,3 cm gadā	4,5 cm gadā
10–12 gadu vecumā	4,5 cm gadā	5,2 cm gadā
13–16 gadu vecumā	5,1 cm gadā	3 cm gadā
17–18 gadu vecumā	1,5 cm gadā	0,5 cm gadā
19–26 gadu vecumā	0,5 cm gadā	-

Pēc pēdējo pētījumu datiem, Latvijā vīrieši pārstāj augt 18 gadu vecumā, bet sievietes – 17, 18 gados (Cēderštrēma Z., 2010).

1.4. Cilvēka ķermeņa svars

Pieaudzis cilvēks vidēji sver 60–80 kg, kā ekstrēmi gadījumi ir bijuši 3,4 kg un 485 kg smagi indivīdi. Cilvēks ar ķermeņa masu 70 kg sastāv no 46 litriem ūdens, 12 kg olbaltumvielu, 7,5 kg tauku, 0,7 kg ogļhidrātu, 3,8 kg dažādu sāļu. Kopējais visu cilvēka organisma asinsvadu garums ir aptuveni 100 000 kilometri. Vismazākie asinsvadi ir daudz tievāki par matu. Skelets veido vīriešiem $\approx 18\%$ no ķermeņa masas, bet sievietēm – 16% (Snyder, u.c., 1975).

Lai novērtētu medikamentu klīrensu pacientiem ar aptaukošanos, zinātnieks Devīns (Devine) 1974. gadā ieviesa terminu ideāls ķermeņa svars (IĶS), jo dažu zāļu metabolisms vairāk attiecas uz IĶS, nevis kopējo ķermeņa svaru (Pai & Paloucek, 2000). IĶS reizēm izmanto apdrošināšanas kompānijas, lai izvērtētu mirstību vīriešiem un sievietēm saistībā ar dažādām auguma un svara proporcijām. Visbiežāk IĶS novērtēšanai tiek lietota Devīna formula, bet tiek izmantoti arī citi modeļi (Pai & Paloucek, 2000). Ideālā ķermeņa svara noteikšanai reizēm lieto ķermeņa masas indeksu. Ķermeņa masas indeksu (ĶMI) bieži lieto, lai noteiktu liekā svara vai aptaukošanās pakāpi (sk. 1.4.1. tabulu). ĶMI aprēķināšanai izmanto formulu, kurā ķermeņa masu (kg) dala ar ķermeņa garumu (m) kāpinātu kvadrātā. Piemēram, 82 kilogramus smagam un 1,80 metrus garam cilvēkam ķermeņa masas indekss ir $82/1,8^2 = 25,3$.

Ķermeņa svars jānosaka ar precīziem svāriem bez drēbēm vai “vieglā” apģērbā. Svars, kas iegūts, sverot apģērbtus indivīdus, nav precīzs, jo apģērba svars, atkarībā no dzimuma, vecuma, sociālā stāvokļa un gadalaika, var būt ļoti dažāds. Tādā gadījumā no noteiktā svara jāatskaita, piemēram, krekla aptuvenais svars. Vīrieša krekla svars tiek pielīdzināts 350 g, bet sievietes –116 g. Lai novērtētu vienas un tās pašas personas svaru, kas iegūts dažādos laika periodos, svēršana vienmēr jāveic vienādi (tādos pašos apstākļos) kā pirmajā reizē, piemēram, noteiktā diennakts laikā, pirms vai pēc ēšanas u.t.t. Svaru nosaka ar precizitāti līdz 50 vai 100 g (Prīmanis, 1937).

Ķermeņa masas indekss un ķermeņa svara pakāpe sievietēm un vīriešiem

Pieaugušie	Sievietes	Vīrieši
Anoreksija (izteikti zems svars)	< 17,5	
Pazemināts svars	<19,1	< 20,7
Normāls svars	19,1–25,8	20,7–26,4
Palielināts svars	25,8–27,3	26,4–27,8
Liekais svars	27,3–32,3	27,8–31,1
Aptaukošanās	>32,3	>31,1
Smaga aptaukošanās	35–40	
Slimīga, patoloģiska aptaukošanās	40–50	
Ārkārtēja aptaukošanās	50–60	

1.5. Cilvēku ķermeņu tipi

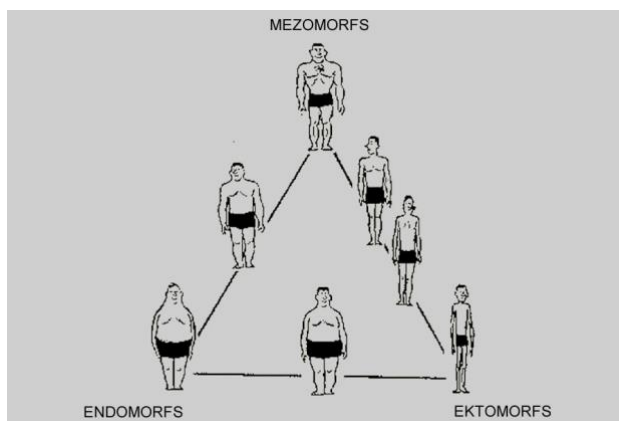
20. gadsimta četrdesmitajos gados Amerikāņu zinātnieks Viljams Šeldons nāca klajā ar somatotipu teoriju (Sheldon, Hartl, & McDermott, 1949). Viņa teorijā aprakstīti trīs cilvēku ķermeņu pamata tipi: ektomorfais, mezomorfais un endomorfais. Ektomorfajam (astēniskajam) ķermeņa tipam nav ne izteiktas muskulatūras, ne izteikta zemādas tauku slāņa. Mezomorfo (normostēnisko) ķermeņa tipu raksturo labi attīstīta muskulatūra. Endomorfajam (hiperstēniskajam) ķermeņa tipam it raksturīgs izteikts zemādas tauku slānis.

Ektomorfā ķermeņa tipa pārstāvjiem ir novērota saistība ar vairogdziedzera aktīvu darbību. Vairogdziedzerim aktīvi darbojoties tiek pastiprināti izstrādāti hormoni, kuri paātrina vielmaiņas procesus organismā, kā rezultātā muskuļu uz zemādas tauku masa nespēj pietiekoši palielināties.

Mezomorfo ķermeņa tipu raksturo labi attīstīta muskulatūra, vidēji lieli vai lieli kauli, vienmērīgs svara sadalījums pa visu ķermeni, kā arī tas, ka muskuļu masas īpatsvars pārsniedz tauku masas īpatsvaru.

Savukārt endomorfajam ķermeņa tipam raksturīgas apaļīgas ķermeņa formas ar dominējošu tauku masas īpatsvaru organismā.

Vairums cilvēku nav izteikti konkrēta tipa pārstāvji, bet ir šo dažādo somatotipu sajaukums (sk. 1.5.1. att.).



1.5.1. attēls. Šeldona somatotipu diagramma
(<http://www.innerexplorations.com/catpsy/t1c4.htm>)

1.6. Ķermeņa satvars

Ķermeņa satvars ir aktīvās un pasīvās ķermeņa masas savstarpējo attiecību procentuāls vērtējums. Aktīvo ķermeņa masu veido, piemēram, ūdens, minerālvielas, organiskās vielas, kaulu smadzenes, asins plazma, skrimšļaudi, muskuļaudi. Uzskata, ka kopējās taukaudu (pasīvās) masas daudzums organismā ir pielīdzināms ādas taukaudu kroku biezumam (Cēderštrēma Z., 2010). Visbiežāk izmantojamā metode pasīvās masas aprēķināšanai ir ādas taukaudu kroku biezuma mērīšana. Pasīvās masas absolūto lielumu var noteikt pēc ādas taukaudu kroku biezuma. Tūkaudu krokas lokalizējas nevienmērīgi dažādās ķermeņa daļās, tāpēc arī mērījumus iesaka veikt vairākās vietās. Jo vairāk vietās mēra, jo precīzāks ir rezultāts.

Pasīvās masas procentuālo daudzumu nosaka pēc formulām. Par normālu ir uzskatāms ķermeņa taukaudu daudzums sievietēm 14–25% un 8–18% vīriešiem (sk. 1.6.1. tabulu). Par izteiktu aptaukošanos uzskata tauku daudzumu sievietēm virs 30%, vīriešiem virs 25%. Atšķirība starp sievietēm un vīriešiem ir tāpēc, ka sievietēm parasti uzkrājas vairāk taukaudu ap iekšējiem orgāniem, piemēram, apzarni. Strīdīgs jautājums ir par zemāko robežu. Zemākus rādītājus par normu novēro sportistiem, piemēram, 4–9% vīrietim, kas skrien maratonu, bet tajā pašā laikā nenovēro hipotrofiskas vai distrofiskas pazīmes.

1.6.1. tabula

Vidējās miesasbūves ķermeņa audu sastāvs normā relatīvajos skaitļos (%)

Dzimums	Taukaudu masa	Muskuļu masa	Kaulu masa
Vīrieši	12,63–16,29	32,91–35,18	10,77–12,88
Sievietes	19,60–24,21	23,69–25,64	8,64–9,61

Dažādās kultūrās un dažādos laikos ķermeņa satvara sadalījums mēdz būt atšķirīgs. Ķermeņa satvars ir saistīts arī ar veselības stāvokli un sportiskajiem sniegumiem. Ķermeņa tauku līmenis ir epidemioloģiski atkarīgs no dzimuma un vecuma (Anjana, u.c., 2004). Sporta un veselības organizācijas ir izstrādājušas ieteikumus ideālam ķermeņa tauku procentam. Eksistē aptuvens vēlamais tauku relatīvais daudzums pieauguša cilvēka ķermenī (sk. 1.6.2. tabulu) (Carey, 1998).

1.6.2. tabula

Aptuvens tauku relatīvais daudzums pieauguša cilvēka ķermenī

Apraksts	Sievietes	Vīrieši
Nepieciešamie tauki	8–12%	3–5%
Atlēti	14–20%	6–13%
Norma (vēlamais)	21–24%	14–17%
Nedaudz virs normas	25–32%	18–24%
Liekie tauki	32%+	25%+

Cilvēka ķermeņa blīvums ir tuvs ūdens blīvumam (1000 kg/m^3), tauku blīvums – 890 kg/m^3 , muskuļu blīvums – 1100 kg/m^3 . Dažādu audu un orgānu blīvuma atšķirības ir pamats cilvēka ķermeņa sastāva (satvara) aprēķināšanai. Pastāv vairākas cilvēka ķermeņa satvara noteikšanas metodes:

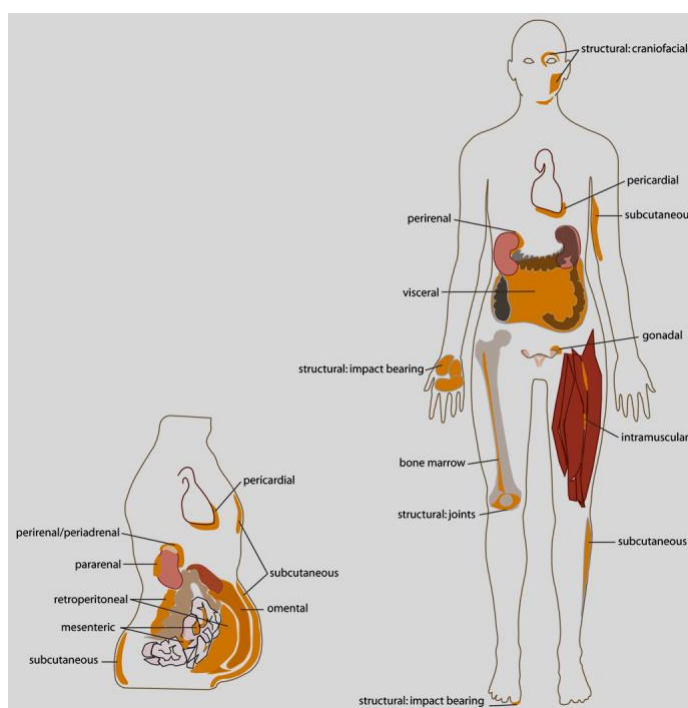
- antropometriskās – tauku daudzumu ķermenī nosaka pēc dažādu (no 2 līdz 7) tauku kroku biezuma mērījumiem virs muskuļiem;
- antropometriskās – pasīvo ķermeņa masu (m_T (kg)), zinot augumu (A (m)) un ķermeņa masu (m (kg)), nosaka pēc dažādām formulām: Džeimsa (James) un Hama (Hume & Weyers, 1971);
- hidrostatiskās svēršanas metodes (zemūdens mērīšana);
- rentgenstaru absorbcijas metodes (datortomogrāfija, magnētiskā rezonanse); u.c.

Visas ķermeņa satvara aprēķināšanas metodes ir saistītas ar vidējo lielumu izmantošanu. Tomēr katram indivīdam var būt dažāds kaulu blīvums, lielāki iekšējie orgāni, vairāk muskuļaudu, tāpēc aprēķinātie lielumi ir tikai to aptuvens novērtējums.

1.6.1. Taukaudu slāņa veidošanās organismā un saistība ar sasilšanām

Cilvēka organismā taukaudi atrodas zem ārējā ādas slāņa (epidermas), apkārt iekšējiem orgāniem un citās vietās. Taukaudus veido īpašas šūnas, kas specializētas tauku uzkrāšanai (taukšūnu grupas), kuras balsta retikulārās un kolagēnās šķiedras. Taukaudu pamatfunkcijas

ir nodrošināt barības rezerves krājumus, polsterējumu, aizsardzību un pasargāt ķermeni no siltuma zaudēšanas (Apinis, 1996). Zemādas tauku kārtas biezums lielā mērā norāda uz ķermeņa barojumu jeb pilnīgumu un līdz ar to arī uz attiecīgā indivīda veselības stāvokli. Zemādas taukaudi mūsu organismā negrupējas vienmērīgi, un šis nevienmērīgais sagrupējums individuālā ziņā savukārt var būt ļoti dažāds (sk. 1.6.1.1. att.). Parasti biežākā zemādas taukaudu kārtā atrodama vēdera priekšējās sienas apakšējā daļā, sēžas, gūžu, krūšu un ciskas apvidū. Nosakot zemādas taukaudu kārtas biezumu, jāņem vērā vecums, dzimums un nodarbošanās. Maziem bērniem šī audu kārtā ir relatīvi stiprāka nekā pieaugušajiem, turpretim jaunekļiem pubertātes gados novērojama pretēja parādība. Sievietēm miesas formas ir apaļākas un gludākas nekā vīriešiem, jo viņām ir vairāk taukaudu.



1.6.1.1. attēls. **Tipiskās taukaudu uzkrāšanās vietas organismā** (Cook & Cowan, 2009)

Nosakot pieaugušajiem zemādas taukaudu kārtas attīstību, mēdz izšķirt: plānu, vidēji biezu un biezu zemādas taukaudu kārtu. Cilvēkiem ar plānu taukaudu kārtu skeleta atsevišķo kaulu, piemēram, lāpstiņu, plaukstu, pēdu kaulu kontūras ir asas un noteiktas, sejas kaulu izliekumi, ribu starpas, gūžas kaulu augšējās malas skaidri redzamas, bet vidukļa ādu kopā ar zemādas taukaudiem krūšu kurvja sānos saņemot starp pirkstiem, iegūst plānu kroku. Ja zemādas taukaudu kārtā ir vidēji bieza, kaulu kontūras ir ne visai skaidras un ādas kroka minētajā vietā ir vidēja biezuma. Indivīdiem ar biezu taukaudu kārtu kaulu atrašanās vietas lielā mērā ir nogludinātas, visas ķermeņa kontūrlīnijas stipri noapaļotas, uz vēdera priekšējās

sienas, uz kakla un arī citur, atkarībā no taukaudu daudzuma, sastopamas dažāda lieluma krokas.

1956. gadā Vague (Vague, 1956) norādīja, ka ķermeņa augšdaļas vai androīdā aptaukošanās ir svarīgs prognostisks faktors aterosklerozei, diabētam, podagrai un citām saslimšanām. Vēdera aptaukošanos un ar to saistīto vielmaiņas risku skaidro ar lieko taukaudu uzkrāšanos vienā no diviem atšķirīgiem depo reģioniem vēderā, proti, vēdera dobumā (viscerālie taukaudi) un vēdera zemādā. Viscerālo taukaudu uzkrājumam ir vislielākais risks veselībai. Neatkarīgi no tā, cik izteikts ir zemādas vēdera taukaudu slānis, vēdera dobuma taukaudu palielinājums ir izteikts riska faktors dislipidēmijai (Nguyen-Duy, Nichaman, Church, Blair, & Ross, 2003) (Nieves, u.c., 2003), glikozes tolerances traucējumiem (Brochu, u.c., 2000) (Janssen, Fortier, Hudson, & Ross, 2002), insulīna rezistencei (Ross, Aru, Freeman, Hudson, & Janssen, 2002), hipertensijai (Hayashi, u.c., 2004), sirds un asinsvadu slimībām (Fujimoto, u.c., 1999), 2. tipa cukura diabētam (Boyko, Fujimoto, Leonetti, & Newell-Morris, 2000), kā arī palielina vispārējo mirstību (Kuk, u.c., 2006).

1.6.2. Tauku metabolisms

Taukskābju avots organismā ir pārtikas triglicerīdu taukskābes, kuras ilgtermiņā uzkrājas taukaudos. Pieaugušajiem vairumu lipīdu enerģijas nodrošina regulēta taukskābju izdalīšana brīvo taukskābju veidā. Ķermeņa augšdaļas aptaukošanās un īpaši jau viscerālo taukaudu veidošanās tiek saistīta ar traucētu brīvo taukskābju metabolismu un pastiprinātu brīvo taukskābju izdali no ķermeņa augšdaļas zemādas taukaudiem. Rezultātā liels brīvo taukskābju daudzums asinīs var izraisīt insulīna rezistenci muskuļaudos un aknās, un tas ir saistīts ar pastiprinātu zema blīvuma lipoproteīnu triglicerīdu izdalīšanos un iespējamu pastiprinātu insulīna sekrēciju. Turklāt, tā kā viscerālie adipocīti (tūkaudu šūnas) ir lipolītiski aktīvāki nekā zemādas adipocīti, liels brīvo taukskābju daudzums, pastiprināti izdaloties asinīs, var izraisīt asinsvadu bojājumus (Hajer, van Haefen, & Visseren, 2008). Ir atklāta sakarība starp viscerālo taukaudu daudzumu personai un aknās nonākošo brīvo taukskābju daudzumu – jo lielāks ir viscerālo taukaudu apjoms, jo vairāk brīvo taukskābju nonāk aknās viscerālo taukaudu lipolīzes rezultātā. Aknās nonākušo brīvo taukskābju daudzums cilvēkam ar viscerālo aptaukošanos ir par aptuveni 20% lielāks, turklāt sievietēm šī sakarība ir izteikta vairāk nekā vīriešiem (Nielsen, Guo, Johnson, Hensrud, & Jensen, 2004).

1.6.3. Lipīdu metabolisms onkoloģiskiem slimniekiem

Pieaugušiem cilvēkiem taukaudi veido ap 90% enerģijas rezervju. Visa ķermeņa taukaudu zudums ir raksturīga iezīme vēža slimnieku kaheksijai – stipram ķermeņa novājējumam. Vēža slimniekiem, zūdot svaram, pastiprinās triglicerīdu un taukskābju metabolisms salīdzinājumā ar pacientiem bez svara zuduma (Shaw & Wolfe, 1987). Svaru zaudējošiem vēža slimniekiem novērota paaugstināta triglicerīdu koncentrācija asins plazmā salīdzinājumā ar stabila svara vēža pacientiem, kas liecina par pastiprinātu lipolīzi (Drott, Persson, & Lundholm, 1989). Pastiprināta taukskābju izmantošana par galveno enerģijas avotu tika novērota pat pie augstām glikozes koncentrācijām asins plazmā, kas varētu būt saistīts ar to, ka atsevišķu audzēju gadījumā normālie saimniekaudi palielina taukskābju kā enerģijas avota izmantošanu (Waterhouse & Kemperman, 1971). Vairākos klīniskajos pētījumos (Costa, Bewley, Aragon, & Siebold, 1981) tika novērota pastiprināta taukskābju uzkrāšanās pirms svara zaudēšanas, kas var būt saistīta ar pašu audzēju, vai arī saimnieka audi izdala lipīdus mobilizējošos faktoros. Lai arī veselā organismā lipīdu mobilizāciju nomāc ar glikozes izmantošanu, pacientiem ar malignām saslīmšanām tiek novērota samazināta lipīdu mobilizācijas nomākšana, kā arī nepārtraukta taukskābju oksidācija (Edmonson, 1966). Pastiprināta taukskābju oksidācija, vienlaikus nepalielinot tauku daudzumu uzturā, rada organismā esošo tauku uzkrājumu izmantošanu, bet pastiprināta triglicerīdu taukskābju izmantošana un glicerola glikoneoģenēze izraisa pastiprinātu metabolismu. Tādēļ visi šie procesi lielā mērā līdzdarbojas ķermeņa svara samazināšanā.

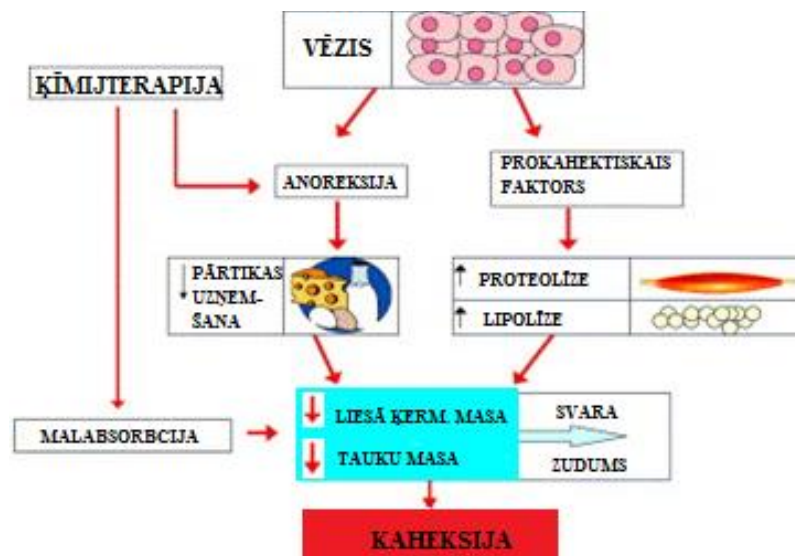
Taukskābju mobilizācija no adipozajiem saimniekaudiem arī ir svarīgs faktors, kurš var ietekmēt audzēja augšanu. Pacientēm ar olnīcu vai endometrija audzējiem novērotas zemākas linolskābes koncentrācijas zemādas taukaudos nekā sievietēm bez audzējiem, un tas tiek saistīts ar lipīdu piegādes audzējam mobilizāciju (Yam, u.c., 1994). Linolskābes iedarbība uz audzēja šūnām ir lielā mērā atkarīga no tās koncentrācijas. Pētījumu rezultāti liecina, ka linolskābe stimulē vairāku veidu audzēju augšanu gan *in vitro*, gan *in vivo* (Nishioka, u.c., 2011) (Rose, Connolly, & Liu, 1995) (Whelan & McEntee, 2004). Atsevišķu audzēju veidu šūnās ir novērota arī pretēja – proapoptotiska un audzēja augšanu ierobežojoša – iedarbība, kas veicina audzēja šūnu bojāeju pie noteiktām linolskābes koncentrācijām (Maggiore, u.c., 2004). Precīzi mehānismi linolskābes iedarbības rezultātam nav zināmi, bet ir atklāts, ka linolskābe stimulē kuņģa karcinomas šūnu augšanu, veicinot angiogēnēzes procesu, jo tiek nomākts angiogēnēzes inhibitors – angiostatīns (Nishioka, u.c., 2011). Bez tam *in vitro* pētījumos ir atklāts, ka audzēja šūnu veids un to malignitātes pakāpe ir tie faktori, kuri nosaka linolskābes iedarbības efektu – vai nu augšanu veicinošu, vai arī ierobežojošu (Maggiore, u.c.,

2004) (Das, Swamy, & Tan, 2002). Tādejādi taukaudos esošās taukskābes, iespējams, ir nepieciešamas vairāku veidu audzēju augšanai, jo tās ir iesaistītas vairāku apoptozes izraisītājfaktoru nomākšanā un līdz ar to audzēja šūnu apoptozes mazināšanā (Tisdale, 1997).

1.6.4. Ķermeņa muskuļu masa. Kaheksija

Cilvēka muskulatūra ir neparasti plastiska. Ģenētiskie faktori muskulatūras veidošanos ietekmē apmēram tikai par vienu trešdaļu, bet par divām trešdaļām muskulatūru var izmainīt cilvēks pats. Muskulatūrai ir jābūt harmoniski, vispusīgi un proporcionāli attīstītai. Nosakot muskulatūras stiprumu vai attīstības stāvokli, jāņem vērā vecuma un dzimuma īpatnības. Sievietēm ir vājāka muskulatūra nekā vīriešiem. Pieaugušiem indivīdiem dažādo arodu un fizisko vingrinājumu ietekmē dažas muskuļu grupas var būt daudz spēcīgākas un masīvākas nekā pārējā muskulatūra. Tāpēc, nosakot vispārējo muskulatūras attīstību, vērība jāpiegriež tiem muskuļiem, kas šo stāvokli vispareizāk attēlo. Izšķir stipru, vidēji stipru un vāju muskulatūru. Indivīdiem ar vāju muskulatūru atsevišķo muskuļu vai muskuļu grupu reljefs, piemēram, pleca, ciskas, krūšu, muguras un citos apvidos, ir vāji izveidots. Palpatori atsevišķo muskuļu robežas ir grūti nosakāmas, jo paši muskuļi ir ļengani. Ja muskulatūra ir labi attīstīta, tad muskuļos ir jūtams spraigums un atsevišķo muskuļu forma, to kontūras ķermeņa virsā ir skaidras un noteiktas. Miera stāvoklī vājā muskulatūra aptaustot ir mīksta, bet stiprā muskulatūra ir cieta (Prīmanis, 1937).

Bez esošajiem normas variantu tipiem, muskuļaudu izmaiņas var būt saistītas arī ar patoloģiju. Onkoloģiskiem pacientiem, piemēram, anoreksija un kaheksija var izraisīt būtiskas izmaiņas ķermeņa satvarā, un tas var ietekmēt gan slimības tālāko gaitu, gan ķīmijterapijas devas izvēli. Audzēja izraisīta kaheksija tiek definēta kā dziļi destruktīvs process, ko raksturo skeleta muskuļu masas zudums, patoloģiskas izmaiņas taukaudu un ogļhidrātu vielmaiņā, kaut arī tiek uzņemts pietiekams kaloriju un uzturvielu daudzums. Viens no galvenajiem kaheksijas cēloņiem ir vielmaiņas traucējumi. Barības vielas izmanto audzējs, bet veselie audi cieš no to trūkuma, īpaši, ja runā par neaizvietojamām aminoskābēm. Turklāt, kaheksiju veicina ogļhidrātu un taukaudu intensīvā mobilizācija no krātuvēm organismā. Distrofiskās pārmaiņas skar arī kuņģa un zarnu traktu, slimniekam pavājinās ēstgriba un rodas gremošanas un uzsūkšanas traucējumi (sk. 1.6.4.1. att.). Slimības terminālā fāzē, kad novēro izteiktu muskuļaudu masas un svara zudumu, kaheksija nav novēršama palielinot uzturvielu daudzumu. Ķermeņa masas samazinājums par 10% 6 mēnešu laikā tiek definēts kā kritisks svara zudums.



1.6.4.1. attēls. Vēža izraisīta kaheksijas sindroma patoģenēze

Kaheksijas darbības mehānisma pamatā ir audzēja izraisīta iekaisuma reakcija, t.i., citokīnu un citu iekaisuma mediatoru ietekme, un proteolīze, kas bieži ir neatgriezeniska (De Vita, Hellman, & Rosenberg, 2001). Kaheksijas un badošanās gadījumos audu masas zuduma mehānisms ir atšķirīgs. Badojoties vispirms noārdās tauki, bet nezūd muskuļu olbaltumvielas, savukārt kaheksijas gadījumā slimības terminālās fāzēs noārdās proteīni (sk. 1.6.4.1. tabulu).

1.6.4.1. tabula

Kaheksijas ietekme uz ķermeņa substrātu daudzumu organismā

Substrāts	Klīniskais parametrs	Rezultāts
Ūdens	Visa ķermeņa ūdens	↑
Enerģija	Enerģijas balanss	Negatīvs
Tauki	Ķermeņa tauku masa	↓
	Lipoproteīnu lipāzes aktivitāte	↓
	Tauku sabrukums / seruma lipīdu līmenis	↑
Ogļhidrāti	Glikoneoģenēze	↑
	Ķermeņa glikozes patēriņš / aknu glikozes prod.	↑
Olbaltumi	Muskuļu masa	↓
	Proteolīze, aminoskābju atbrīvošanās, aknu proteīnu sintēze	↑

Kaheksijas ietekme:

- stipra novājēšana korelē ar vēža slimnieku dzīvildzes mazināšanos;
- negatīvi ietekmē pacienta fizisko un psihoemocionālo stāvokli;

- negatīvi ietekmē slimības gaitu, mazina terapijas efektivitāti un ārstēšanas panesamību;
- traucē imūnsistēmas darbību;
- palielina terapijas komplikāciju iespējamību.

1.7. Triglicerīdi un to līmenis organismā

Triglicerīdi (TG, triacilglicerols, TAG, vai triacilglicerīdi) ir esteri, kas iegūti no glicerīna un trim taukskābēm (IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (CBN), 1967). Tie ir asins plazmā un kopā ar holesterīnu veido plazmas lipīdus. Kā asins lipīdi, tie piedalās tauku un glikozes transportā starp taukaudiem un aknām. Izšķir vairākus triglicerīdu veidus atkarībā no taukskābēm. Aizkuņģa dziedzerā ferments lipāze iedarbojas uz estera saiti, to hidrolizējot, kā rezultātā atbrīvojas taukskābe. Lipīdi nevar absorbēties divpadsmitpirkstu zarnā triglicerīdu formā. Sadalītie triglicerīdi uzsūcas divpadsmitpirkstu zarnā kā taukskābes, monoglicerīdi (viena glicerīna, viena taukskābju molekula) un dažādi diglicerīdi.

Triglicerīdu līmenis plazmā veidojas no apēsto pārtikas produktu taukiem vai izmantojot citus organisma enerģijas avotus, piemēram, ogļhidrātus. Iegūtās kalorijas organismā netiek izmantotas uzreiz, bet gan pārvērstas triglicerīdos un transportētas uz taukaudiem uzglabāšanai. Triglicerīdu atbrīvošanu no taukaudiem regulē hormoni (insulīns, glukagons, norepinefrīns, un epinefrīns), lai tie nodrošinātu organismu ar enerģiju starp ēdienreizēm.

Augsts triglicerīdu līmenis asinīs (hipertriglicerēmija) tiek saistīts ar aterosklerozi un risku saslimt ar sirds asinsvadu slimībām, insultu. Tomēr paaugstinātā triglicerīdu līmeņa relatīvā negatīvā ietekme, salīdzinot ar ZBL (zema blīvuma lipoproteīni) un ABL (augsta blīvuma lipoproteīni) attiecību, pagaidām nav zināma. Risku daļēji var izskaidrot ar apgrieztu sakarību starp triglicerīdu līmeni un ABL holesterīna līmeni (American Heart Association, 2012).

Triglicerīdu toksicitāti (hipertrigliceridēmiju) klīniski var novērtēt pēc blakusparādību toksicitātes skalas (Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE), 2010)(PVO, 2017). (sk. 1.7.1. tabulu).

Hipertrigliceridēmijas toksicitātes skala

Pakāpe				
1	2	3	4	5
1,71–3,42 mmol/l	>3,42–5,7 mmol/l	>5,7–11,4 mmol/l	>11,4 mmol/l dzīvībai bīstamas sekas	nāve

Triglicerīdu līmeni asinīs iesaka noteikt 8–12 stundas pēc pēdējās maltītes, jo to līmenis īslaicīgi paaugstinās laika periodā pēc ēšanas. Triglicerīdu līmeni ietekmē arī uzturs. Triglicerīdu līmeni var paaugstināt uzturs ar augstu ogļhidrātu saturu. Ogļhidrātu izraisītu hipertrigliceridēmiju vairāk novēro pacientiem ar lieko svaru un aptaukošanos, ar augstu ĶMI (28+) un insulīna rezistenci (Parks, 2002). Ir pierādījumi, ka ogļhidrātu patēriņš, kas izraisa augstu glikēmisko indeksu (raksturo ogļhidrātu kvalitāti), var izraisīt insulīna pārprodukciju un paaugstināt triglicerīdu līmeni sievietēm (Anan, u.c., 2008). Sievietēm salīdzinājumā ar vīriešiem ir lielāks riska faktors saslimt ar sirds asinsvadu slimībām, ņemot vērā nelabvēlīgās izmaiņas triglicerīdu līmenī, kas saistītas ar ogļhidrātu uzņemšanu (Sieri, u.c., 2010). Triglicerīdu līmeni samazina vidēja fiziskā slodze (Gill, Herd, Tsetsonis, & Hardman, 2002), omega-3 taukskābes (García-Hernández, u.c., 2013), linsēklu eļļa. Farmakoloģiski triglicerīdu līmeni asinīs samazina aminoskābe karnitīns (Balch, 2006) un fibrāti (medikamenti, kas pazemina lipīdu (holesterīna un triglicerīda) līmeni asinīs) (Seth Loomba & Arora, 2009). Savukārt alkohols triglicerīdu līmeni asinīs palielina (Choudhury, u.c., 1994).

Pēc klīnisko pētījumu datiem (D. Strumberg u.c., 2002), sēklinieka vēža slimniekiem, kuri saņēma ilgstošu cisplatīna terapiju, novēroja kopējā holesterīna līmeņa paaugstināšanos 82% un triglicerīdu pieaugumu 44% gadījumos. Vairumam šo pacientu bija liekais svars. Apmēram 25% pacientu pēc ķīmijterapijas attīstījās diastoliskā arteriālā hipertensija. 20 gadu ilgā klīniskā pētījumā konstatēja, ka tiem sēklinieka vēža slimniekiem, kas saņēma terapiju ar cisplatīnu, bleomicīnu un etopozīdu (BEP) ir 5,7 reizes augstāks risks koronārai sirds slimībai un 3,1 reizes biežāks miokarda infarkta risks kā slimniekiem, kam tika piemērota tikai ķirurģiska ārstēšana (Hege S. u.c., 2010).

Kardiālā toksicitāte var attīstīties vēlākos gados pēc saņemtās ķīmijterapijas. Šī vēlīnā terapijas blakne var būtiski ietekmēt pacienta dzīvildzi. Galvenās kardiovaskulārās blaknes ir ateroskleroze, tromboze un arteriālā hipertensija. Vēlākā laika periodā veidojas arī kardiālā disfunkcija un sirds mazspēja. Tāpēc ir svarīgi domāt par ķīmijterapijas inducētiem vēlīniem toksiskiem efektiem uz sirdi. Nākotnē ir nepieciešami papildu pētījumi par predikatīviem

marķieriem, kā attēldiagnostikas, sirds biomarķieri, ģenētiskie faktori, terapijas toksicitātes novērtēšanai (Daniel J. Lenihan, 2012).

1.8. Nieru funkcionālo spēju novērtējums ņemot vērā kreatinīna klirensu

Kreatinīna klirens jeb glomerulu filtrācijas ātrums raksturo nieru funkcionālās spējas. GFĀ ir asins plazmas šķidrums daudzums, kas tiek filtrēts no nieru glomerulu kapilāriem uz nefrona kapsulu noteiktā laika vienībā. Kreatinīns veidojas no kreatīna skeleta muskulatūrā, tā izdale ir vienmērīga, tas tiek brīvi filtrēts glomerulos un netiek reabsorbēts kanāliņos. GFĀ visprecīzāk var noteikt, izmantojot inulīna klirensu. GFĀ aprēķina pēc Kokrofta-Golta formulas: $GF\bar{A} = N (140 - \text{vecums}) \times \text{svars} / (72 \times \text{kreatinīns asinīs})$). Sievietēm iegūto rezultātu reizina ar 0,85. Par normālu GFĀ tiek uzskatīts 105–125 ml/min. Vīriešiem GFĀ norma ir 95–120 ml/min, bet sievietēm – 105 ml/min. GFĀ pasliktināšanās ar gadiem ir pierādīta daudzos pētījumos, kurus apkopojot var secināt, – ja veseliem indivīdiem 30 gadu vecumā vidējais GFĀ ir 122 ml/min, tad 90 gadu vecumā tikai 65 ml/min (Macias Nunez & Cameron, 1987). Pacientiem novecojot, izzūd arī jaunībā raksturīgā GFĀ atšķirība starp dzimumiem. Jaunībā vīriešiem GFĀ ir lielāks nekā sievietēm. GFĀ aprēķins ir atkarīgs no vecuma. Vienādojumā tiek pieņemts, ka sievietēm ir par 15% zemāks kreatinīna klirens nekā vīriešiem tajā pašā vecumā. Nepietiek tikai ar kreatinīna līmeņa noteikšanu asinīs, vienmēr ir jāaprēķina GFĀ, jo, piemēram, kreatinīna līmenis asinīs 1,4 mg/dl 70 gadus vecai sievietei, kura sver 65 kg, norādīs uz GFĀ 47 ml/min, bet 30 gadus jaunam vīrietim, kurš sver 90 kg, uz GFĀ 98 ml/min. Jaunākiem par 18 gadiem, grūtniecēm un cilvēkiem ar lielu ķermeņa masu šī formula nav piemērojama. Ja GFĀ ir mazāks par 60 ml/min, tas norāda par nieru bojājumu. Galvenie nieru mazspējas agrīnie diagnostiskie marķieri ir: mikroalbuminūrija 30–300 mg/24 stundā un glomerulu filtrācijas ātruma (GFĀ) samazināšanās – $< 90 \text{ ml/min} / 1,73 \text{ m}^2$. Klīnikā arvien vairāk tiek izmantota GFĀ noteikšana pēc cistatīna C, jo tā koncentrācija nav atkarīga no dzimuma, muskuļu masas un uztura. Cistatīns C precīzāk atspoguļo GFĀ gadījumos, kad nieru funkcija tikai sāk pasliktināties.

Ķīmijterapijas ietekmē notiek izmaiņas organisma farmakokinētikā. Organismā palielinās alfa1 skābes glikoproteīns, bet metabolisma procesos var palielināties enzīma CYP450 (citohroma P enzīms) līmenis, veidojas glikouronizācija un sulfatācija (Baker, Grochow, & Donehower, 1995) (Morgan & Bray, 1994) (Blouin, Kolpek, & Mann, 1987). Medikamentu ekskrēcijas gadījumā palielinās glomerulārā filtrācija un tubulārā sekrēcija. Aptaukošanās dēļ, nieru funkciju aprēķini var būt neprecīzi. Seruma kreatinīna noteikšana plazmā nesniedz pilnvērtīgu informāciju par toksicitāti. Trūkst farmakokinētisko datu par

citotoksisko zāļu iedarbību aptaukošanās gadījumos (Herrington, Tran, & Riggs, 2006). Atkarībā no ķīmiskā preparāta grupas izšķir dažādus medikamenta eliminācijas ceļus (sk. 1.8.1. tabulu), to kopsakarību ar aptaukošanos (Sparreboom, u.c., 2007).

1.8.1. tabula

Medikamenti ar dažādiem eliminācijas ceļiem

Medikaments	Eliminācijas ceļš	Kreatinīna klirens aptaukošanās gadījumā
Cisplatīns	Renāli tubulāra sekrēcija (nesaistītā)	↑
Paclitaksels	CYP2C28, CYP3A4*	↑
Troksacitabīns	Renāla filtrācija	↑
Karboplatīns	Renāla filtrācija	↔
Docetaksels	CYP3A4	↔
Irinotekāns	hCE2/CYP3A4/UGT1A1	↔
Topotekāns	Renāli tubulāra sekrēcija	↔
Doksorubicīns	Aldoketoreduktāzes	↔ vīriešiem ↓ sievietēm

*P-450 enzīmu sistēmai ir divas galvenās funkcijas: (1) steroīdu, taukskābju un žultsskābju biosintēze; (2) dažādu endogēnu un eksogēnu (toksīni, medikamenti) substrātu metabolisms (biošķīstība). Klasificē atbilstoši pēc CYP gēnu ģimenēm, piemēram, CYP1, CYP2 un CYP3 gēnu ģimenēm ir atbildīgi par lielāko zāļu metabolismu.

1.9. Ķīmijterapija gados vecākiem pacientiem

Nosakot ķīmijterapijas devu gados vecākiem pacientiem, ir jāņem vērā dažādi faktori. Novērojama maina audzēja bioloģiju (DNS izmaiņas, mutācijas), patoloģisko fizioloģiju, kā arī būtiska nozīme ir blakusslimību ietekmei. Pēc literatūras datiem, vairāk nekā 60% pacientu, kam pirmo reizi diagnosticēts audzējs, ir vecāki par 65 gadiem (Yancik, 1997). Vecums tiek saistīts ar sliktāku slimības prognozi un terapijas panesamību. Gados vecākiem pacientiem audzēja šūnas nav tik agresīvas, bet tās ir arī mazāk jutīgas pret ķīmijterapiju. Izmainīta ir zāļu farmakokinētika (biopieejamība un distribūcija): samazināta uzsūkšanās un kustīgums (motilitāte) kuņģa–zarnu traktā, vērojams taukaudu masas pieaugums, bet liesās ķermeņa masas zudums. Par 15–20% ir samazināts albumīna līmenis asinīs serumā, hemoglobīna līmeņa izmaiņas (Hurria & Lichtman, 2007) (Wildiers, Highley, de Bruijn, & van Oosterom, 2003). Metabolismā ir samazināts aknu tilpums, perfūzija un CYP 450 enzīma aktivitāte. Izmainīta ir arī ekskrēcijas funkcija, jo samazināta nieru filtrācija (1 ml/min gadā pēc 40 gadu vecuma). Seruma kreatinīna noteikšana asinīs vecākiem cilvēkiem nieru funkcijas izvērtēšanai nav pilnvērtīga un precīza metode (Aapro, 2005) (Hurria & Lichtman, 2007)

(Wildiers, Highley, de Bruijn, & van Oosterom, 2003) (Lichtman & Villani, 2000) (Marx, u.c., 2004). Farmakokinētiski un farmakodinamiski var pieaugt terapijas izraisītās blakusparādības, samazinās medikamentu klīrenss, cieš kardiovaskulārā sistēma, aknas, nieres, nervu un elpošanas sistēma. Gados vecākiem pacientiem, ņemot vērā izmainīto fizioloģiju, ķīmijterapija rada atbilstošas sekas (sk. 1.9.1. tabulu).

Iepriekš minēto apsvērumu dēļ bieži vien pacientiem vecumā virs 65 gadiem ķīmijterapiju nepiemēro vai arī to piemēro reducētās devās. Gados vecāki pacienti ir vairāk heterogēna populāciju grupa salīdzinājumā ar gados jauniem pacientiem (Griggs, Sorbero, & Lyman, 2005). Pirms ķīmijterapijas ieteikuma jāveic multidisciplinārs pacienta novērtējums (funkcionālais stāvoklis, diagnoze, blakusslimības, papildus lietotie medikamenti u. c.) (Aapro, 2005) (COIN, 2001). Dažu zāļu devas būtu jāpielāgo, ņemot vērā pacienta vecumu. Ķīmijterapijas farmakokinētikas un farmakodinamikas atspoguļojums gados vecākiem pacientiem dažās ķīmijpreperātu grupās redzams 1.9.2. tabulā (Hurria & Lichtman, 2007) (Wildiers, Highley, de Bruijn, & van Oosterom, 2003) (Lichtman & Villani, 2000).

Vecums nav kontraindikācija ķīmijterapijai. Devas optimizācija būtu jāveic, izmantojot pilnīgu geriatrisko novērtējumu. Viena no rekomendācijām ir sākt ar mazāku ķīmijterapijas devu un, ja ir laba panesamība, devu palielināt. Svarīgi ir laikus uzsākt terapijas radīto komplikāciju ārstēšanu (Balducci, 2001).

1.9.1. tabula

Ķīmijterapijas sekas gados vecākiem pacientiem

Fizioloģiskās izmaiņas	Ķīmijterapijas radītās sekas
Lēnāka DNS bojājumu novēršana	Ilgstošāka toksicitātes izpausme
Reducēta kaulu smadzeņu masa un hematopoēze	Lēnāka asins šūnu un gļotādas atjaunošanās
Reducēta orgānu sistēmas funkcionālā rezerve	Orgānu bojājumu traucējumu risks ar papildu audu zudumu
Reducēta gastrointestinālā trakta absorbcijas virsma, kuņģa motorika un sekrēcija	Samazināta medikamentu uzsūkšanās
Reducēta liesā ķermeņa masa	Izmainīta medikamentu distribūcija
Samazināta aknu masa	Samazināts medikamentu metabolisms
Samazināta nefronu masa	Reducēta medikamentu ekskrēcija
Lielāks anēmijas risks	Cirkulējošie medikamenti to pastiprina

Ķīmijterapijas farmakokinētika un farmakodinamika gados vecākiem cilvēkiem

Medikaments	Devas modifikācija	Ar vecumu saistītā farmakokinētika	Radītās izpausmes
Etopozīds	Nieru f-ja ↓	Klīrenss ↓/↔ Biopieejamība?	Mielosupresija ↑, nav farmakokinētiski saistīts
5-FU	Nieru f-ja ↓	Klīrenss ↔	Stomatīta risks ↑
Gemcitabīns	Nieru un aknu f-ja ↓		Minimāla toksiska ietekme uz vecākiem cilvēkiem
Metotreksāts	Nieru f-ja ↓	Klīrenss ↓	Var palielināt toksicitāti. Būtiskas folijskābes rezerves
Irinotekāns	Plazmas proteīns?	Klīrenss ↔	Diarejas risks ↑
Vinorelbīns	Smagas aknu f-jas izmaiņas	Klīrenss ↓/↔	Vieglas toksiskās izpausmes

1.10. Ķīmijterapija un grūtniecība

Apmēram 0,02–0,1% gadījumu vēzis tiek diagnosticēts grūtniecības laikā. Biežāk sastopams ir krūts vēzis (10% gadījumu sievietēm, kas jaunākas par 40 gadiem), Hodžkina limfoma un melanoma. Praktiski ķīmijterapiju grūtniecības laikā neplāno un neveic. Teorētiski, iesakot ķīmijterapiju, jāņem vērā vairāki rādītāji: lipofilitāte, medikamenta molekulas masa, olbaltumu saistīšanās spēja, P-glikoproteīns un CYP (citohroma P enzīms) līmenis asinīs. Grūtniecības laikā pagarinās medikamentu pusizvadīšanās laiks, ir metabolītu trūkums, var būt visa veida toksicitāte. Piemērojot devu, nav pilnīgi skaidru datu par terapijas ievadīšanas biežumu (katru nedēļu vai ik pēc trim nedēļām), medikamenta daudzumu, kā arī jāņem vērā nepārtrauktās ķermeņa masas pārmaiņas (Cardonick & Iacobucci, 2004). Klīniskie un farmakokinētiskie pētījumi šādos gadījumos ir sarežģīti, jo tie ir saistīti ar toksisku ietekmi uz augli, kā arī visu grūtniecības laiku notiek hormonālās, biopieejamības un distribūcijas, metabolisma un ekskrecijas izmaiņas. Novēro pazeminātu kuņģa iztukšošanos, pieaug ūdens un taukaudu daudzums ķermenī, pieaug sirds izsviedes frakcija, samazinās albumīna koncentrācija (hemodilūcija), papildus jāņem vērā auglūdeņi. Metabolismā un medikamentu izvadīšanā palielinās CYP3A4 un CYP2D6 enzīmi, bet samazinās CYP1A2 enzīms, mainās konjugēto enzīmu aktivitāte. Asins plūsma caur aknām un nierēm pieaug par 50–80% (Anger & Piquette-Miller, 2008). Joprojām trūkst informācijas par optimālu ķīmijterapijas dozēšanas stratēģiju, terapijas ieguvumu/risku. Nav iespējams prognozēt risku mātei un auglim. Katrs jauns klīniskais gadījums ir jāizvērtē individuāli.

Darba mērķis

Noteikt sakarību starp ķīmijpreparāta cisplatīna klirensu un taukaidu masu.

Darba uzdevumi

1. Noteikt ķermeņa virsmas laukuma saistību ar ķermeņa taukaidu masu izmantojot datortomogrāfijas metodi.
2. Noteikt sakarību starp cisplatīna klirensu, izmantojot šķidrums hromatogrāfijas-masspektrometrijas metodi un pacienta taukaidu masu.
3. Izpētīt cisplatīna elimināciju saistībā ar dažādām taukaidu masas novērtēšanas metodēm: zemādas tauku krokas biezuma noteikšanu zem lāpstiņas, ķermeņa masas indeksu un ķermeņa blīvumu, kas tiktu noteikts ar pletizmogrāfijas metodi.
4. Izpētīt sakarību starp ķermeņa taukaidu masu un triglicerīdu saturu asins serumā.

Darba hipotēze

Cisplatīna toksicitāte prognostiski ir saistīta ar pacientu individuālo ķermeņa taukaidu masas daudzumu un triglicerīdu līmeni asins serumā.

Ētiskie apsvērumi

Pozitīvu atzinumu par pētījuma sagatavošanu un izstrādi devusi Latvijas Universitātes Kardioloģijas zinātniskā institūta klīniski-fizioloģisko pētījumu, zāļu un farmaceitisko produktu klīniskās izpētes Ētikas komiteja: 2010. gada 22. septembra sēdes protokols Nr.8 (antropometrisko parametru noteikšanai) un 2012. gada. 26. septembra sēdes protokols Nr.9 (hromatogrāfijas metodei).

Pirms iekļaušanas pētījumā pacienti tika iepazīstināti ar informāciju par pētījumu un brīvprātīgi apstiprināja piekrišanu dalībai tajā. Pētījuma gaitā tika saglabāta respondentu konfidencialitāte un anonimitāte. Atteikšanās no dalības pētījumā neietekmēja pacientu ārstēšanās gaitu un kvalitāti.

Darba aktualitāte

Cisplatīns joprojām ir viens no biežākajiem medikamentiem, kuru izmanto dažādu lokalizāciju audzēju terapijā. Mūsdienās vēl pilnībā nav atklāts cisplatīna darbības mehānisms un visas tā toksiskās izpausmes. Bojājumu rašanās audzēja skartajos orgānos, iespējams, varētu būt saistīta ar platīna vai tam līdzīgu medikamentu metabolītu uzkrāšanos. Cisplatīna

noteikšana joprojām ir aktuāla bioloģiskos šķīdumos un audos. Cisplatīns ir ļoti reaktīvs savienojums cilvēka organismā, tā bioloģiskās noārdīšanās produktu aktivitāte un toksicitāte ir atšķirīga no cisplatīnam līdzīgiem medikamentiem. Tiek pieļauta iespēja, ka cisplatīns un tā hidratācijas veidi ir atbildīgi ne tikai par pretvēža iedarbību, bet arī par toksiskiem efektiem šūnās. Šī darba aktualitāte ir cisplatīna farmakokinētikas saistība ar pacienta ķermeņa uzbūves individuālām īpatnībām.

2. MATERIĀLS UN METODES

Pētījuma populācija

Pētījums tika veikts Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcā, Onkoloģijas klīnikā no 2009. līdz 2014. gadam. Pētījumā piedalījās 210 personas, tajā skaitā 172 onkoloģiskie pacienti un 38 veseli brīvprātīgie cilvēki. Onkoloģiskie pacienti bija ar dažādas lokalizācijas audzējiem, kuriem, kā pamatnosacījums, tika piemērota cisplatīna terapija rēķinot devu 75 mg/m^2 .

Veselo cilvēku grupa tika izveidota, lai validētu ķermeņa pletizmogrāfijas, datortomogrāfijas un zemūdens mērīšanas metodes. Zemūdens mērīšanas metodi onkoloģiski slimiem cilvēkiem nepiemēroja, ņemot vērā iespējamās blaknes. Papildus tika noteikts KMI un KVL .

Visiem pētījumā iesaistītajiem 172 onkoloģiskiem pacientiem pirms terapijas uzsākšanas tika veikti antropometriskie mērījumi, noteikts ķermeņa virsmas laukums un ķermeņa masas indekss. Cisplatīna terapijas laikā un pēc terapijas asins serumā noteica triglicerīdu un kreatinīna līmeni.

No 172 onkoloģiskiem pacientiem tika izveidota atsevišķa grupa ar 20 pacientiem, kuriem pamatdiagnoze bija plaušu vēzis III vai IV stadijā un, kas saņēma cisplatīna terapiju 75 mg/m^2 venozā sistēmā. Onkoloģiskie 20 pacienti vēl tika iedalīti divās grupās atkarībā no ķermeņa masas indeksa (KMI): pirmā grupa bija pacienti ar $\text{KMI} < 29 \text{ kg/m}^2$, un otrā grupa – pacienti ar $\text{KMI} \geq 29 \text{ kg/m}^2$. Šiem pacientiem ķermeņa satvara noteikšanai, pielietoja ķermeņa datortomogrāfiju un visa ķermeņa pletizmogrāfiju. Visiem 20 pacientiem papildus tika vākti asins seruma un urīna paraugi augstas efektivitātes šķidrums hromatogrāfijas un masspektrometrijas metodei, lai padziļināti analizētu cisplatīna farmakokinētiku un metabolītu izvadīšanos no organisma.

Pētījums tika veikts ar Latvijas Universitātes Kardioloģijas zinātniskā institūta klīniski-fizioloģisko pētījumu, zāļu un farmaceitisko produktu klīniskās izpētes Ētikas komitejas atļauju (protokala Nr.8 - 22.09.2010. un protokala Nr.9 - 26.09.2012.).

Darbā izmantotās metodes

1. Antropometrijas metode, ķermeņa virsmas laukuma (KVL) un ķermeņa masas indeksa (KMI) noteikšana.
2. Pletizmogrāfija, zemūdens mērīšanas un datortomogrāfija ķermeņa tilpuma un satvara noteikšanai.
3. Augstas efektivitātes šķidrums hromatogrāfija kopā ar masspektrometriju farmakokinētikas analīzei un klīniskai novērtēšanai.
4. Triglicerīdu noteikšana asins serumā.
5. Datu statistiskā analīze.

2.1. Antropometrijas metode

Antropometrija – ķermeņa antropometrisko parametru noteikšana onkoloģiskiem pacientiem, izmantojot svarus, mērlenti, antropometru, bīdmēru. Antropometriskie mērījumi tika veikti gan onkoloģiskiem pacientiem, gan veselo cilvēku grupai. Antropometrijas metode tika izmantota, lai noteiktu ķermeņa taukaudu masu. Visi antropometriskie mērījumi veikti pēc R. Martina (1914; 1928), K. Sellera (1957-1966) un J. Prīmaņa (1937) metodiskajiem norādījumiem (Prīmanis, 1937). Mērījumi veikti ar Šveicē ražotajiem firmas Silber-Hagner & Co instrumentiem. Pētījumā izmantoti šādi somatometriskie instrumenti:

- Martina metāla antropometrs – auguma garuma noteikšanai (cm), nosaka ikviena ķermeņa punkta projekcijas augstumu virs atbalsta laukuma, mērījumu veic bez kurpēm;
- taustcirkulis – izmanto ķermeņa platuma parametru un locekļu atsevišķo daļu garumu mērīšanai;
- mērlente ar milimetru iedaļām – izmanto galvas, krūšu, vidukļa, gurnu apkārtmēra noteikšanai (cm);
- portatīvie elektroniskie svāri – mērījumiem izmanto speciālos medicīniskos svarus, kuri ļauj noteikt ķermeņa masu ar precizitāti līdz 0,05 kg;
- kalipers – izmanto ādas un zemādas tauku kroku mērīšanai (mm).

Mērījumu metodika:

- 1) auguma garums (cm) – pacients stāv taisni, balsts vienāds uz abām pēdām. Antropometru jeb auguma garuma mērītāju novieto ķermeņa mugurpusē, augšējo latīņu piespiež nedaudz pie galvas – pakausis, pleci, gurni piekļauti pie antropometra;

- 2) apkārtmēri:
- a) augšdelma apkārtmērs – roka taisna gar ķermeņa sāniem, mēra ar mērlenti augšdelma resnākajā vietā (apmēram vidū);
 - b) apakšdelma apkārtmērs – mēra ar mērlenti apakšdelma augšējā trešdaļā;
 - c) augšstilba apkārtmērs – mēra resnākajā vietā;
 - d) apakšstilba apkārtmērs – mēra resnākajā vietā.
- 3) taukaudu kroku biezuma noteikšana – mēra ar kaliperu. Ar kreisās rokas pirkstiem satver ādu un zemādu apmēram 5 cm platībā, atceļ no ķermeņa 1 cm un satver ar kalipera galiem. Taukaudu krokas mērītas vairākās ķermeņa vietās:
- a) taukaudu kroka uz muguras – to mēra zem labās lāpstiņas apakšējā stūra (kroka slīpa 45° leņķī pret horizontālu līniju);
 - b) taukaudu kroka augšdelma mugurpusē (kroku satver augšdelma vidū garenass virzienā);
 - c) taukaudu kroka augšdelma priekšpusē (kroku satver augšdelma augšējā trešdaļā garenass virzienā);
 - d) taukaudu kroka vēdera lejasdaļā (kroku satver horizontāli virs zarnu kaula priekšējās augšējās smailes);
 - e) taukaudu kroka apakšdelma priekšpusē;
 - f) taukaudu kroka augšstilba priekšpusē;
 - g) taukaudu kroka uz ribu loka malas.
- 4) attālums starp virslocītavu pauguriem (cm):
- a) augšdelma kaula virslocītavu pauguru šķērsizmērs (jeb attālums starp virslocītavu pauguriem, epikondiļiem) (cm), mēra ar slīdcirkuli vai mērlenti virs elkoņa locītavas;
 - b) apakšdelma starpkondiļu attālums (cm), mēra ar slīdcirkuli vai mērlenti virs plaukstas locītavas;
 - c) augšstilba kaulam attālums starp virslocītavu pauguriem (cm). Mēra virs ceļa locītavas;
 - d) apakšstilbā attālums starp abām potītēm (cm).

Zemādas taukaudu biezumu noteica, mērot ādas kroku kopā ar zemādas taukaudiem. Kroku satver starp vienas rokas rādītājpirkstu un īkšķi, un ar kaliperu mēra tās biezumu pie pamatnes. Zemādas taukaudu kroku biezumu nosaka milimetros (mm):

- virs m.triceps brachii;

- virs m.biceps brachii;
- virs regio suprailiaca;
- zem m.subscapularis.

Pēc iegūto mērījumu datiem tika veikti aprēķini pēc šādām formulām.

Ķermeņa sastāvs (satvars): pasīvās un aktīvās masas procentuālais daudzums – taukaudu (pasīvā) masa, muskuļaudu (aktīvā) masa un kaulaudu masa.

Taukaudu (pasīvā) masa:

$$D = 1,3 \times \frac{100 + W + (H - 160)}{100} \times \frac{(d_1 + d_2 + d_3 + d_4 + d_5 + d_6)}{12} \quad (1)$$

kur:

D – taukaudu masa (kg),

W – ķermeņa masa (kg),

H – auguma garums (cm),

d – taukaudu kroku biezums (mm) uz augšdelma, apakšdelma, augšstilba, apakšstilba, uz ribu loka un uz vēdera.

Muskuļaudu (aktīvā) masa:

$$M = 6,5 \times H \times \left(\frac{E_{4apk}}{25,12} - \frac{E_{5taukaudukrokas}}{100} \right)^2 \times 10^{-3} \quad (2)$$

kur:

M – muskuļaudu masa (kg),

E_{4apk} – augšdelma + apakšdelma + augšstilba + apakšstilba apkārtmēru summa (cm),

$E_{5taukkroka}$ – 5 taukaudu kroku summa ($2 \times$ augšdelma + apakšdelma + augšstilba + apakšstilba) (mm),

H – auguma garums (cm) .

Kaulaudu masa:

$$O = 1,2 \times H \times \left(\frac{E_{4epi}}{4} \right)^2 \times 10^{-3} \quad (3)$$

kur:

O – kaulaudu masa (kg);

H – auguma garums (cm);

E_{4epi} – attālumu starp epikondiliem summa (augšdelma epikondīliem + apakšdelma + augšstilba + apakšstilba) (cm).

Taukaudu, muskuļu, kaulu masas noteikšanu relatīvajos skaitļos (%) veica pēc formulām:

$$1) \text{ Taukaudu masa (\%)} = \frac{D \times 100}{W} \quad (4)$$

$$2) \text{ Muskuļu masa (\%)} = \frac{M \times 100}{W} \quad (5)$$

$$3) \text{ Kaulu masa (\%)} = \frac{O \times 100}{W}, \text{ kur } W - \text{ ķermeņa masa (kg)} \quad (6)$$

Minētās standarta aprēķina formulas tika pielāgotas pētījuma ietvaros veiktajiem antropometriskiem mērījumiem.

$$\mathbf{M_{musk.}} = 6,5 \times H \times ((\text{Augšd}_L + \text{Apakšd}_L + \text{Augšst}_L + \text{Augšd}_K + \text{Apakšd}_K + \text{Augšst}_K) / 2 / 25,12 - (\text{Tauki}_{\text{triceps.}} + \text{Tauki}_{\text{biceps.}} + 2 \times \text{Tauk}_{\text{apakšd.}} + 2 \times \text{Tauk}_{\text{augšst.}}) / 100)^2 \times 10^{-3} \quad (7)$$

$$\mathbf{M_{tauki}} = 1,3 \times (100 + W + H - 160) / 100 \times ((\text{Tauki}_{\text{triceps.}} + \text{Tauki}_{\text{biceps.}}) / 2 + \text{Tauki}_{\text{suprailiaca}} + \text{Tauki}_{\text{apakšd.}} + \text{Tauki}_{\text{aukšt.}} + \text{Tauki}_{\text{subscapul.}}) / 12 \quad (8)$$

$$\mathbf{M_{kauli}} = 1,2 \times H \times ((\text{Augšd.kauls}_L + \text{Apakšd.kauls}_L + \text{Augšst.kauls}_L + \text{Augšd.kauls}_K + \text{Apakšd.kauls}_K + \text{Augšst.kauls}_K) / 6)^2 \times 10^{-3} \quad (9)$$

2.1.1. Ķermeņa virsmas laukums

Ķīmijterapijas devas aprēķināšanai tika izmantots cilvēka ķermeņa virsmas laukums (ĶVL), kas ir cilvēka ķermeņa virsmas aprēķins, kuru izsaka kvadrātmetros (m²). Vēsturiski ķermeņa virsmas laukuma aprēķina formula tika izveidota 1916. gadā. To izdomāja Du Bois un Du Bois. Mūsdienās ķermeņa virsmas laukuma noteikšanai tiek izmantotas vairākas aprēķinu formulas. Lai salīdzinātu aprēķinu rezultātus, pacientu virsmas laukumi tika aprēķināti pēc piecām biežāk lietotām formulām (skat. literatūras apskata 1.2.2. tabulu).

2.1.2. Ķermeņa masas indekss

Lai aprēķinātu svara atbilstību ķermeņa garumam, pētījumā izmantoja ķermeņa masas indeksu (ĶMI jeb BMI – body mass index). Ķermeņa masas indekss ir zinātniski pamatots

rādītājs, kas pamatojas uz attiecību starp ķermeņa svaru un garumu. Ķermeņa masas indekss ir matemātiski aprēķināts, dalot svaru kilogramos ar garuma rādītāja (cm) kvadrātu:

$$\text{KMI} = \frac{\text{svars (kg)}}{\text{garums (cm)} \times \text{garums (cm)}} \quad (10)$$

ĶMI novērtējums attēlots 2.1.2.tabulā (PVO, 2017).

2.1.2. tabula

ĶMI novērtējums pieaugušajiem	
ĶMI	novērtējums
mazāk par 18.5	nepietiekams svars
18.5–24.9	normāls svars
25.0–29.9	liekais svars
30.0 un vairāk	aptaukošanās

2.1.3. Ķermeņa tauku procents (%) organisma audos

Ķermeņa tauku saturs novērtēšanai organismā, izmantojot ķermeņa masas indeksu, praksē ievieša Doirenbērgs (Deurenberg) (Deurenberg, Weststrate, & Seidell, 1991). Tā ir sakarība starp densitometriski noteikto ķermeņa tauku saturu procentos (BF%) un ĶMI, ievērojot vecumu un dzimumu. Bērniem un pieaugušajiem ķermeņa tauku saturu procentos aprēķina pēc atšķirīgām formulām:

$$\text{KTS}_{\text{bērniem}} = (1,51 \times \text{KMI}) - (0,70 \times \text{vecums}) - (3,6 \times \text{dzimums}) + 1,4 \quad (11)$$

$$\text{KTS}_{\text{pieaugušajiem}} = (1,20 \times \text{KMI}) + (0,23 \times \text{vecums}) - (10,8 \times \text{dzimums}) - 5,4 \quad (12)$$

kur:

$\text{KTS}_{\text{bērniem}}$ – ķermeņa tauku saturs bērniem (%);

$\text{KTS}_{\text{pieaugušajiem}}$ – ķermeņa tauku saturs pieaugušajiem (%);

dzimums ir = 1 vīriešiem un dzimums ir = 0 sievietēm.

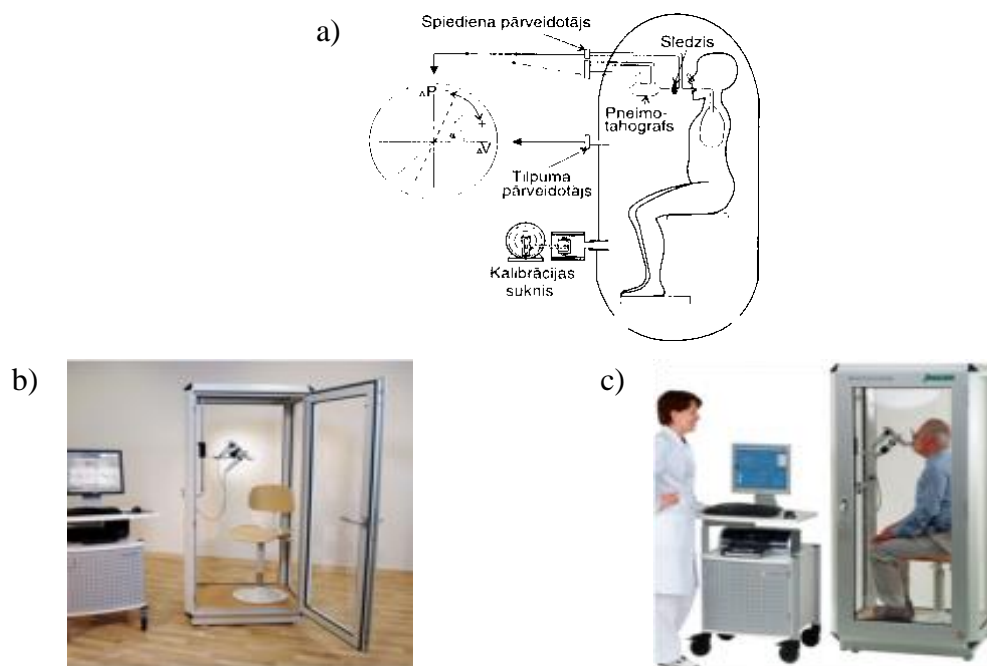
Tauku % norma sievietēm vecumā no 19 gadiem ir 18,9% - 27,6%, bet vīriešiem no 10,8% - 20,3% (Deurenberg, 1991).

2.2. Visa ķermeņa pletizmogrāfija

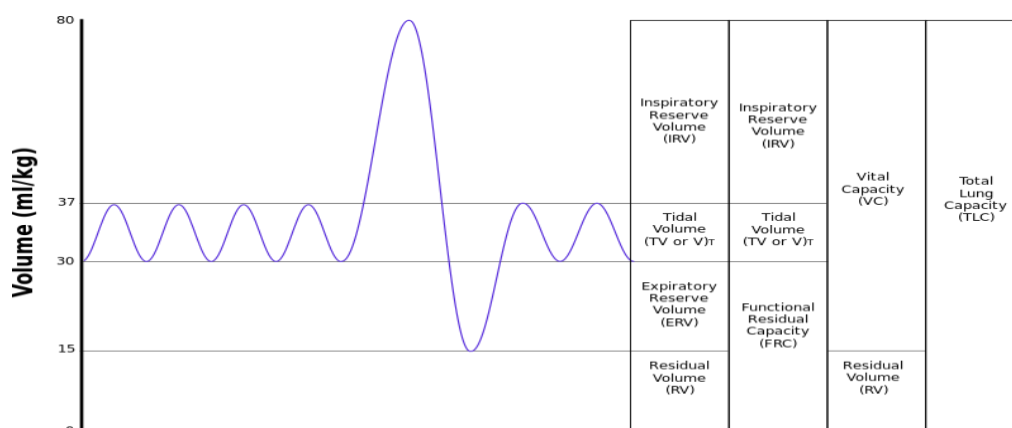
Visa ķermeņa pletizmogrāfijas metode tika validēta, lai noteiktu ķermeņa tilpumu. Visa ķermeņa pletizmogrāfs (sk. 2.2.1. att. a)) ir ierīce, kuru klasiski izmanto plaušu kopējā tilpuma (kapacitātes) noteikšanai. Princips balstās uz Boila-Mariota likumu, ar kuru saskaņā gāzes tilpuma un spiediena reizinājums ir konstants lielums. Nosakot kopējo plaušu tilpumu,

izmeklējamā persona tiek ievietota hermētiski noslēgtā kamerā, un tās elpceļi ar iemutes palīdzību savienoti ar gaisa tilpuma un spiediena mērītājiem. Kad pacients veicis spontānu izelpu, elpceļi tiek noslēgti ar maģistrālē iebūvētu vārstu. Pacients, mēģinot ieelpot, rada pazeminātu spiedienu savās plaušās. Spiediena izmaiņu reģistrē manometrs, bet plaušu tilpuma izmaiņu, kas radās ieelpas mēģinājumā, reģistrē cits manometrs, kurš mēra spiediena pārmaiņu ap pacientu, t.i., kamerā. Ievietojot iegūtos lielumus formulā, var viegli aprēķināt plaušu tilpumu, pie kura pacients uzsāka ieelpu.

Manometrs, kurš mēra spiediena pārmaiņas kamerā tiek kalibrēts tilpuma vienībās, jo aprēķinam nepieciešams zināt tilpuma samazinājumu telpā ap pacientu. Šim nolūkam, pirms uzsākt mērījumus ar pacientiem, pletizmogrāfa tilpuma mērīšanai paredzētais manometrs tiek kalibrēts, izmantojot automātisku sūkni, kurš periodiski iepūš kamerā 50 ml gaisa. Spiediena pārmaiņu kamerā, ko rada tilpuma pieaugums izsaka kalibrācijas koeficients, kurš ir atkarīgs no pletizmogrāfa kamerā esošā brīvā gaisa tilpuma. Tukšā kamerā šis tilpums ir 200 l. Ja kamerā ir ievietots kāds ķermenis, brīvā gaisa tilpums tajā samazinās, bet spiediena pieaugums, kalibrējot ar 50 ml gaisa, kļūst lielāks, kas savukārt atspoguļojas kalibrācijas koeficientā. Šī īpašība tika izmantota šajā pētījumā, lai noteiktu cilvēka ķermeņa tilpumu (sk. 2.2.2. att.). Pētījumā tika izmantots JAEGER® firmas mainīga tilpuma pletizmogrāfs (sk. 2.2.1. att. a), b) un c)).



2.2.1. attēls. Mainīga tilpuma ķermeņa pletizmogrāfs: a) struktūras shēma, b) pletizmogrāfa kamera atvērta, c) aizvērta pletizmogrāfa kamera ar pacientu tajā mērījumu veikšanai



2.2.2. attēls. Cilvēka ķermeņa tilpuma noteikšana ar pletizmogrāfu, izmantojot šādus parametrus: Tidal volume - plūdmaiņas tilpums, Residual volume – reziduālais tilpums, Vital capacity – vitālā kapacitāte, Inspiratory reserve volume – ieelpas rezerves tilpums, Expiratory reserve volume – izelpas rezerves tilpums, Functional residual capacity – funkcionālā reziduālā kapacitāte

Pletizmogrāfs pirms izmantošanas cilvēka ķermeņa tilpuma noteikšanā tika testēts. Testēšanai tika izmantotas plastmasas trauki ar ietilpību 19,6 un 62,5 litri. Testējamajam materiālam tika noteikts t.s. kalibrēšanas faktors, kas raksturo katras frekvences spēka sensoru. Kalibrācijas faktors tika noteikts sākot ar minimālo tilpumu 19,6 l līdz 144 l.

Kalibrēti tika tukši un ar ūdeni piepildīti plastmasas trauki atvērtā vai slēgtā veidā. Papildus tika analizēta temperatūras ietekme attiecībā uz kalibrācijas faktora svārstībām. Mērījumus veica atkārtoti ar 1 min intervālu laika periodā līdz 5 minūtēm.

Ķermeņa tilpumu, ņemot vērā kalibrācijas faktoru, noteica kontrolgrupai veseliem, jauniem cilvēkiem, izmantojot visa ķermeņa pletizmogrāfu. Pētījuma dalībnieku iesēdina kabīnē un liek viņam elpot caur pneimotahogrāfijas caurules iemuti. Pirmo minūšu laikā gaiss kabīnē sasilst un piesātinās ar izelpojamā ūdens tvaikiem. Līdz ar to pieaug spiediens kabīnē. Kad spiediens vairs nepieaug, kabīni noslēdz un var sākt mērījumus. Pēc iegūtā kalibrācijas faktora tika aprēķināts ķermeņa tilpums (Taivans, 1997). Kalibrācijas koeficients tika reģistrēts ik pēc 1, 2, 3 un 5 minūtēm. Mērījumi tika veikti mierīgas elpošanas laikā, kā arī pēc maksimālas izelpas aizturot elpu. Lai pēc iespējas samazinātu apģērba radīto ietekmi uz kalibrācijas koeficientu, kontrolgrupas pārstāvji tika mērīti bez virsdrēbēm.

2.2.1. Zemūdens mērīšanas metode

Lai salīdzinātu pletizmogrāfijas rezultātus, veselo cilvēku grupai tika piemērota arī zemūdens mērīšanas metode, t.i., iegremdēšana vannā. Zemūdens mērīšanas metodi uzskata par “zelta”

standartu ķermeņa tilpuma noteikšanā. Tika izmantota standarta taisnstūrveida vanna, kuru lieto ūdens procedūrām fizioterapijas nodaļā, ar ietilpību 160 l un izmēriem 1700x700mm. Mērījumu precīzākai veikšanai rekomendē vertikālu kubveida vannu ar mērījuma skalu un papildus ūdens notekas sistēmu.

Zemūdens mērīšana tika veikta vairākos etapos:

- 1) vannas piepildīšana ar ūdeni un sākotnējā ūdens līmeņa atzīmēšana vai noteikšana pēc mērījumu skalas;
- 2) mērāmā subjekta pilnīga iegremdēšanās vannā pēc maksimāli dziļas ieelpas;
- 3) ūdens līmeņa atzīmēšana vai noteikšana pēc mērījumu skalas pēc mērāmā subjekta pilnīgas iegremdēšanās vannā;
- 4) mērāmā subjekta izkāpšana no vannas;
- 5) ķermeņa tilpuma noteikšana litros ņemot vērā iegūtos datus – starpība starp sākotnējo ūdens līmeni un ūdens līmeni pēc pilnīgas subjekta iegremdēšanās.

2.3. Datortomogrāfijas metode ķermeņa uzbūves analīzei

Ķermeņa datortomogrāfija tika izmantota, lai novērtētu ķermeņa satvaru, tilpumu, audu blīvumu un taukaidu masu. Ķermeņa datortomogrāfija būtu pielīdzināma “zelta” standartam salīdzinājumā ar pārējām mērījumu metodēm. Datortomogrāfiju (DT) un magnētisko rezonansi (MRI) mūsdienās uzskata par visprecīzākajām mērīšanas metodēm audiem, orgāniem un visa ķermeņa taukaidu masai, kā arī muskuļaudu un kaulaudu masai (Hu, 2008). Šim mērķim DT vai MRI parasti izmanto pētniecībā. Metode ir precīza, var noteikt atsevišķus ķermeņa reģionus, piemēram, vēdera (viscerālos) vai zemādas tauku slāņus. Datortomogrāfijai ir ierobežojumi, kas saistīti ar aparatūras dārdzību, kā arī tā ir stacionāra. Ņemot vērā augsto jonizējošā starojuma daudzumu, ko izmanto DT skenēšanā, to nevar piemērot grūtniecēm un bērniem. Daļu DT skeneru nevar izmantot personām, kurām KMI ir 35 kg/m^2 vai vairāk.

Reģionālie taukaudi (viscerālie un subkutānie) un muskuļaudi tika noteikti ar DT, to apvienojot ar diagnostiskas nolūkiem. DT skenēšana tika veikta pirms ķīmijterapijas cikla uzsākšanas. Starp DT skenēšanu un ķīmijterapiju nebija ķirurģiskas iejaukšanās (operācijas), kas varētu būtiski mainīt ķermeņa uzbūvi.

Pētījumā tika izmantots Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas Onkoloģijas klīnikas staru kabineta SIEMENS datortomogrāfs (Modelis: SIEMENS, sistēma: Somatom Sensation Open, part No.: 8872017K1622; serial No.: 49582, Forchheim/Vācija). Datortomogrāfijas izmeklējums tika veikts veselo cilvēku grupai un 20 onkoloģiskiem

pacientiem, kam sekojoši tika analizēta cisplatīna farmakokinētika, izmantojot augsti efektīvo šķidrums hromatogrāfiju ar masspektometriju. Izmeklējuma laikā ar datortomogrāfu tika veikta ķermeņa skenēšana rajonā no atslēgas kaula līdz ceļa locītavai. Iegūtajam skenēšanas reģionam datortomogrāfs pēc programmas iezīmēja un izrēķināja ķermeņa tauku, muskuļu un kaulu tilpumu un blīvumu. Objektīvi tika novērtēts cilvēka satvars. Iegūtos datus salīdzināja ar antropometriskiem mērījumiem.

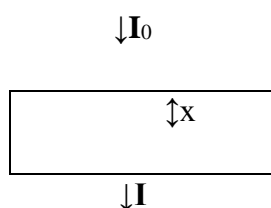
Lai iegūtu nepieciešamos datus par patoloģijas zonu no datortomogrāfijas attēla, ir nepieciešama attēla segmentācija. Sadalīšana segmentos notiek pēc vielu blīvuma. Vielu blīvumu mēra Haunsfīlda vienībās (HU) (Hounsfield, 1980). Haunsfīlda vienību skala attēlo lineāro starojuma vājināšanu, saistībā ar destilēto ūdeni, kur gaisa radiodensitāte ir -1000 HU, bet ūdenim tā pielīdzināta 0 HU. Vielai X ar lineāro vājināšanas koeficientu μ_X , HU vērtība tiek aprēķināta pēc formulas:

$$X = \frac{\mu_X - \mu_{\text{ūdens}}}{\mu_{\text{ūdens}} - \mu_{\text{gaiss}}} \times 1000 \quad (13)$$

kur: $\mu_{\text{ūdens}}$ un μ_{gaiss} ir ūdens un gaisa lineārie vājināšanas koeficienti. Dažādu vielu blīvumi ir parādīti 2. pielikuma 2.3.1. tabulā. Segmentu sadalīšana pēc vielu blīvuma dod iespēju uzreiz noteikt, kāda viela ir katram segmentam.

Izmantojot datortomogrāfa ķermeņa skenēšanas programmu, var noteikt tilpumu (cm^3) un relatīvo blīvumu (HU) taukaudiem, kauliem, muskuļaudiem un plaušām. Pacientu skenēšanu veic virzienā no atslēgas kaula rajona līdz augšstilba vidējai trešdaļai. Pēc iegūtajiem datiem veicot matemātiskus aprēķinus, tiek iegūts vienādojums, kas ļauj noteikt katram indivīdam taukaudu un muskuļaudu masu attiecību ķermenī:

$$\text{HU} \rightarrow \alpha \text{ (absorbcijas koeficients)} = \text{blīvums} \times k_1$$



$$I = I_0 e^{-\alpha x} \quad (14)$$

kur:

I – staru kūlis

$$m_{\text{tauki}} = \text{blīvums}_{\text{tauki}} \times V_{\text{tauki}} \quad (15)$$

kur:

V – tilpums

$$m_{\text{tauki}} = (k^* \times HU_{\text{taukiem}}) \times V_{\text{tauki}}$$

$$m_{\text{muskuļi}} = (k^* \times HU_{\text{muskuļiem}}) \times V_{\text{muskuļi}}$$

$$\frac{m(\text{tauki})}{m(\text{muskuļi})} = \frac{k^* \times HU(\text{tauki})}{k^* \times HU(\text{muskuļi})} \times \frac{V(\text{tauki})}{V(\text{muskuļi})}$$

Muskuļu un tauku attiecība ķermenī, ņemot vērā datortomogrāfijas datus:

$$\frac{m(\text{tauki})}{m(\text{muskuļi})} = \frac{HU(\text{tauki})}{HU(\text{muskuļi})} \times \frac{V(\text{tauki})}{V(\text{muskuļi})} \quad (16)$$

2.4. Augsti efektīvā šķidrumu hromatogrāfija (AEŠH)

Augsti efektīvā šķidrumu hromatogrāfija (AEŠH) ir neaizstājama mūsdienu analītiskā metode dažādu ķīmisko savienojumu atdalīšanai un identificēšanai gan vienkāršos, gan komplicētos analizējamos paraugos. Tās galvenā priekšrocība ir ātrums un precizitāte. AEŠH šobrīd ir populārākā metode bioķīmijas nozarē, īpaši veicot farmakokinētiskos un farmakodinamiskos pētījumus. Ultravioletais detektors (UV) ir biežāk lietotais detektoru tips AEŠH, jo ir pietiekami jutīgs, ar plašu linearitātes diapazonu. Tīra cisplatīna kvantitatīvā daudzuma noteikšana ir diezgan komplicēta. Cisplatīnam kā ķīmiskam savienojumam nav tipiskas UV absorbcijas, to nosakot ar AEŠH jāveic tā derivatizēšana, izmantojot DDTC – nātrija dietilsitiokarbamātu (Lopez-Flores, Jurado, & Garcia-Lopez, 2005). Šādi iegūts savienojums absorbē UV pie 254 nm un ir nosakāms, izmantojot šķidrumu hromatogrāfijas metodi. Ķīmijpreperātu klātbūtnes analīzei asins un urīna paraugos tiks izmantota augstas efektivitātes šķidrumu hromatogrāfija kopā ar masspektrometriju. Cisplatīna noteikšanas metode asins serumā un urīnā, izmantojot šķidruma hromatogrāfijas metodes, tika izstrādāta LU Ķīmijas fakultātē, hromatogrāfijas laboratorijā (2013/2014. gads).

Cisplatīna noteikšanai bioloģiskajos šķidumos – asinīs un urīnā tika izveidota pacientu grupa ar 20 onkoloģiskiem slimniekiem (P01- P20). (sk. 2. pielikuma 2.4.1.1. tabulu). Asins un urīna paraugi tika vākti Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas Onkoloģijas klīnikā, un to veica specializēts personāls (apmācīta medmāsa) saskaņā ar Latvijas

Universitātes Kardioloģijas zinātniskā institūta Klīniski-fizioloģisko pētījumu, zāļu un farmaceitisko produktu klīniskās izpētes ētikas komitejas atļauju. Pacienti piekrita iesaistīties klīniskajā pētījumā, kura veikšanai saņemta Ētikas komisijas atļauja, un katrs pacients parakstīja pacienta piekrišanas formu. Pacientu atlase atspoguļota 2. pielikuma 2.4.2.2. tabulā.

Cisplatīna noteikšanai asins serumā: materiāls – asins plazma (2 ml, violetā stobriņā), 0 (pirms terapijas), 20, 40, 60, 120 un 180 min, 24 h, 48 h un 72 h pēc infūzijas beigām (cisplatīna infūzija ilgums 1,00 stunda). Asins paraugs tika sarecināts 30 min istabas temperatūrā, tad centrifugēts 10 min 2500 x apgriezīenos, un saldēts –20 °C. Pēc iegūtajiem rezultātiem tika veidots un zīmēts koncentrācijas – laika grafiks, kurā uz y ass atlikta cisplatīna koncentrācija (μM), un uz x ass atlikts laiks stundās.

Cisplatīna noteikšana urīnā: urīns tika savākts: 6 h, 12 h, 24 h (1. diena), 48 h, 72 h (3. diena) un 96 h (5. diena) pēc saņemtās cisplatīna infūzijas. Savākto urīnu saldēja –20 °C. Urīna paraugos tika noteikti cisplatīna metabolīti, un visi urīna paraugi tika apzīmēti ar nummuru pēc kārtas. Tika novērotas izmaiņas urīnā pēc pirmās, trešās un piektās dienas.

1 – pēc 6 h

2 – pēc 12 h

3 – pēc 24 h (1. diena)

4 – pēc 48 h

5 – pēc 72 h (3. diena)

6 – pēc 96 h (5. diena)

2.4.1. AEŠH - MS cisplatīna analīze asins serumā

Augsti efektīvā šķidrums hromatogrāfija-masspektrometrija (AEŠH-MS) ir analītiska ķīmijas metode, kas apvieno fizisku vielu maisījuma nodalīšanu ar šķidruma hromatogrāfijas palīdzību un vielas masas analīzi ar masspektrometrijas palīdzību. Šķidruma hromatogrāfijas-masspektrometrijas analītiskajai metodei ir raksturīgs ļoti augsts jutīgums un specifiskums. Izmantojot lidojuma laika detektoru (TOF), iespējams noteikt savienojumus komplicētos paraugos pēc to molu masas, izvairoties no matricas efekta traucējumiem.

ŠH-MS analīze. Šķidruma hromatogrāfija-masspektrometrija (ŠH-MS) ir analītiska ķīmijas metode, kas apvieno fizisku vielu maisījuma nodalīšanu ar šķidruma hromatogrāfijas palīdzību un vielas masas analīzi ar masspektrometrijas palīdzību. Šķidruma hromatogrāfijas masspektrometrijas analītiskajai metodei ir raksturīgs ļoti augsts jutīgums un specifiskums.

Lidojuma laika masspektrometri. Šķidrums hromatogrāfs saistīts ar TOF-MS (Time Of Flight-Mass Spectrometry) rutīnas analīzēm tika ieviests pēdējo gadu laikā (Dass Ch., 2007). Lidojuma laika (TOF) masspektrometros, kā jau to norāda nosaukums, masas spektri tiek radīti, nodalot jonus atkarībā no laika, kādā tie sasniedz detektoru. Šī sadalīšanās notiek reģionā, kurā nav magnētiskā vai elektriskā lauka. TOF-MS ir jutīgs instruments, lai identificētu savienojumus bioloģiskos matricu kompleksos. Tos var noteikt, pateicoties trim svarīgām iezīmēm:

- 1) spējai sakopot datus lielā masu apgabalā, nezaudējot jutību;
- 2) spējai izklidēt traucējošos signālus no konkrētiem interesējošiem signāliem ar lielu izšķiršanu;
- 3) precīzās masas daltonos (četrās zīmes aiz komata) identificēšanā.

Ja masas var noteikt ar pietiekamu precizitāti, tad analīzes gaitā, novērojot signālus, iespējams noteikt unikālus elementu savienojumus (Dass Ch., 2007).

TOF masspektrometri ir vieni no visjutīgākajiem masas analizatoriem un spēj strādāt līdz ļoti augstām molekulu masām (Anderson, R. J. et al, 2004).

AEŠH-MS cisplatīna analīzes veikšanai tika izmatota šāda aparatūra: UPLC iekārta Agilent 1290 ar kolonnas un paraugu termostatu, nepārtrauktu kustīgās fāzes degazēšanas iekārtu, automātisko paraugu injicēšanas iekārtu; augstas izšķirtspējas masas spektrometrs Agilent 6230 TOF LC/MS (sk. 2. pielikuma 2.4.2.1. att.); apgrieztās fāzes kolonna Extend-C18 2,1× 50 mm, 1,8 μm (Agilent Technologies, USA). Turklāt kustīgajā fāzē tika izmantota kustīgās fāzes filtrēšanas iekārta MILLIPORE saistīta ar AIR ADMIRAL™ vakuma sūkni, divi pamatšķīdumi: A – 0,1% skudrskābes ūdens šķīdums / B – 0,1% skudrskābes acetnitrila šķīdums sekojošā gradienta režīmā (sk. 2. pielikuma 2.4.2.1. tabulu), kā arī membrānfiltri kustīgās fāzes filtrēšanai (Regenerated Cellulose) Agilent 0,45 μm. Kustīgās fāzes plūsmas ātrums bija 0,25 ml/min. Datu apstrādei tika izmantota MassHunter Qualitative Analyses B.05.00 datu apstrādes sistēma. Papildus tika izmantota arī elektronu izsmidzināšana pozitīvajā režīmā (ESI+) ar detektēšanas diapazonu/z 50 – 1000, žāvējošās gāzes plūsmu 10 mL/min, temperatūru 325°C, fragmentēšanas spriegumu 100 V.

Standartšķīdumu un analizējamo paraugu pagatavošanai tika izmantoti šādi reaģenti: dejonizēts ūdens, H₂O (Millipore MilliQ - plus); skudrskābe (Fluka, 99%); acetnitrils - 99,9% tīrība (LiChrosolv - Merck); nātrija hidroksīds (NaOH) (Enola); dietilditiokarbamīds DDTC – (ACS reaģents); cisplatīna standarts (European Pharmacopoeia (EP) Reference Standard, CAS No 15663-27-1, Sigma-Aldrich). Turpmāk sniegts īss standartšķīdumu un analizējamo paraugu pagatavošanas apraksts. Sasaldētos cisplatīna asins plazmas paraugus

atsaldē. Pagatavo 5% DDTC šķīdumu 0,1N NaOH. Cisplatīna atvasinājumu pagatavo šādi – pie 500 µl plazmas pievieno 100 µl 5 % DDTC šķīduma. Paraugu homogenizē (notiek vorteksēšana aptuveni 15–20 sekundes) un ievieto inkubētās uz 15 min 45°C. 15 minūtēm paraugam pievieno 1400 µl 70 % acetnitrila. Paraugu homogenizē (notiek vorteksēšana aptuveni 15–20 sekundes), ievieto centrifūgā uz 15 min pie 10000 rpm. Iegūto augšējo slāni injicē hromatogrāfijas iekārtā.

Pagatavo cisplatīna atvasinājuma standartšķīdumus sekojošās koncentrācijās – 0,5; 1,0; 5,0; 10,0; 25,0; 50,0 un 100,0 µg/ml. Iegūtos koncentrāciju šķīdumus injicē iekārtā, katru 3 reizes. Cisplatīna koncentrāciju analizējamos paraugos nosaka pēc iegūtā kalibrēšanas grafika datiem.

Aprēķiniem izmantotās formulas

Eliminācijas puslaiks ($t_{1/2}$) ir laika intervāls, kurā ievadītās vielas koncentrācija vai daudzums samazinās uz pusi. To aprēķina pēc sekojoša vienādojuma

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} \quad (17)$$

kur:

$t_{1/2}$ – eliminācijas puslaiks;

k – slīpuma koeficients semilogaritmiskā līknē un eliminācijas konstante.

Aprēķinot $\ln 2$, iegūst konstanti 0,693, ko izmanto eliminācijas konstantes vai $t_{1/2}$ aprēķiniem.

Sadalījuma jeb izplatības tilpums izsakāms pēc vienādojuma:

$$V = \frac{D}{C(0)} \quad (18)$$

kur:

D – deva;

$C(0)$ – koncentrācija 0 laikā.

$C(0)$ atrod ekstrapolējot līknes lineāro eliminācijas fāzes koncentrāciju.

Kopējo laukumu zem koncentrācijas līknes (AUC) nosaka pēc koncentrācijas-laika līknes datiem, ekstrapolācijas metodes, atrodot $C(0)$ vai izmantojot trapeču laukumu summu:

$$AUC = \frac{C(0)}{k} \quad (19)$$

kur:

$C(0)$ – koncentrācija 0 laikā;

k – eliminācijas ātrums.

Asins plazmas tilpuma vienības atbrīvošanos no vielas daudzuma laika vienībā sauc par klīrensu (CL)

$$CL = kV \quad (20)$$

kur:

k – eliminācijas konstante;

V – izplatības tilpums.

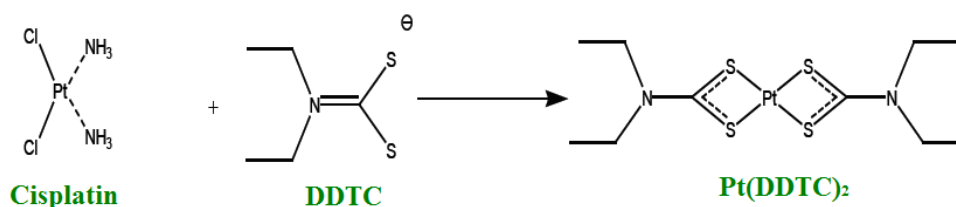
Vielas vidējais rezidences laiks (MRT) rāda laiku, cik ilgi viela pēc vienreizējas ievadīšanas nodzīvo organismā. To aprēķina pēc dažādām formulām, šeit izmantotām formulu:

$$1,44 \times t_{1/2} \quad (21)$$

2.4.2. Standartšķīdumu un analizējamo paraugu pagatavošana urīna analīzei

Sasaldētos cisplatīna urīna paraugus atsaldēja. Pagatavo 5% DDTC šķīduma 0,1N NaOH. Cisplatīna atvasinājumu pagatavo šādi – pie 500 μ l urīna pievieno 100 μ L 5 % DDTC šķīduma. Paraugu homogenizē un ievieto inkubētīs uz 15 min 45°C. Cisplatīna atvasinājumu veidošanās reakcija attēlota 2.4.2. attēlā. Pēc 15 minūtēm paraugam pievieno 1400 μ l 70 % acetonitrila. Paraugu homogenizē, ievieto centrifūgā uz 15 min pie 10000 rpm. Iegūto augšējo slāni injicē hromatogrāfijas iekārtā.

Pagatavo cisplatīna atvasinājuma standartšķīdumus šādās koncentrācijās – 0,5; 1,0; 5,0; 10,0; 25,0; 50,0 un 100,0 μ g/ml. Iegūtos koncentrāciju šķīdumus injicē iekārtā, katru 3 reizes. Cisplatīna koncentrāciju analizējamos paraugos nosaka pēc iegūtā kalibrēšanas grafika datiem.



2.4.2 attēls. Cisplatīna atvasinājuma veidošanās reakcija (Meng, M., u.c.. 2006)

Aprēķinu formulas

Neizmainītas vielas ekskretētais kopējais daudzums jeb U_{∞} :

$$\Delta U = C_1 \times V_1$$

$$U_{\infty} = (U_1) + (U_2 + U_3) + \dots \quad (22)$$

kur :

C – nosakāmās vielas koncentrācija, mg/l;

V – urīna tilpums, l;

ΔU – ekskretētās vielas daudzums mg;

U_{∞} – kopējais ekskretētais vielas daudzums mg.

Kopējais laukums zem koncentrācijas līknes jeb AUC (area under curve) katram no rādītājiem konkrētā laika intervālā, ko apzīmē kā AUC1 utt. Un AUC kopējais, ko aprēķina, summējot visus AUC. AUC mērvienība ir mg/h/l:

$$\Delta AUC (1-2) = C_1 + C_2 / 2 \times (t_2 - t_1)$$

$$AUC_{kop.} = \Sigma \{ C_1 + C_2 / 2 \times (t_2 - t_1) \} + \dots \quad (23)$$

kur:

ΔAUC – koncentrācija zem līknes pēc noteikta intervāla;

AUC kop. – koncentrācija zem līknes kopējā.

Renālais klīrenss CLR, ko nosaka ar urīna analīzi. Renālais klīrenss raksturo starpību starp vielas urīnā ekskrecijas ātrumu un vielas koncentrāciju plazmā. Mērvienība ir mL/min vai L/h (2.3.):

$$CLR = U_{\infty} / \Delta AUC \quad (24)$$

kur:

U_{∞} – kopējais ekskretētais vielas daudzums mg;

ΔAUC – koncentrācija zem līknes konkrētā laika intervālā.

Ekskretētās vielas frakcija, ko parasti izsaka procentos, fe (%):

$$fe (\%) = U_{\infty} / D \times 100\% \quad (25)$$

kur:

D – vielas deva;

U_{∞} – kopējais ekskretētais vielas daudzums mg.

2.5. Triglicerīdu noteikšana asins serumā

Triglicerīdu līmeni asins serumā noteica visiem 172 pacientiem pirms terapijas, kā arī pirmajā, otrajā un trešajā dienā pēc cisplatīna ievades. Triglicerīdu toksicitāti (hipertrigliceridēmiju) klīniski novērtēja pēc blakusparādību toksicitātes skalas (Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE), 2010) (sk. 1.7.1. tabulu).

Mūsu darbā tika izmantota triglicerīdu noteikšana asins serumā, jo holesterīna frakcijas analīzei būtu jāpiesaista papildu finansiālie līdzekļi, jo onkoloģijas stacionārā to rutinēti nenosaka.

2.6. Datu statistiskā analīze

Pacientu dati tika analizēti ar aprakstošās statistikas metodēm, veicot salīdzinošo analīzi (t-testu, hī kvadrāta (χ^2) testu, veicot korelāciju analīzi (Pīrsona korelācijas koeficients), izmantojot Microsoft Excel 2007 un datorprogrammu SPSS.

Pētījuma datu statistiskās analīzes mērķis bija ar matemātiskās statistikas metodēm izvērtēt iegūto mērījumu (attālumu, biezumu, apkārtmēru un masu) ticamību un atbilstību teorētiskajiem varbūtību sadalījumiem, kā arī pārbaudīt izvirzītās statistiskās hipotēzes. Tāpēc darbā ļoti plaši ir izmantotas vispārzināmās (populāras) aprakstošās statistikas metodes, kuras ir izklāstītas daudzās grāmatās, piemēram, grāmatās par statistikas izmantošanu bioloģijā un medicīnā (Altman, 1999) (Teibe, Bioloģiskā statistika, 2007) (Teibe & Berķis, 2001).

Mainīgos lielumus, kuri mērīti attiecību skalā un bija normāli sadalīti (pakļāvās Gausa normālsadalījuma likumam) analizēja, izmantojot parametriskās statistikas metodes. Citos gadījumos izmantoja neparametriskās statistikas metodes. Hipotēzes par datu atbilstību normālajam varbūtību sadalījumam galvenokārt pārbaudīja ar Kolmogorova-Smirnova testu. Divu izlašu vidējo aritmētisko vērtību vienādības testēšanai izmantoja t (Stjūdentā) testu. Trīs un vairāku izlašu vidējo aritmētisko vērtību vienādības testēšanai izmantoja dispersijas analīzi (ANOVA)¹. Gadījumu skaita salīdzināšanai izmantoja dažādas statistikas metodes, piemēram, hī kvadrāta testu un Fišera precīzo testu. Dažādu mainīgo savstarpējo sakarību analīzei un notikumu paredzēšanai izmantoja korelāciju un lineārās regresijas metodes.

Datu statistiskajai apstrādei vispirms izveidoja datubāzi datorprogrammā MS Excel, pēc tam datus konvertēja profesionālajā pētījumu datu statistiskās apstrādes (analīzes) programmā SPSS (Statistical Pacade for Social Sciences) for Windows 16.0 versijā. Visu hipotēžu

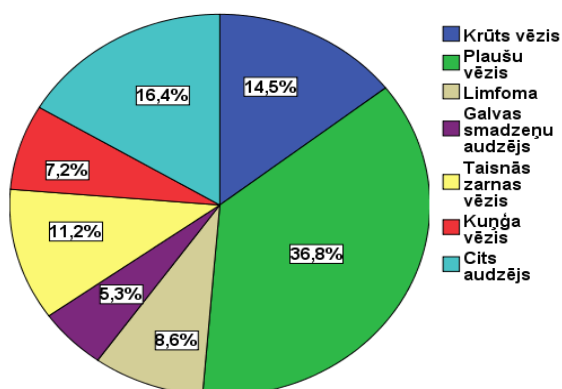
pārbaudēs izmantoja abpusējās (2-tailed) statistiskās hipotēzes, un nulles hipotēzes noraidīja gadījumos, kad to varbūtība (būtiskuma, nozīmības līmenis) bija mazāka par 5% jeb $p < 0,05$.

Datu apstrādei tika izmantota arī statistikas programma "Statistica 6.0". Gadījumos, kad dati neatbilda normālajam sadalījumam, tika veikta datu transformācija, savukārt pēc statistiskās analīzes – pretēja transformācija. Kvalitatīvu datu gadījumā tika veikta neparametriskā Spīrmana rangu korelācija. Atšķirības starp grupām, korelācijām un regresijām tika uzskatītas par būtiskām, ja $p < 0,05$

3. REZULTĀTI

Pētījumā pavisam iekļauti 210 pacienti: 172 (81,2%) onkoloģiskie slimnieki un 38 (18,8%) speciāli izveidota grupa (veseli cilvēki). Veselo cilvēku grupa tika izveidota, lai validētu ķermeņa pletizmogrāfijas un zemūdens mērīšanas metodes, kuras nevar piemērot pacientiem. Onkoloģisko slimnieku grupā bija 97 (56,39%) vīrieši un 75 (43,60%) sievietes, veselo cilvēku grupā bija 6 (6,1%) vīrieši un 32 (31,1%) sievietes. Iekļauto indivīdu vecums bija no 18,4 līdz 84 gadiem, vidējais vecums bija $52,6 \pm 18,2$ gadi. 172 onkoloģiskiem slimniekiem vidējais vecums bija $59,1 \pm 12,8$ gadi. Onkoloģisko slimnieku grupā vīriešu vecuma vidējā aritmētiskā vērtība bija $59,4 \pm 13,6$ gadi, bet sievietēm $58,8 \pm 11,8$ gadi ($t = 0,285$; $p = 0,776$). Onkoloģisko slimnieku grupu raksturojums pēc onkoloģiskās slimības diagnozes ir apkopots 3. pielikuma 4.1. tabulā.

Onkoloģisko slimnieku absolūtais un relatīvais sadalījums pēc slimības diagnozes (3.1. attēls). Apmēram $\frac{1}{2}$ no visām diagnozēm bija krūts un plaušu vēzis, bet $\frac{1}{10}$ pacientu bija taisnās zarnas vēzis.



3.1. attēls. Onkoloģisko slimnieku absolūtais un relatīvais sadalījums pēc slimības diagnozes

Onkoloģisko slimnieku absolūtais un relatīvais sadalījums pēc slimības diagnozes saistībā ar pacienta dzimumu apkopots 3. pielikuma 4.6. tabulā, kur vairāk kā $\frac{1}{2}$ (52,8%) vīriešiem tika diagnosticēts plaušu vēzis, bet sievietēm biežākā diagnoze bija krūts vēzis. Pēc Pīrsona hī kvadrāta testa vīriešu un sieviešu varbūtību sadalījumi pa slimības diagnozēm atšķīrās statistiski būtiski ($\chi^2 = 70,630$; $p < 0,001$).

3.1. Onkoloģisko pacientu antropometrisko mērījumu rezultāti

3.1.1. Ķermeņa masa

99 vīriešu vidējā ķermeņa masa bija $78,5 \pm 16,4$ kg un 103 sieviešu vidējā ķermeņa masa bija $70,1 \pm 14,6$ kg ($t = 3,839$; $p < 0,001$). Vīriešu vidējā ķermeņa pasīvā masa bija $59,9 \pm 7,9$ kg un sieviešu vidējā ķermeņa pasīvā masa bija $46,6 \pm 4,7$ kg ($t = 14,512$; $p < 0,001$). Vīriešu vidējā ķermeņa ideālā masa bija $70,9 \pm 6,3$ kg un sieviešu vidējā ķermeņa ideālā masa bija $55,9 \pm 5,9$ kg ($t = 17,434$; $p < 0,001$).

3.1.2. Pacientu augums

Pacientu augums (ķermeņa garums stāvus) bija no 148,6 līdz 192,5 cm, auguma vidējā vērtība – $169,6 \pm 8,9$ cm. Vīriešu vidējais augums bija $175,5 \pm 6,9$ cm un sieviešu vidējais augums bija $163,9 \pm 6,6$ cm. Pēc Līvena testa izlašu izkliedes statistiski būtiski neatšķīrās ($F = 1,123$; $p = 0,290$), bet pēc neatkarīgu izlašu t testa vidējās aritmētiskās vērtības atšķīrās statistiski nozīmīgi ($t = 12,203$; $p < 0,001$).

3.1.3. Ķermeņa virsmas laukums

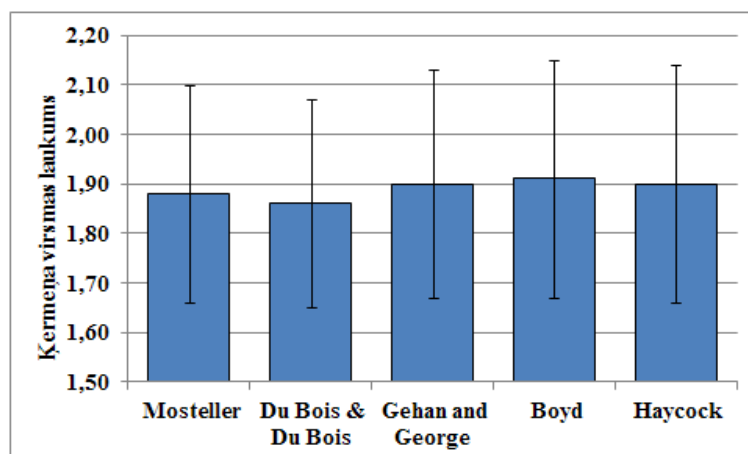
Visiem (172) onkoloģiskajiem pacientiem ķermeņa virsmas laukuma (ĶVL) aprēķināšanai izmantoja darba metodēs aprakstītās piecas populārākās formulas. Ķermeņa virsmas laukumu aprakstošā statistika ir apkopota 3.1.3.1. tabulā.

3.1.3.1. tabula

Ķermeņa virsmas laukumu aprakstošā statistika

Ķermeņa virsmas laukums, m ²	M	N	D	m
Mosteller	0,88	64	0,22	0,01760
Du Bois & Du Bois	0,86	64	0,21	0,01618
Gehan and George	0,90	64	0,23	0,01787
Boyd	0,91	64	0,24	0,01839
Haycock	0,90	64	0,24	0,01848

Ķermeņa virsmas laukumu vidējo aritmētisko vērtību un standartnoviržu grafiks dažādām laukuma aprēķināšanas metodēm redzams 3.1.3.1. attēlā. Tas parāda, ka nav būtiskas atšķirības ķermeņa virsmas laukuma aprēķinā starp formulām. Iegūtie virsmas laukuma rezultāti ir līdzīgi un ĶVL noteikšanai var izmantot jebkuru no iepriekš minētām formulām.



3.1.3.1. attēls. **Ķermeņa virsmas laukumu vidējo aritmētisko vērtību un standartnoviržu grafiks dažādām laukuma aprēķināšanas metodēm**

Ķermeņa virsmas laukumu relatīvais salīdzinājums pēc dažādām aprēķināšanas metodēm saistībā ar pacienta dzimumu parādīts 3.1.3.2. tabulā. Mostsellera formula, kā biežāk lietotā, tika izmantota salīdzināšanai ar citām aprēķinu formulām.

3.1.3.2. tabula

Ķermeņa virsmas laukumu relatīvais salīdzinājums dažādām aprēķināšanas metodēm saistībā ar pacientu dzimumu

Virsmas laukums pret Mostseller (%)	Dzimums	N	M	SD	m
Gerhan George	Vīrietis	99	100,631	0,3305	9,0332
	Sieviete	103	101,008	0,4394	0,0433
Du Bois & Du Bois	Vīrietis	99	99,533	1,3932	0,1400
	Sieviete	103	98,875	1,7374	0,1712
Boyd	Vīrietis	99	100,693	0,9121	0,0917
	Sieviete	103	101,576	1,2625	0,1244
Haycock	Vīrietis	99	100,464	0,7220	0,0726
	Sieviete	103	100,716	0,8755	0,0863

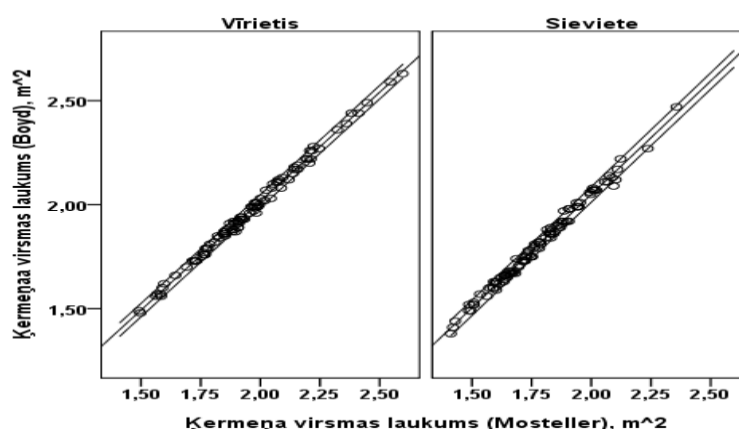
Pēc dažādām formulām aprēķinātie ķermeņa virsmas laukumu vidējās aritmētiskās vērtības vīriešiem atšķirās mazāk par 1%, salīdzinājumā ar aprēķināto laukumu pēc Mostsellera formulas. Sievietēm gan atšķirības pārsniedza 1%.

Ķermeņa virsmas laukumu savstarpējā korelācija parādīta 3.1.3.3. tabulā. Redzams, ka starp ķermeņa virsmas laukumiem, kas aprēķināti pēc dažādām formulām, pastāv pozitīva, cieša un statistiski būtiska ($p < 0,001$) korelācija. Pēc Mostsellera un Boida formulām aprēķināto ķermeņa virsmas laukumu savstarpējās sakarības punktu diagrammas saistībā ar pacientu dzimumu kā piemērs parādīts 3.1.3.2. attēlā.

3.1.3.3. tabula

Ķermeņa virsmas laukumu salīdzinājums (Pīrsona korelācijas koeficients)

Ķermeņa virsmas laukumi	r
Mosteller & Du Bois & Du Bois	0,992
Mosteller & (Gehan and George)	0,999
Mosteller & Boyd	0,996
Mosteller & Haycock	0,999



3.1.3.2. attēls. Pēc Mostsellera un Boida formulām aprēķināto ķermeņa virsmas laukumu savstarpējās sakarības punktu diagrammas, lineārās regresijas līnijas un to 95% ticamības intervālu robežas saistībā ar pacientu dzimumu

Starp dažādi aprēķinātajiem ķermeņa virsmas laukumiem pastāv lineāra saistība (determinācijas koeficients $r^2 = 0,991$). Tā kā pēc dispersiju analīzes (ANOVA) būtiskuma līmenis laukumu savstarpējai saistībai ir $p < 0,001$, tad šie laukumi nav iegūti, izmantojot lineāru kombināciju. Veicot lineāras regresijas analīzi ieguva, ka lineārie regresijas vienādojumi ir:

Vīriešiem: $Boyd = -0,078 + 1,047 \times Mosteller$ (26)

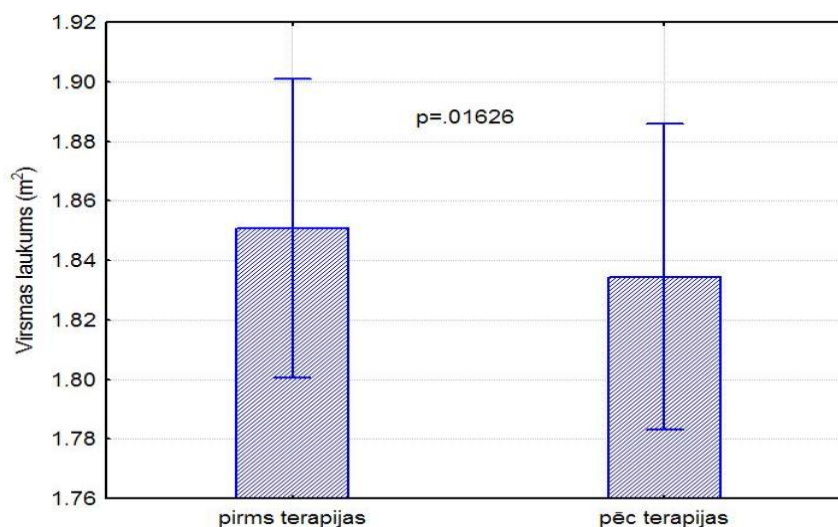
Sievietēm: $Boyd = -0,130 + 1,090 \times Mosteller$ (27)

kur:

Boyd – ķermeņa virsmas laukums (m^2);

Mosteller – ķermeņa virsmas laukums (m^2).

Atkārtotie mērījumi pēc saņemtās ķīmijterapijas rāda, ka KVL ir mainīgs lielums ķīmijterapijas ciklu laikā ($p=0,01626$) (sk. 3.1.3.3. att.).



3.1.3.3. attēls. KVL izmaiņas, veicot atkārtotus mērījumus pēc ķīmijterapijas

Iegūtie virsmas laukuma rezultāti bija līdzīgi un KVL noteikšanai var izmantot jebkuru no iepriekš minētām formulām. Jāsecina, ka KVL neuzrāda būtiskas atšķirības strap dzimumiem un būtu nosakāms pirms katra ķīmijterapijas cikla.

3.1.4. Ķermeņa masas indekss

Vīriešu vidējais ķermeņa masas indekss bija $25,41 \pm 4,73 \text{ kg/m}^2$, bet sieviešu vidējais ķermeņa masas indekss bija $26,20 \pm 5,90 \text{ kg/m}^2$. Pēc Līvena testa izlašu izkliedes statistiski būtiski neatšķīrās ($F = 3,075$; $p = 0,081$) un arī pēc neatkarīgu izlašu t testa vidējās aritmētiskās vērtības statistiski nozīmīgi neatšķīrās ($t = 1,043$; $p = 0,298$).

Onkoloģisko pacientu absolūtais un relatīvais sadalījums grupās pēc ķermeņa masas indeksa saistībā ar pacienta dzimumu parādīts 3.1.4.1. tabulā. Pēc Pīrsona hī kvadrāta testa, onkoloģisko pacientu absolūtais un relatīvais sadalījums grupās pēc ķermeņa masas indeksa

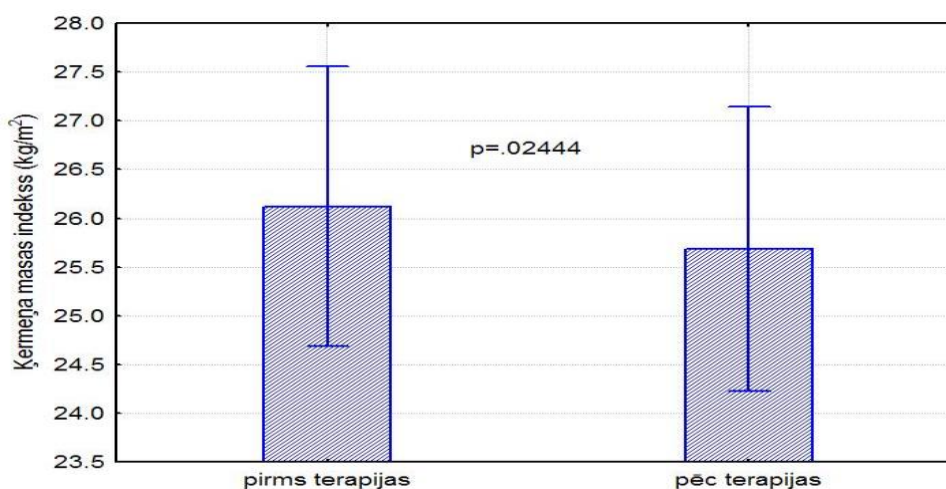
saistībā ar pacienta dzimumu atšķīrās statistiski būtiski ($\chi^2 = 11,510$; $df = 4$; $p = 0,021$). Redzams, ka apmēram 1/2 vīriešu un 1/3 sieviešu bija ideāla ķermeņa masa.

3.1.4.1. tabula

Onkoloģisko pacientu absolūtais un relatīvais sadalījums grupās pēc ķermeņa masas indeksa saistībā ar pacientu dzimumu

Ķermeņa masas indeksa grupa	Dzimums				Kopā	
	Vīrietis		Sieviete			
	Skaitis	%	Skaitis	%	Skaitis	%
Pazemināta ķermeņa masa	16	16,50	7	9,33	23	13,37
Normāla ķermeņa masa	45	46,39	28	37,33	73	42,44
Lieka ķermeņa masa	23	23,71	28	37,33	51	29,65
Aptaukošanās	13	13,40	12	16,01	25	14,54
Kopā	97	100,00	75	100,00	172	100,00

Visiem (172) onkoloģiskajiem pacientiem tika piemērota ķīmijterapija. Salīdzinot ĶMI pirms un pēc ķīmijterapijas, jāsecina, ka terapijas laikā pacientiem mainās ĶMI, t.i., mazinās vidēji par 10% ($p=0,02444$) (sk. 3.1.4.1. att.).



3.1.4.1. attēls. **Ķermeņa masas indeksa izmaiņas ķīmijterapijas rezultātā**

3.1.5. Ķermeņa tauku procents (%) organisma audos

Onkoloģisko slimnieku vidējais ķermeņa tauku procents (%) vīriešiem bija $27,3 \pm 7,2\%$, bet sievietēm $31,1 \pm 9,7\%$. Pēc neatkarīgu izlašu t testa abu izlašu vidējās aritmētiskās vērtības atšķīrās statistiski nozīmīgi ($t = 8,105$ un $p < 0,001$).

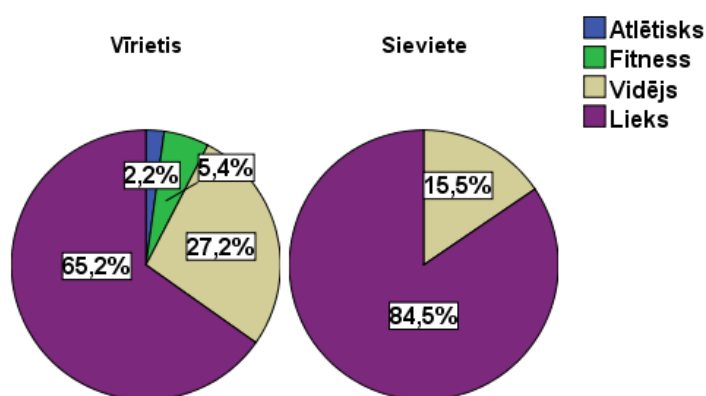
Pacientu sadalījums grupās (Carey, 1998) pēc ķermeņa tauku (%) parādīts 3.1.5.1. tabulā. Apmēram ¾ pacientu tika novērota aptaukošanās.

3.1.5.1. tabula

Pacientu sadalījums grupās pēc ķermeņa tauku (%)

Tauku satura grupa	Skaits	Procenti	Derīgie procenti	Uzkrātie procenti
Atlētisks	2	1,2	1,2	1,2
Fitness	5	3,0	3,1	4,3
Vidējs	36	22,0	22,1	26,4
Liekie tauki	120	73,2	73,6	100,0
Kopā	163	99,4	100,0	
Nav datu	1	0,6		
Pavisam	164	100,0		

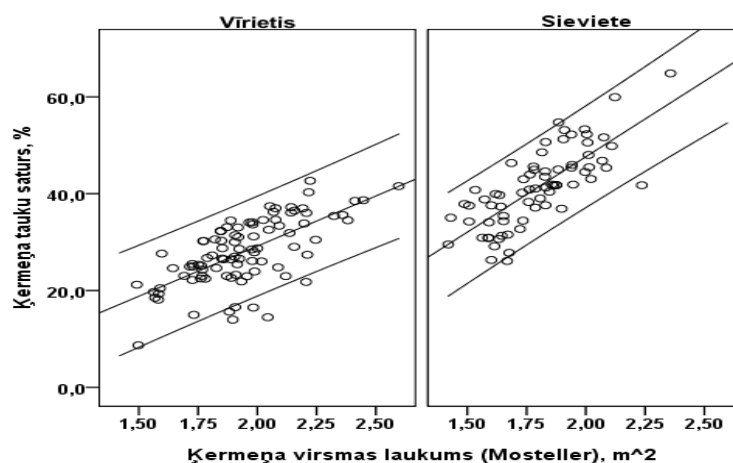
Pacientu sadalījums grupās (Carey, 1998) pēc ķermeņa tauku satura (%) saistībā ar pacienta dzimumu parādīts 3.1.5.1. att. Jāsecina, ka vairumā gadījumos, abu dzimumu pacientiem, pēc aprēķinātā tauku % tika novērots palielināts taukaudu daudzums organismā. Vīriešiem tauku procents organismā bija 25% un vairāk, bet sievietēm 32% un vairāk no kopējās ķermeņa masas, kas liecina par aptaukošanos.



3.1.5.1. attēls. Pacientu sadalījums grupās pēc ķermeņa tauku procenta (%) saistībā ar pacienta dzimumu

Tika meklēta korelācija starp ķermeņa virsmas laukumu un ķermeņa tauku %. Pēc Mostsellera formulas aprēķinātā ķermeņa virsmas laukuma un ķermeņa tauku % intervālu

robežas saistībā ar pacientu dzimumu ir apkopotas 3.1.5.2. attēlā. Veicot korelācijas analīzi, ieguva, ka ķermeņa tauku % vīriešiem cieši korelēja ar ķermeņa virsmas laukumu, kas aprēķināts pēc Mostellera formulas ($r = 0,663$; $p < 0,001$). Arī tauku % sievietēm cieši korelēja ar ķermeņa virsmas laukumu, kas aprēķināts pēc Mostellera formulas ($r = 0,760$; $p < 0,001$).



3.1.5.2. attēls. Pēc Mostellera formulas aprēķinātā ķermeņa virsmas laukuma un ķermeņa tauku % savstarpējās sakarības punktu diagrammas, lineārās regresijas līnijas un to 95% ticamības intervālu robežas saistībā ar pacientu dzimumu

Jāsecina, ka tika atrasta zināma korelācija starp korelācija starp ķermeņa virsmas laukumu un ķermeņa tauku %.

3.1.6. Ķermeņa taukaudu krokas biezums un taukaudu masa

Visi septiņi taukaudu kroku mērījumi raksturoja ķermeņa taukaudu masu. Pēc faktoru (Component Matrix^a) analīzes rezultātiem pietiek ar trīs pirmajiem mērījumiem ķermeņa taukaudu masas novērtēšanai, šiem rādītājiem bija vislielākais īpatsvars (sk. 3.1.6.1. tabulu).

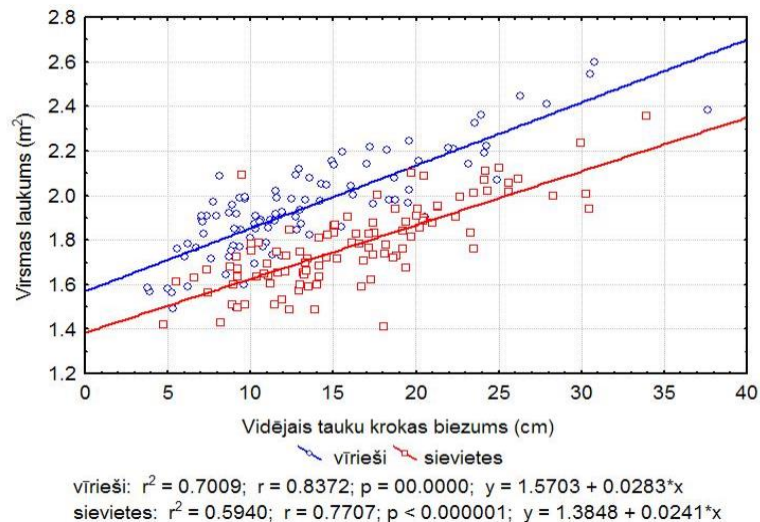
Taukaudu krokas biezuma mērījumi

Mērījumi^a	
	Faktori
	1
Taukaudu kroku biezums suprailiaca	0,870
Taukaudu kroku biezums zem lāpstiņas	0,870
Taukaudu kroku biezums virs biceps brachii	0,865
Taukaudu kroku biezums uz ribu loka malas	0,842
Taukaudu kroku biezums augšstilba priekšpusē	0,785
Taukaudu kroku biezums uz apakšdelma	0,754
Taukaudu kroku biezums virs triceps brachii	0,414
Ekstrakcijas metode: principiālā faktoru analīze a - 1 faktors izslēgts	

Taukaudu masa (kg) tika aprēķināta pēc antropometriskām formulām. Pēc veiktajiem aprēķiniem, nozīmīgs varētu būt vienas taukaudu krokas mērījums ķermeņa taukaudu masas noteikšanā, kas būtu nozīmīgs praktisks ieguvums. Šajā gadījumā visoptimālāk būtu noteikt taukaudu krokas biezumu zem lāpstiņas.

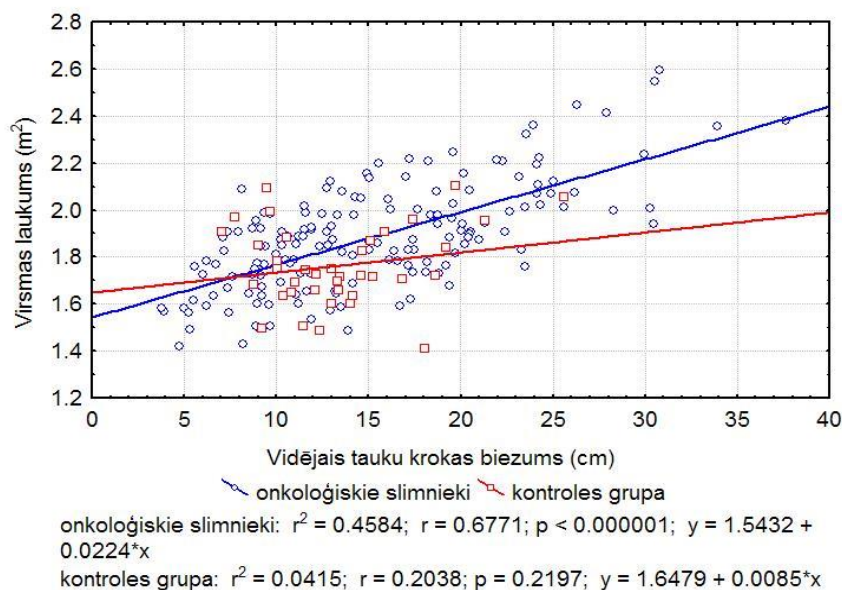
Ķermeņa taukaudu krokas biezums tika salīdzināts ar virsmas laukumu, lai izvērtētu tā nozīmi (attēls 3.1.6.1.). Pie vienādas taukaudu masas, kas ir izteikta kā vidējais taukaudu krokas biezums, vīriešiem virsmas laukums bija lielāks nekā sievietēm. Jādomā, ka vīriešiem ir labāk attīstīta muskuļaudu masa.

Bet taukaudu krokas biezums korelē ar KVL ($p=00,000$). Jāsecina, ka taukaudu krokas biezums pārsvarā raksturo ķermeņa virspusējo taukaudu slāni. Šī korelācija apstiprina, ka taukaudu krokas biezuma mērījums ir līdzvērtīgs KVL un nesniedz priekšstatu par ķermeņa satvaru (attēls 3.1.6.1.).



3.1.6.1. attēls. Vidējā taukaudu krokas biezuma korelācija ar ĶVL saistībā ar pacientu dzimumu

Kā redzams 3.1.6.2. attēlā, pacientu grupā taukaudu krokas biezums korelēja ar ĶVL ($p < 0,000001$), savukārt speciāli izveidotajā grupā šī korelācija netika novērota ($p = 0.2197$), jo tie bija indivīdi, kam nebija liekā svara problēmu.



3.1.6.2. attēls. Vidējā taukaudu krokas biezuma korelācija ar ĶVL pacientu grupai un speciāli izveidotajai grupai

3.2. Ķermeņa tilpuma un blīvuma noteikšana

Mērījumus ķermeņa tilpuma un blīvuma noteikšanai veica speciāli izveidotai 38 veselo cilvēku grupai, lai validētu pletizmogrāfijas un zemūdens mērīšanas metodes. Ar pletizmogrāfijas metodi tika iegūts kalibrācijas koeficients pēc kura noteica ķermeņa blīvumu.

3.2.1. Kalibrācijas koeficients

Kalibrācijas faktors (koeficients) korelēja ar tilpumu ($r^2=0,9848$). Tika iegūts vienādojums (sk. 3.2.1.1. att.) ķermeņa tilpuma aprēķināšanai:

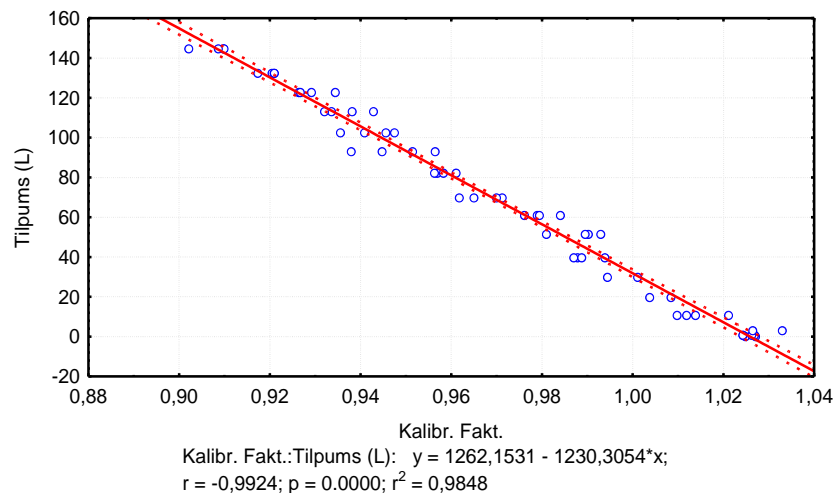
$$Y=1262,1531 - 1230,3054*x \quad (28)$$

kur:

y – ķermeņa tilpums;

x – kalibrācijas faktors;

r^2 – determinācijas koeficients.

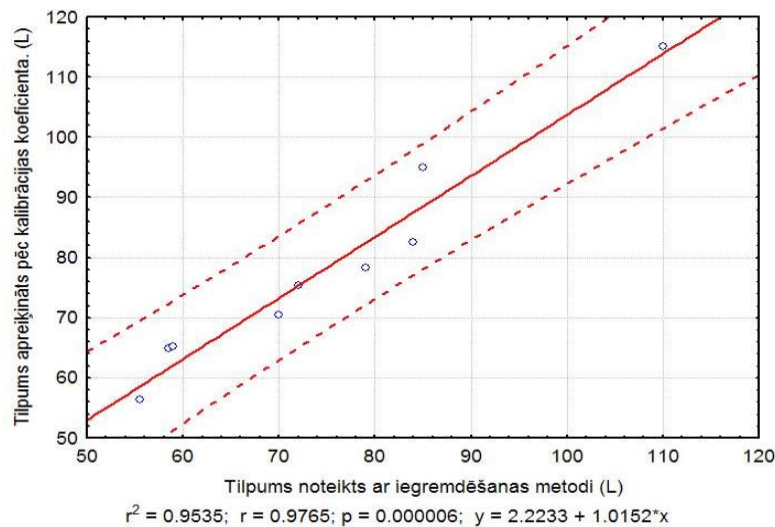


3.2.1.1. attēls. Kalibrācijas faktiskā tilpuma vienādojuma iegūšana no kalibrācijas faktora korelācijas ar tilpumu

Veicot atkārtotus mērījumus, kalibrācijas faktoram bija tendence svārstīties. Vislielākās svārstības bija vērojamas pirmajā mērījumā salīdzinājumā ar atkārtoti noteiktiem kalibrācijas faktoriem (sk. 3. pielikuma 4.2.1.2. att.). Kalibrācijas faktoram bija vērojama saistība ar temperatūru (sk. 3. pielikuma 4.2.1.3. att.). Konstanta temperatūra deva precīzāku rezultātu.

3.2.2. Ķermeņa tilpuma un blīvuma noteikšana, izmantojot kalibrācijas koeficientu

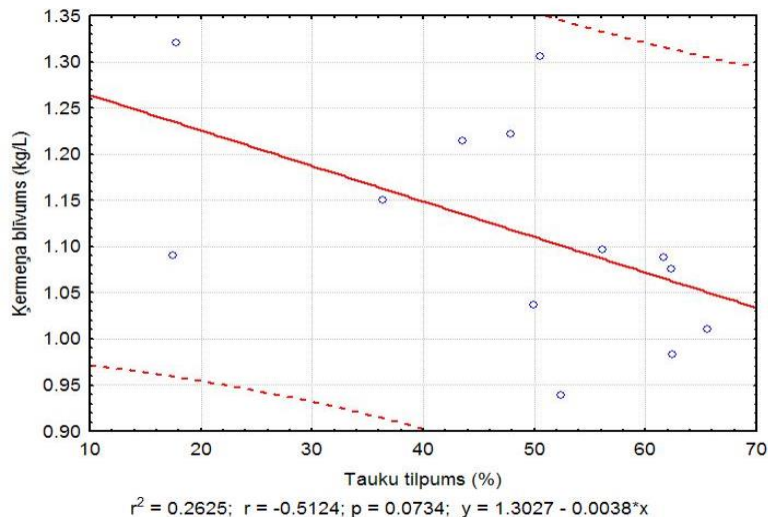
Zemūdens tilpuma mērīšanas metode ir pielīdzināma “zelta” standartam ķermeņa tilpuma noteikšanā. 38 veselo cilvēku grupai tika veikta ķermeņa tilpuma noteikšana ar zemūdens mērīšanas metodi un visa ķermeņa pletizmogrāfiju. Ņemot vērā pletizmogrāfa kalibrācijas koeficientu, tika aprēķināts ķermeņa tilpums, izmantojot aparāta testēšanas laikā iegūto matemātisko vienādojumu (sk. 3.2.2.1. att.). Abu metožu iegūtie mērījumu dati tika savstarpēji salīdzināti. Zemūdens tilpuma mērīšanas metode un visa ķermeņa pletizmogrāfijas metode savstarpēji cieši korelēja ($p=0,00001$; $r^2=0,95$) (sk. 3.2.2.1. att.).



3.2.2.1. attēls. Zemūdens tilpuma metodes un ķermeņa pletizmogrāfijas korelācija

Jāsecina, ka visa ķermeņa pletizmogrāfija būtu izmantojama ķermeņa tilpuma un blīvuma noteikšanai. Ķermeņa blīvuma parametrs varētu tikt izmantots precīzākai ķīmijterapijas devas aprēķināšanai.

Papildus tika salīdzināts ķermeņa taukaudu blīvums, kas tika aprēķināts ar datortomogrāfijas metodi un ķermeņa blīvums, kas iegūts pletizmogrāfijas metodi. Korelācija starp taukaudu blīvumu un ķermeņa blīvumu bija tuva, bet neiekļāvās statistiski ticamā diapazonā ($p=0,07$; $r^2=0,26$) (sk. 3.2.2.2. att.).

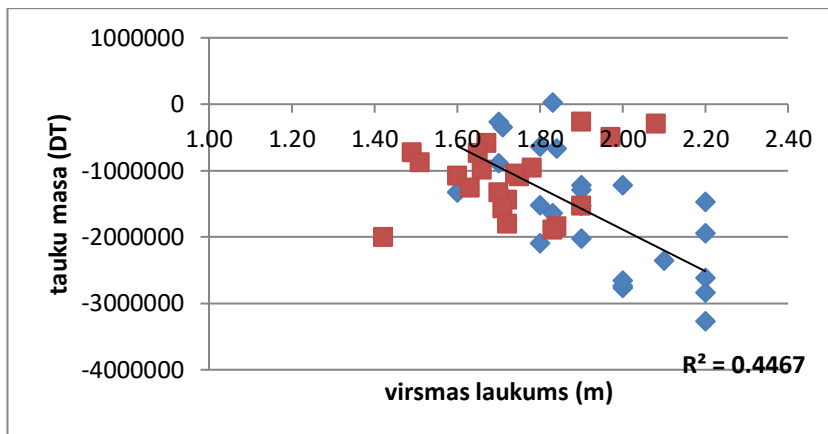


3.2.2.2. attēls. **Ķermeņa taukaudu blīvuma saistība ar ķermeņa blīvumu**

Jāsecina, ka datortomogrāfijas metode dod precīzāku informāciju par ķermeņa satvaru kā visa ķermeņa **pletizmogrāfija**.

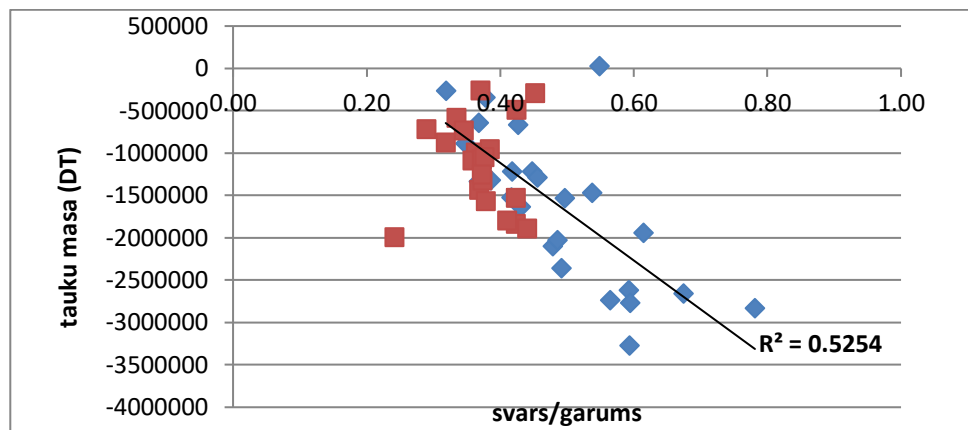
3.2.3. Ķermeņa datortomogrāfijas mērījumu rezultāti

Iegūtie mērījumu rezultāti tika analizēti, sadarbojoties ar Rīgas Tehniskās universitātes Biomedicīniskās inženierzinātnes un nanotehnoloģiju institūtu (BINI). Mērījumi tika veikti tiem 20 pacientiem, kuru asins un urīna paraugi tika analizēti ar hromatogrāfijas metodi, un 38 veselo indivīdu grupai, lai validētu mērījumu metodi. Kā redzams 4.2.3.1. attēlā, ķermeņa virsmas laukums nekorelēja ar taukaudu masu ($R^2=0,4467$), kas noteikta ar datortomogrāfijas metodi, īpaši onkoloģisko pacientu grupā ar lieko svaru. Veikto mērījumu rezultāti parāda, ka ķermeņa virsmas laukums neattaino ķermeņa satvaru. Jāsecina, ka ķermeņa satvara analīzei būtu izmantojama datortomogrāfijas metode.



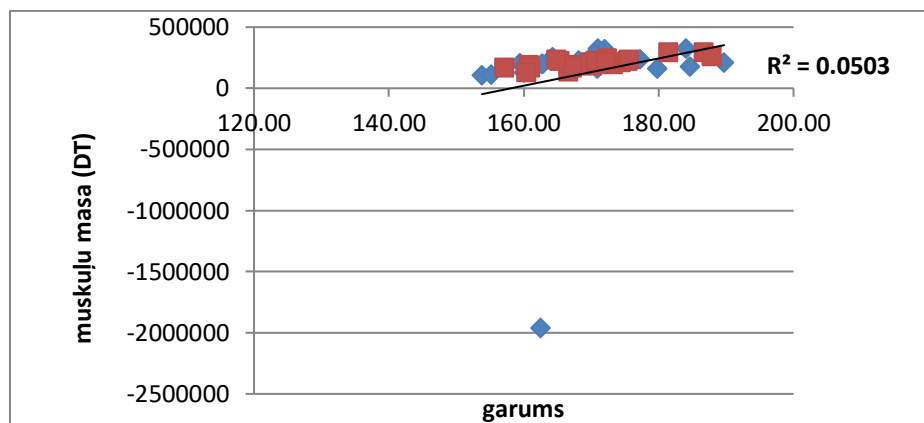
3.2.3.1. attēls. **Taukaudu masas un virsmas laukuma saistība** ◆ onkoloģiskiem pacientiem un ■ speciāli izveidotai grupai

Pēc datortomogrāfijas iegūto mērījumu aprēķiniem, taukaudu masa korelēja ar ķermeņa svaru un garumu ($R^2=0,525$) (sk. 3.2.3.2. att.). Atsevišķi tika novērota korelācija taukaudu masai ar ķermeņa svaru. Iespējams, ķermeņa svars būtu precīzāks parametrs ķīmijpreperātu devas noteikšanā kā ķermeņa virsmas laukums. Ķermeņa svara parametru izmanto bērnu onkoloģijā ķīmijpreperātu devas aprēķināšanai.



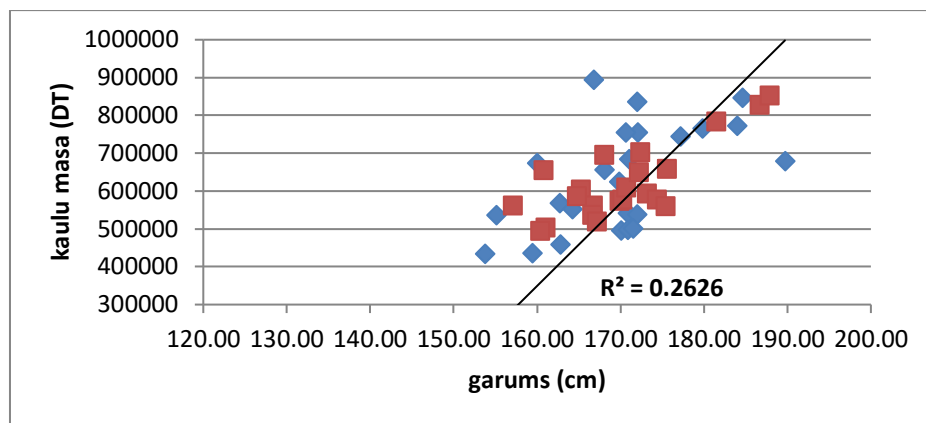
3.2.3.2. attēls. **Taukaudu masas un svara/garuma saistība** ◆ onkoloģiskiem pacientiem un ■ speciāli izveidotai grupai

Abās grupās arī novēroja korelāciju starp datortomogrāfiski noteiktu muskuļaudu masu un ķermeņa garumu ($R^2=0,0503$) (sk. 3.2.3.3. att.).



3.2.3.3. attēls. **Muskuļaudu masas un garuma saistība** ◆ onkoloģiskiem pacientiem un ■ speciāli izveidotai grupai

Korelācija bija vērojama arī starp datortomogrāfijas mērījumu kaulaudu masu un ķermeņa garumu ($R^2=0,262$) (sk. 3.2.3.4. att.).



3.2.3.4. attēls. **Kaulaudu masas un garuma saistība** ◆ onkoloģiskiem pacientiem un ■ speciāli izveidotai grupai

Abiem iepriekš minētiem attēliem (sk. 3.2.3.3. un 3.2.3.4. att.) jāsecina, ka ar ķermeņa datortomogrāfijas metodi var analizēt ķermeņa satvaru. Salīdzinoši, antropometriskie mērījumi nesniedz pilnvērtīgu informāciju par ķermeņa satvaru.

Pēc Pīrsona (Pearson), taukaudu blīvums, kas noteikts ar DT metodi, bija saistīts ar taukaudu masu, kas noteikta antropometriski ($r=0,7$; $p<0,01$) (sk.3. pielikums 4.2.3.1. tabula). Blīvums būtu precīzāks parametrs taukaudu novērtēšanai. Taukaudu masa korelēja ar ĶMI ($p<0,01$). Ķermeņa masas indekss sniedz nozīmīgāku informāciju par taukaudu klātbūtni organismā nekā ķermeņa virsmas laukums. Jādomā, ka ĶMI būtu precīzāks parametrs ķīmijmedikamenta devas noteikšanai kā esošais ķermeņa virsmas laukums.

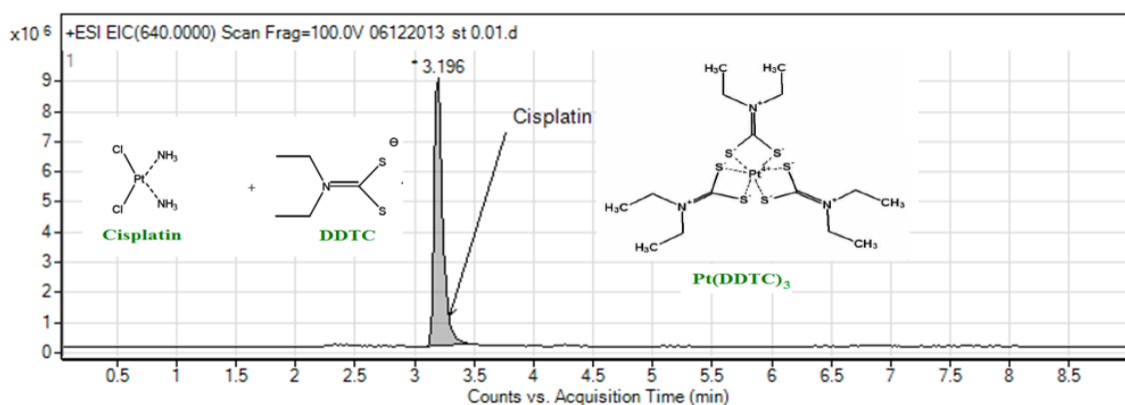
Jāsecina, ka datortomogrāfijas metode attaino ķermeņa satvaru. Šāda tipa, ķermeņa satvara pētījumi līdz šim nav veikti. Pēc veiktiem aprēķiniem, ņemot vērā datortomogrāfijas datus, varētu izstrādāt specifisku ķermeņa koeficientu, kas raksturotu ķermeņa satvaru. Šāds koeficients būtu izmantojams precīzai medikamenta devas noteikšanai. Vēl precīzāks parametrs ķermeņa satvara un audu analīzei būtu ķermeņa blīvums (pēc Haunsfilda vienībām), kas dažādiem audiem ir atšķirīgs. Šiem izvirzītajiem pieņēmumiem būtu nepieciešama atsevišķa metodoloģijas izstrāde.

3.3. Cisplatīna klīrensa novērtēšana ar augsti efektīvo šķidrums hromatogrāfiju (AEŠH)

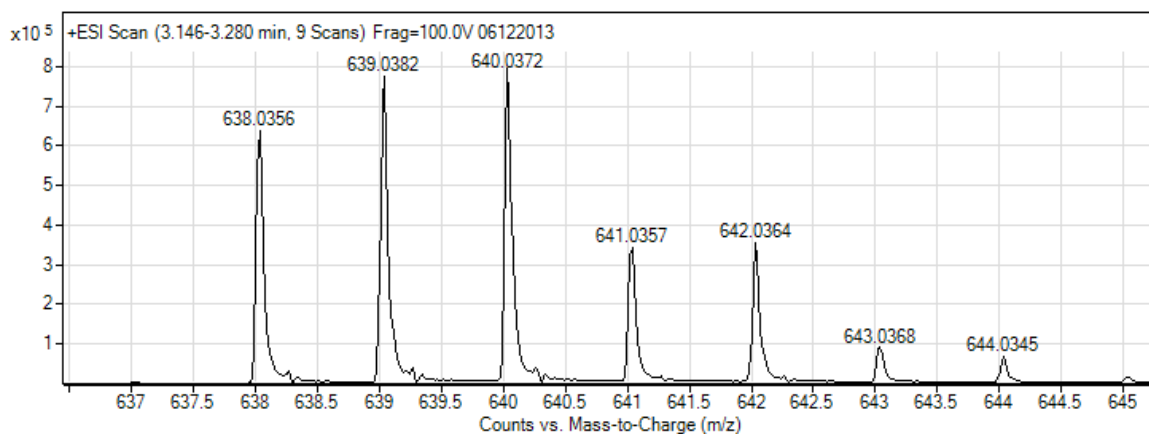
Veicot pētījumus cisplatīna metabolītu daudzuma noteikšanas metodes izstrādē, tika izmantotas divas detektēšanas metodes. Pēc iegūto datu analīzes, jāsecina, ka AEŠH-MS metode cisplatīna kvantitatīvai noteikšanai ir efektīvāka un jutīgāka salīdzinājumā ar AEŠH-UV metodi. Tāpēc turpmākajos pētījumos tika nolemts izmantot tikai šo metodi.

3.3.1. Cisplatīna farmakokinētiskie mērījumi pacientu asins serumā

Tīra cisplatīna infūzija MS analizē parādīja, ka savienojums tīrā veidā neveido nevienu tipisku MS jonu. Parauga analizē tiek iegūti divu veidu MS spektri, kuru signāli m/z 492 un m/z 640 atbilst $[\text{Pt}(\text{DDTC})_2]^+$ un $[\text{Pt}(\text{DDTC})_3]^+$ joniem. Šie literatūrā dotie novērojumi tika izmantoti metodes izstrādei mūsu darbā. Veicot hromatogrāfisko analīzi standartšķīdumiem pēc 2.4.2. apakšnodaļā aplūkotās metodes, novēro joslu (sk. 3.3.1. att.). Tās masas spektrs atbilst m/z 640 (sk. 3.3.2. att.), kas norāda uz $[\text{Pt}(\text{DDTC})_3]^+$ jona veidošanos.



3.3.1. attēls. Cisplatīna atvasinājuma standartšķīduma hromatogramma, izmantojot AEŠH-MS. Kustīgā fāze A – 0,1% skudrskābes ūdens šķīdums/ B – 0,1% skudrskābes acetonitrila šķīdums gradienta režīmā, Extend-C18 2,1× 50 mm, 1,8 μm, m/z 640

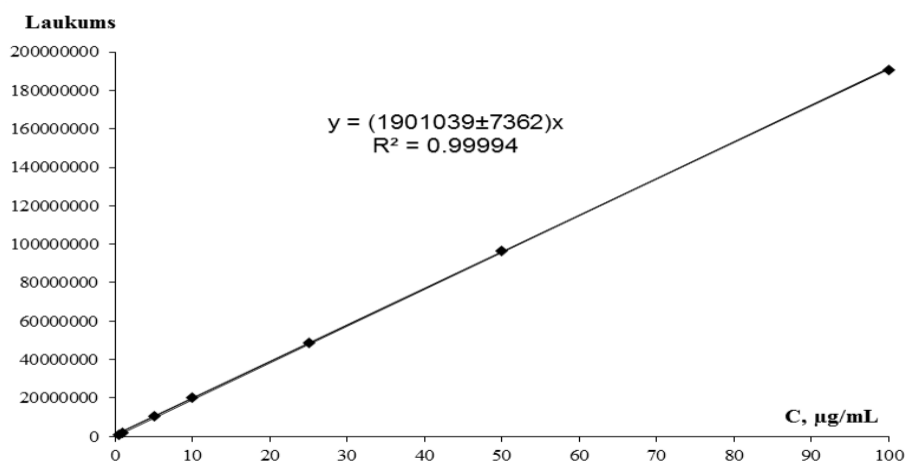


3.3.2. attēls. Cisplatīna atvasinājuma standartšķīduma masas spektrs palielinājumā, uzņemts ar Agilent 6230 TOF LC/MS

3.3.2. attēlā parādīts cisplatīna atvasinājuma standartšķīduma palielināts masas spektrs, kas ir ļoti tuvs pētījuma spektram (Yaroshenko, Grigoriev, Sidorova, & Kartsova, 2013).

Blakus intensīvākajam signālam ar m/z 640,0372 redzami arī citi signāli, kuri atbilst Pt izotopu jonu veidotiem signāliem.

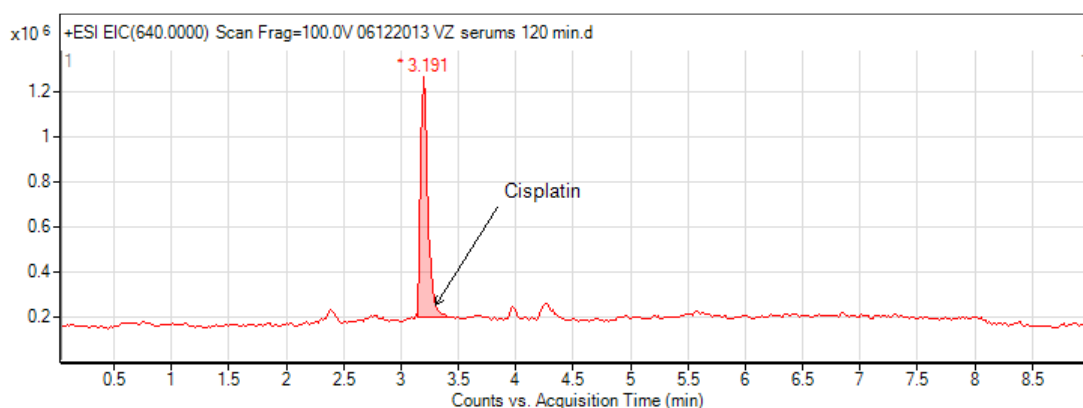
No pagatavotajiem cisplatīna atvasinājuma standartšķīdumiem tika konstruēts 3.3.3. attēlā redzamais kalibrēšanas grafiks.



3.3.3. attēls. Cisplatīna atvasinājuma standartšķīdumu kalibrēšanas grafiks

Pēc izveidotā cisplatīna atvasinājuma standartšķīdumu kalibrēšanas grafika tika noteiktas cisplatīna koncentrācijas $\mu\text{g/ml}$, ņemot vērā standartlīknes katra pacienta asins seruma paraugā. Lai varētu izrēķināt cisplatīna farmakokinētiskos datus, koncentrācijas bija jāpārrēķina uz mg/l (sk. 3. pielikuma 4.4.1. tabulu).

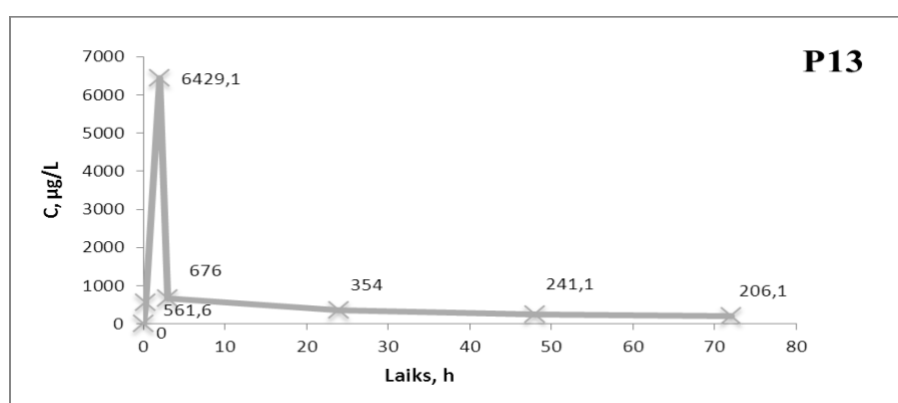
Uzņemot analizējamo paraugu hromatogrammas (sk. 3.3.4. att.), analīzes gaitā tika secināts, ka izvēlēto metodi var izmantot cisplatīna kvantitatīvai noteikšanai cilvēka asins serumā, kas līdz šim netika atklāts un pielietots praktiski. Iegūtās joslas ir simetriskas un nepārklājās ar citiem matricās esošajiem savienojumiem.



3.3.4. attēls. Cisplatīna parauga hromatogramma pacienta P03 asins serumā

Visās paraugu iegūtajās hromatogrammās cisplatīna atvasinājuma veidotās joslas bija simetriskas un savienojuma kvantitatīvo noteikšanu varēja veikt visos paraugos. Noteiktais cisplatīna daudzums asins serumā sākotnēji palielinājās, tad pēc apmēram otrās stundas samazinājās. Katram pacientam cisplatīna eliminācija bija dažāda. To var ietekmēt pacienta liekais svars un aptaukošanās, blakusslimības, kas saistītas ar nieru mazspējas klīniku un citi faktori.

Farmakokinētiskie mērījumi tika veikti 20 plaušu vēža slimniekiem. Šajā klīniskajā pētījumā pielietoja preparātu Cisplatin, ko infuzēja vienu stundu, un infūzijas modeli pētīja līdz 72 stundām (sk. attēls 3.3.1.1.).



3.3.1.1. attēls. **Cisplatīna koncentrācijas ($\mu\text{g/ml}$) izmaiņas asins serumā dažādos laika intervālos pacientam P13 (šādas līknes tika konstruētas visiem divdesmit plaušu vēža pacientiem)**

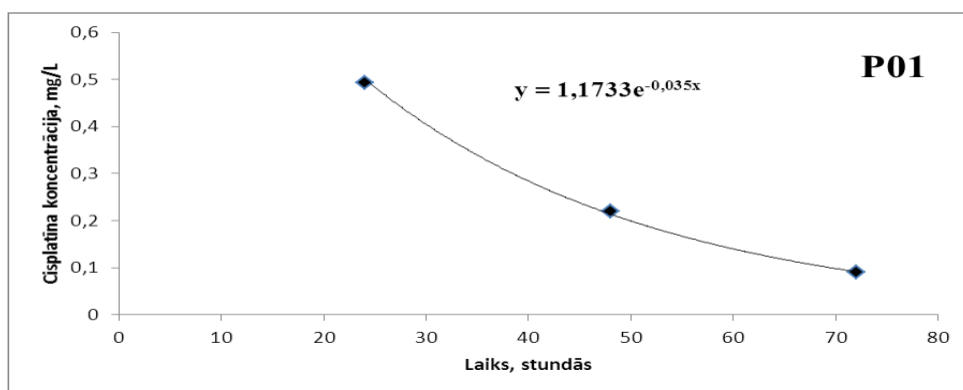
Pirmais, ko noteicām klīniskajā pētījumā, bija cisplatīna koncentrācijas (sk. 3. pielikuma 4.4.1. tabulu) izmaiņas asins serumā dažādos laika intervālos (sk. 3.3.1.1. att.), kur būtiskākais bija uzzināt maksimālo cisplatīna koncentrāciju noteiktā laika periodā (C_{max}). Veiktajā pētījumā maksimālā cisplatīna koncentrācija tika sasniegta K3 laikā (sk. 3. pielikuma 4.4.1. tabulu), kas notika divas stundas pēc cisplatīna injekcijas.

Vienā no pētījumiem, kur tika nozīmēta deva 250 mg, maksimālā koncentrācija tika sasniegta vienas stundas laikā – ar $C_{\text{max}} = 2774 \mu\text{g/ml}$ (Yaroshenko, Grigoriev, Sidorova, & Kartsova, 2013). Mūsu pētījumā cisplatīnu mērīja pēc standarta līknes koncentrācijas $\mu\text{g/ml}$. Aptuveni pie vidējās devas 135 mg, vidējā maksimālā koncentrācija starp divdesmit pacientiem bija $2487,03 \mu\text{g/ml}$, kas ir ļoti tuva minētās literatūras (Yaroshenko, Grigoriev, Sidorova, & Kartsova, 2013) datiem. C_{max} visiem pacientiem svārstījās sākot no $795,7 \mu\text{g/mL}$ līdz pat $6429,1 \mu\text{g/ml}$ (sk. 3. pielikuma 4.4.1. tabulu), to varētu skaidrot ar dažādām ievadītajām devām, ko veica katram pacientam individuāli. Gados vecākiem pacientiem bieži

ir pavājināts nieru funkcionālais stāvoklis, tāpēc, lai izvairītos no nopietnām blaknēm, viņiem nevar piemērot 100% cisplatīna devu.

Ar cisplatīnu saistītie farmakokinētiskie pētījumi atspoguļo, ka cisplatīna farmakokinētika neseko tikai pirmās pakāpes kinētikai. Daudzos pētījumos ir veikti aprēķini par cisplatīnu kā bifāzisku modeli (Verschraagen, van der Born, Zwiers, & van der Vijgh, 2002), un vienā no pētījumiem par trifāzisku modeli (Go & Adjei, 1999). Pēc koncentrācijas – laika līknes mūsu pētījumā novērojām bifāzisku (divas fāzes) (sk. 3.4.1.2. att.) cisplatīna modeli.

Tā kā lielā apjomā intravenozi ievadīts cisplatīns mijiedarbojas ar asins proteīniem un ir pierādīts, ka tikai 20 % neskarts cisplatīns brīvi paliek asinīs 24 stundu laikā pēc ievadīšanas, katrai fāzei tika atsevišķi aprēķināti eliminācijas puslaiki (sk. 3.3.1. tabulu). Pirmā fāze ir sadalījuma fāze, kurā tika novērota strauja cisplatīna koncentrācijas samazināšanās, vidēji $t_{1/2}$ ir no 8,06 h līdz 38,50 h.



3.3.1.2. attēls. **Cisplatīna koncentrācijas asins serumā izmaiņas laika gaitā pēc 24 h Cisplatīna infūzijas (P01)**

Otrā fāze atainoja elimināciju, no kuras tika aprēķināts eliminācijas puslaiks (sk. 3. pielikuma 4.4.1. tabulu). Pēc formulas novērtējot koncentrācijas līknes turpinājumu, līdz tā krusto y asi, noteica sākotnējo koncentrāciju nulles laikā ($C(0)$), ko izmantoja sadalījuma jeb izplatības tilpuma aprēķiniem.

$C(0)$ aprēķināja pēc formulas:

$$C = C(0) \times e^{-kt} \quad (29)$$

Noteiktais $C(0)$ bija 1,17 mg/l (sk. 4.3.1.2. att.).

Mūsu pētījumā pacientiem eliminācijas puslaikos tika novērotas nelielas atšķirības. Vienai no grupām (P13; P14; P15 un P16), tika novērots gandrīz uz pusi lielāks eliminācijas laiks nekā pārējiem pacientiem. To varētu skaidrot ar pacientu lieko svaru (aptaukošanos), jo tieši šai 20 pacientu grupai vidējais svars bija $97,21 \pm 4,7$ kg. Dati par eliminācijas puslaiku

pārējiem pacientiem īpaši neatšķirās, tos aprēķināja kā vidējos rādītājus un attiecināja uz visu pacientu tālāk sekojošajiem farmakokinētisko parametru aprēķiniem (sk. 3.3.1. tabulu).

No vienādojumiem, kas tika aprēķināti un iegūti, izmantojot Exel datorprogrammu, tika aprēķinātas individuālās eliminācijas konstantes, kas parādītas kā e pakāpe vienādojumā (sk. 3.3.1. tabulu). Tās tiek uzrādītas ar negatīvu (-) zīmi, jo tas ir eliminācijas process un k_{el} (eliminācijas konstante) norāda, cik procentuāli (%) cisplatīns stundas laikā eliminējas

3.3.1. tabula

Cisplatīna farmakokinētiskie dati. Aprēķinātās individuālās eliminācijas konstantes, kas parādītas kā e pakāpe vienādojumā, tiek uzrādītas ar negatīvu (-) zīmi, jo tas ir eliminācijas process un k_{el} (eliminācijas konstante) norāda, cik procentuāli (%) cisplatīns stundas laikā eliminējas

Pacienti	Vienādojums	C(0), mg/l	V, l	1. fāzes t1/2, h	AUC, mg-h/l	CL, l/h	Eliminācijas puslaiks t1/2, h
P01	$y = 1,17e^{-0,035x}$	1,17	106,84	16,90	33,43	3,74	19,80
P02	$y = 1,40e^{-0,025x}$	1,40	89,29	22,35	56,00	2,23	27,72
P03	$y = 0,73e^{-0,026x}$	0,73	171,23	11,95	28,08	4,45	26,65
P04	$y = 0,85e^{-0,024x}$	0,85	147,06	18,24	35,42	3,53	28,88
P05	$y = 0,91e^{-0,036x}$	0,91	164,84	12,60	25,28	5,93	19,25
P06	$y = 0,74e^{-0,022x}$	0,74	202,70	16,12	33,64	4,46	31,50
P07	$y = 1,58e^{-0,038x}$	1,58	94,94	18,24	41,58	3,61	20,38
P08	$y = 0,76e^{-0,023x}$	0,76	197,37	15,40	33,04	4,54	30,13
P09	$y = 1,72e^{-0,021x}$	1,72	75,58	15,07	81,90	1,59	33,00
P10	$y = 2,22e^{-0,028x}$	2,22	58,56	16,90	79,29	1,64	24,75
P11	$y = 1,92e^{-0,023x}$	1,92	67,71	27,72	83,48	1,56	30,13
P12	$y = 2,24e^{-0,027x}$	2,24	58,04	23,90	82,96	1,57	25,67
P13	$y = 0,45e^{-0,011x}$	0,45	288,89	8,06	40,91	3,18	63,00
P14	$y = 0,69e^{-0,014x}$	0,69	188,41	9,76	49,29	2,64	49,50
P15	$y = 0,62e^{-0,015x}$	0,62	209,68	9,36	41,33	3,15	46,20
P16	$y = 0,74e^{-0,019x}$	0,74	175,68	9,76	38,95	3,34	36,47
P17	$y = 0,98e^{-0,018x}$	0,98	132,65	38,50	54,44	2,39	38,50
P18	$y = 1,07e^{-0,022x}$	1,07	121,50	31,50	48,64	2,67	43,31
P19	$y = 0,97e^{-0,019x}$	0,97	134,02	36,47	51,05	2,55	46,20
P20	$y = 1,17e^{-0,022x}$	1,17	111,11	31,50	53,18	2,44	38,50

Eliminācijas ātruma konstanti k_{el} izteica no izveidotā vienādojuma un tālāk izmantoja, lai aprēķinātu kopējo laukumu zem koncentrācijas līknes (AUC) un klīrensu CL (asins plazmas tilpuma vienības atbrīvošanas no vielas daudzuma laika vienībā). Rezultāti ir attēloti 3. pielikuma 4.4.1.1. tabulā. Mūsu darba ietvaros AUC rezultāti svārstījās, sākot no 25,28 mg-h/l līdz pat 83,48 mg-h/l (sk. 3.3.1. tabulu). Vidējais AUC rezultāts visiem onkoloģijas

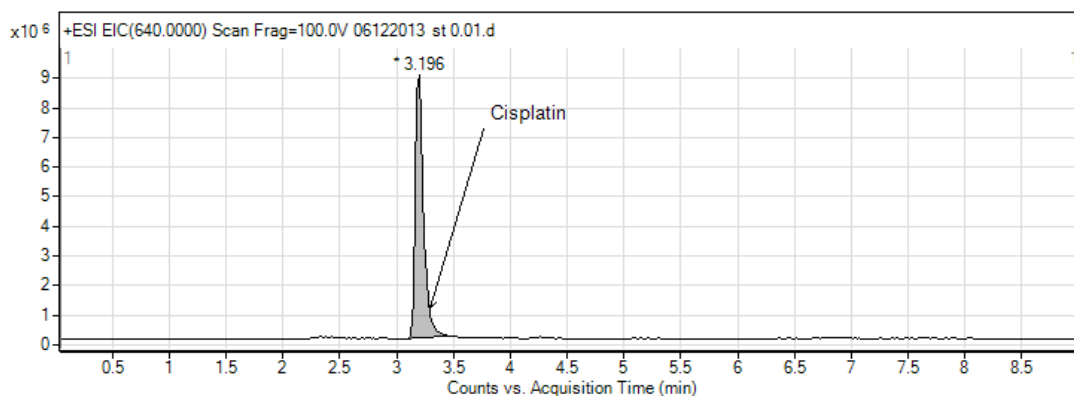
pacienti, kas saņēma cisplatīnu devā no 125 mg līdz 150 mg, bija 49,59 mg-h/l. Veiktie klīrensa aprēķini tika apkopoti 3.3.1. tabulā. Rezultāti parādīja, ka klīrenss (CL) ārstēšanas laikā svārstījās no 1,56 l/h līdz 4,54 l/h. Mūsu darbā iegūtie farmakokinētiskie dati ir patiesi un tos var izmantot tālākai pētniecībai.

Vielas sadalījuma (vielas izplatības tilpuma organismā -V) rezultāti apkopoti 3.3.1. tabulā. Mūsu darbā analizētajiem 20 pacientiem vielas sadalījuma tilpums organismā svārstījās no 58,04 litriem līdz pat 288,89 litriem. Vidējais rādītājs vielas izplatības tilpumam visiem 20 onkoloģiskajiem pacientiem, kuri tika analizēti, bija 139,81 l. No rezultātiem var secināt, ka pētījumā iegūtie dati par vielas sadalījuma tilpumu ir līdzīgi citos pētījumos iegūtajiem datiem. Tas apstiprina šo datu patiesumu.

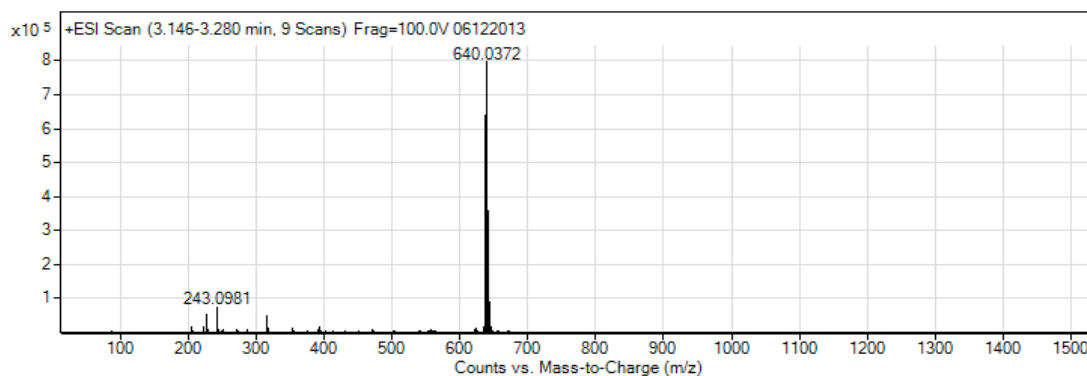
Viens no farmakokinētikas parametriem ir vielas vidējais rezidences laiks organismā (MRT – mean residence time). $MRT = 1/k_{el}$, bet, tā kā $k_{el} = 0,693/t_{1/2}$, tad formula ir $MRT = 1.44 \times t_{1/2}$ (viens dalīts ar 0,693 ir 1,44). Eliminācijas fāzē vidējais $t_{1/2}$ ir 33,98 stundas, tad MRT vidēji bija 48,93 stundas.

3.3.2. Cisplatīna noteikšana urīnā ar AEŠH-MS

Tīra cisplatīna infūzija MS parādīja, ka savienojums tīrā veidā nerada nevienu tipisku MS jonu. Izvērtējot literatūru, masspektrometriskai cisplatīna atvasinājumu noteikšanai parauga analīzē, tiek iegūts divu veidu MS spektrs, kuru signāls m/z 640 atbilst $[Pt(DDTC)3]^+$ joniem. Veicot hromatogrāfisko analīzi standartšķīdumiem pēc 2.3.2. apakšnodaļā aplūkotās metodes, novēroja joslu (sk. 4.3.2.1. att.), kuras masas spektrs atbilst m/z 640 (sk. 3.3.2.2. att.), kas norādīja uz $[Pt(DDTC)3]^+$ jona veidošanos.

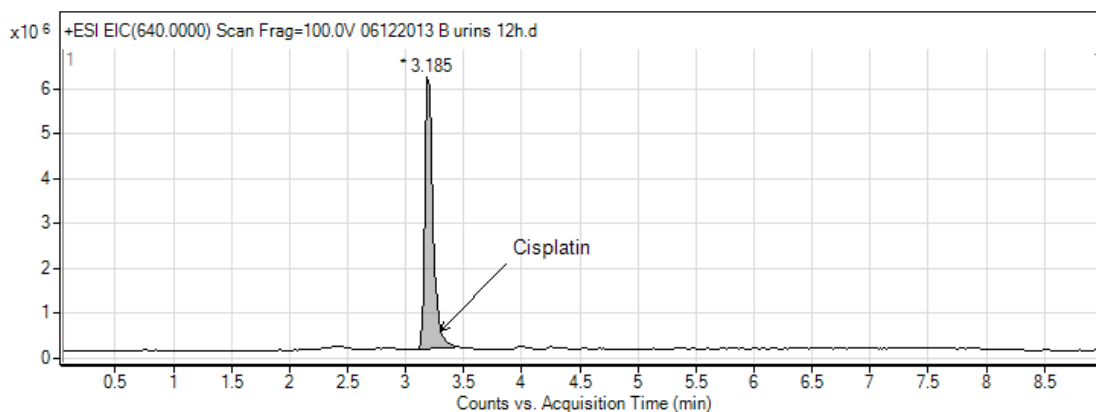


3.3.2.1. attēls. Cisplatīna atvasinājuma standartšķīduma hromatogramma, izmantojot AEŠH-MS. Kustīgā fāze A – 0,1% skudrskābes ūdens šķīdums/ B – 0,1% skudrskābes acetonitrila šķīdums grādienta režīmā, Extend-C18 2,1× 50 mm, 1,8 μm, m/z 640



3.3.2.2. attēls. **Cisplatīna atvasinājuma standartšķīduma pilna masas skenējuma spektrs, uzņemts ar Agilent 6230 TOF LC/MS**

No pagatavotajiem cisplatīna atvasinājuma standartšķīdumiem tika konstruēts kalibrēšanas grafiks, kur $y = (1901039 \pm 7362) \cdot x$ ($R^2 = 0.99994$). Izmantojot iegūto kalibrēšanas grafiku, tika aprēķināts cisplatīna daudzums urīnā visiem 20 onkoloģiskajiem pacientiem. Pēc iegūtajām koncentrācijām urīnā, kas tika noteikti 20 pacientiem, tika iegūtas koncentrāciju līknes (sk. 3.3.3.3. att.).



4.3.3.3. attēls. **Cisplatīna parauga hromatogramma pacienta P01 urīnā pēc 12h**

Cisplatīna farmakokinētiskie dati urīnā apkopoti 2. pielikuma 2.4.2.3. tabulā. Tika noteikti tādi farmakokinētiskie rādītāji kā renālais klīrenss, ekskretētās vielas frakcija % un kreatīna klīrenss. Novēroja, ka pacientiem pirmajā dienā AUC ir augstāks nekā pēdējā dienā. Tiem pacientiem, kuri saņēma 130 mg un lielāku cisplatīna devu, AUC pēdējās divās pētījumu dienās mazinājās lēnāk. Nav pētījumu datu, kas to izskaidrotu. Iespējams, tas ir saistīts ar vēl neizzinātiem bioķīmiskiem procesiem, ar cisplatīna saistīšanos pie molekulām, kuras aiztur cisplatīnu un neļauj to izvadīt pakāpeniski, kā arī ar cisplatīna metabolismu, kurš vēl joprojām līdz galam nav izziņāts. Pie cisplatīna devas 130 mg un vairāk, novēroja, ka

mainās arī ekskretētās vielas frakcija (%), tā palielinās. Pēc literatūras datiem, cisplatīns ar urīnu izdalās ļoti ilgi pēc terapijas pabeigšanas, piemēram, pacientiem, kuri ilgu laiku saņēma ķīmijterapiju un tika novēroti vairāk kā 10 gadus, pēc 24 h ar urīnu izdalījās $1,26 \pm 0,50$ 41 μg platīna (Y. Kawai et al., 2005). Būtu lietderīgi noteikt arī šajā pētījumā iesaistītiem pacientiem cisplatīna izdalīšanos ar urīnu pēc ilgāka laika perioda, paralēli nosakot nieru funkciju rādītājus. Tas ļautu novērtēt nieru stāvokli, kuru varētu ietekmēt ilgā cisplatīna izvadīšanās no organisma arī pēc terapijas pabeigšanas. Svarīgi būtu noskaidrot nieru darbības atjaunošanos pēc saņemtās cisplatīna terapijas.

3.4. Triglicerīdu līmeņa izmaiņas asins serumā cisplatīna terapijas laikā

Triglicerīdu līmeņa izmaiņas, saistībā ar antropometrisko rādītāju individuālām īpatnībām, tika novērotas 118 pacientiem no apsekotajiem 172 onkoloģiskajiem slimniekiem, kas saņēma cisplatīna terapiju.

Triglicerīdu toksicitāte tika novērtēta pēc blakusparādību toksicitātes skalas (Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE), 2010). Terapijas laikā, pārsvarā, tika novērota 1. pakāpes hipertrigliceridēmija (grade 1), 21% gadījumu triglicerīdu svārstības bija normas robežās ($p < 0,05$). Vairumā gadījumu pacienti bija saņēmuši 1 vai 2 ķīmijterapijas kursus ar cisplatīnu, bet, pēc klīnisko pētījumu datiem (D. Strumberg u.c., 2002), triglicerīdu pieaugums tika novērots pacientiem, kas bija saņēmuši ilgstošu cisplatīna terapiju, īpaši pacientiem ar aptaukošanos. Tālākos klīniskos pētījumos būtu jāmeklē korelācija starp triglicerīdu izmaiņām asins serumā un cisplatīna kumulatīvo devu, īpaši pacientiem ar lieko ķermeņa masu. Šos pacientus būtu mērķtiecīgi novērot vairāku gadu periodā, nosakot triglicerīdu līmeni asinīs, lai prognozētu iespējamās vēlīnas blaknes, ko var radīt cisplatīna terapija (Chovanec, u.c., 2017).

Triglicerīdu izmaiņas asins serumā tika analizētas saistībā ar cisplatīna devu un ķermeņa satvaru. Rezultāti, salīdzinot sieviešu un vīriešu paraugus pēc grupu aprakstošās statistikas tika apkopoti 3.4.1. tabulā.

Grupu aprakstošā statistika un triglicerīdu līmenis (vidējie lielumi M) pēc dzimumiem un statistiskā nozīmība pēc t testa

	Vīrieši (n = 84)	Sievietes (n = 34)	
Parametrs	M (SD)	M (SD)	t-tests
Vecums (gadi)	62,51 (11,16)	62,68 (10,23)	-0,07
Taukaudu masa (kg)	10,85 (4,77)	14,27 (5,04)	-3,43**
Muskuļaudu masa (kg)	28,27 (5,52)	25,23 (6,20)	2,61*
Kaulaudu masa (kg)	13,53 (1,67)	10,40 (1,41)	9,59***
Cisplatīna deva (mg)	130,30 (21,08)	122,21 (14,83)	2,04*
Sākotnējais triglicerīdu līmenis (mmol/l)	1,22 (0,39)	1,19 (0,32)	0,28
Triglicerīdu līmeņa izmaiņas (%)	0,58 (0,44)	0,52 (0,39)	0,66

*** p <0,001. ** p <0,01. * p <0,05.

Svarīgi ir ņemt vērā, ka Līvena dispersiju vienlīdzības analīze neuzrādīja nozīmīgas atšķirības starp dzimumiem. Stjudenta t tests neuzrādīja nozīmīgas atšķirības sākotnējā triglicerīdu līmenī (noteica pirms cisplatīna terapijas) un triglicerīdu līmeņa izmaiņās, kā arī vecuma grupās. Ķermeņa taukaudu masa bija lielāka sievietēm, bet ķermeņa muskuļaudu masa un kaulaudu masa bija lielāka vīriešiem. Tika novērotas nozīmīgas atšķirības (p <0,001) cisplatīna nozīmētā devā vīriešiem salīdzinājumā ar sievietēm.

Pīrsona korelācija (3. pielikuma 4.4.2.2. tabula) norādīja uz pozitīvu korelāciju starp triglicerīdu līmeņa izmaiņām atkarībā no cisplatīna devas, starp sākotnējo triglicerīdu līmeni un ķermeņa tauku, muskuļu un kaulu masu (p <0,001). Bet netika novērota statistiski nozīmīga korelācija starp izmaiņām triglicerīdu līmenī, vecumā vai dzimumā.

Lai izvērtētu toksiskā efekta paredzamību, tika veikta standarta daudzfaktoru lineārās regresijas analīze starp triglicerīdu līmeņa izmaiņām kā neatkarīgo mainīgo un cisplatīna devu (p <0,001), sākotnējo triglicerīdu līmeni, ķermeņa taukaudu masu, muskuļaudu masu un kaulaudu masu kā atkarīgiem mainīgiem (sk. 3.4.2. tabulu). Tika novērota korelācija starp cisplatīna devu un taukaudu masu (p <0,01). Ignorējot apstākli, ka izrūka nozīmīga korelācija, arī dzimums tika iekļauts analīzē kā atkarīgs mainīgais, lai varētu izvērtēt dzimuma ietekmi uz analīzes modeli.

3.4.2. tabula

Standarta daudzfaktoru lineārās regresijas analīze starp triglicerīdu līmeņa izmaiņām, cisplatīna devu, sākotnējo triglicerīdu līmeni, ķermeņa tauku masu, muskuļu masu un kaulu masu un dzimumu (n=118)

Predictors	B	SEB	β
Cisplatīna deva	0,01	0,00	0,43***
Sākotnējie triglicerīdi	-0,18	0,10	-0,16
Taukaudu masa	0,03	0,01	0,31**
Muskuļaudu masa	0,02	0,01	0,20
Kaulaudu masa	0,03	0,03	0,14
Dzimums	0,03	0,11	0,03

Modelis: $F(6, 112) = 15,94$, $p < 0,001$; $R^2 = 0,47$, korigētais $R^2 = 0,44$.

*** $p < 0,001$. ** $p < 0,01$.

Lielāka cisplatīna deva uzrādīja nozīmīgu saistību ar triglicerīdu līmeņa pieaugumu. Arī lielāka ķermeņa tauku masa uzrādīja saistību ar triglicerīdu līmeņa pieaugumu. Ķermeņa muskuļu masa, kaulu masa, sākotnējie triglicerīdi un dzimums nozīmīgi neietekmēja analīzes modeli. Pēc klīniskām analīzēm, triglicerīdu līmenis asins serumā mainījās 24 h pēc saņemtās cisplatīna terapijas. Visaugstākais triglicerīdu līmenis tika sasniegts 48–72 h pēc terapijas.

Novērojām, ka triglicerīdiem ir saistība ar taukaudu kroku biezumu. Visciešākā korelācija bija ar taukaudu krokas biezumu zem lāpstiņas ($p < 0,001$; $r = 0,56$) (sk. 3. pielikuma 4.4.2.4. tabulu). Tika atrasta cieša korelācija starp ķermeņa masas indeksu un triglicerīdu izmaiņām ķīmijterapijas laikā ($p = 0,001$; $r = 0,67$). Rezultāti norāda, ka lielāks KMI dod lielākas triglicerīdu līmeņa svārstības asins serumā.

Triglicerīdu līmenim asins serumā bija vērojama arī saistība ar virsmas laukumu (sk. 3. pielikuma 4.4.2.5. tabulu).

Pie lielākas cisplatīna devas vai lielākas devu starpības bija vērojamas lielākas triglicerīdu izmaiņas (sk. 3. pielikuma 4.4.2.2. att.), kas pēc blakusparādību toksicitātes skalas atbilst 1. pakāpei. Triglicerīdu līmeņa pieaugums asins serumā korelēja ar cilvēka svaru, īpaši ar taukaudu masu. Pie lielākas ķermeņa masas izmaiņas pieauga (sk. 3. pielikuma 4.4.2.3. att.). Analizējot dzimuma ietekmi devas noteikšanā, sievietēm lielāka nozīme bija taukaudu masai $p < 0,05$ (sk. 3. pielikuma 4.4.2.6. tabulu), kaut gan pētījumā sievietes nesastādīja tik lielu statistisko grupu. Vīriešiem, devas noteikšanā, būtiska korelācija bija starp taukaudu masu ($p < 0,001$), muskuļaudu masu ($p < 0,05$) un devu starpību ($p < 0,01$) (sk. 3. pielikuma 4.4.2.7. tabulu). Devu starpība, kas veidojas, ja 1. un 2. cikla ievadāmās devas mg atšķiras, ja

triglicerīdu pieauguma vai citu blakņu dēļ, tās ir jāreducē. Kopumā vērtējot, dzimumam nav tik lielas nozīmes saistībā ar cisplatīna devas piemērošanu, būtiska ir taukaidu masa. Mūsu iegūtie dati ir primāri, jo līdz šim šāda veida pētījumi nav veikti.

Taukaidu masas lielums veicina triglicerīdu pieaugumu asins serumā. Jāsecina, ka lielāka ķermeņa taukaidu masa var dot lielāku triglicerīdu pieaugumu asins serumā ($p < 0,001$). Triglicerīdu sākotnējā līmeņa un devu starpības atkarība no taukaidu, muskuļu un kaulu masas tika pētīta ar daudzfaktoru lineārās regresijas palīdzību, rezultāti ir apkopoti 3. pielikuma 4.4.2.8. tabulā.

Atsevišķi tika analizēti 20 onkoloģisko pacientu farmakokinētiskie dati, to saistība ar $\text{KMI} < 29 \text{ kg/m}^2$ vai $\text{KMI} \geq 29 \text{ kg/m}^2$, saņemto cisplatīna devu un triglicerīdu līmeni asinīs (sk. 3.4.3. tabulu).

3.4.3. tabula

Triglicerīdu, farmakokinētikas un antropometrisko datu analīze pacientiem, kas saņēma cisplatīna terapiju

		KMI kg/m²	Cispl. deva 75 mg/m²	Trig.1	Trig.2	Elimin. puslaiks , 1/2, h	CL, l/h	C mg/l	fe (%)
KMI kg/m²	Pearson Correlation	1	-0,008	0,060	0,284	0,255	0,227	0,507*	0,502*
	Sig. (2-tailed)		0,973	0,802	0,225	0,278	0,337	0,023	0,024
	N	20	20	20	20	20	20	20	20
Cisplatīna deva 75mg/m²	Pearson Correlation	-0,008	1	0,105	0,016	-0,275	0,589**	0,381	0,389
	Sig. (2-tailed)	0,973		0,659	0,947	0,240	0,006	0,098	0,090
	N	20	20	20	20	20	20	20	20
Trig.1	Pearson Correlation	0,060	0,105	1	0,798**	0,731**	0,073	0,077	0,446*
	Sig. (2-tailed)	0,802	0,659		0,000	0,000	0,759	0,746	0,049
	N	20	20	20	20	20	20	20	20
Trig.2	Pearson Correlation	0,284	0,016	0,798**	1	0,772**	0,093	0,166	0,472*
	Sig. (2-tailed)	0,225	0,947	0,000		0,000	0,698	0,483	0,036
	N	20	20	20	20	20	20	20	20

Eliminācijas puslaiks t ½ h	Pearson Correlation	0,255	-0,275	0,731**	0,772**	1	-0,239	-0,059	0,215
	Sig. (2- tailed)	0,278	0,240	0,000	0,000		0,311	0,804	0,362
	N	20	20	20	20	20	20	20	20
CL, l/h	Pearson Correlation	0,227	0,589**	0,073	0,093	-0,239	1	0,777**	0,685**
	Sig. (2- tailed)	0,337	0,006	0,759	0,698	0,311		0,000	0,001
	N	20	20	20	20	20	20	20	20
C mg/l	Pearson Correlation	0,507*	0,381	0,077	0,166	-0,059	0,777**	1	0,823**
	Sig. (2- tailed)	0,023	0,098	0,746	0,483	0,804	0,000		0,000
	N	20	20	20	20	20	20	20	20
fe (%)	Pearson Correlation	0,502*	0,389	0,446*	0,472*	0,215	0,685**	0,823**	1
	Sig. (2- tailed)	0,024	0,090	0,049	0,036	0,362	0,001	0,000	
	N	20	20	20	20	20	20	20	20

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

3.4.3. tabulas parametru skaidrojums, kur:

Trig. – triglicerīdi asins serumā;

Trig.1 - triglicerīdu līmenis asins serumā pirms cisplatīna terapijas;

Trig.2 - triglicerīdu līmenis asins serumā pēc cisplatīna terapijas;

C – cisplatīna koncentrācija urīnā, mg/L;

fe (%) - ekskretētās vielas frakcija urīnā, ko parasti izsaka procentos,

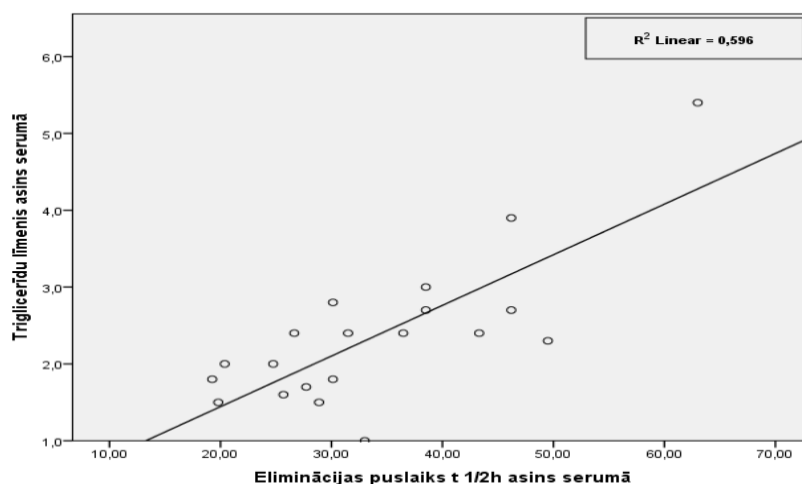
Eliminācijas puslaiks t ½, h – laiks, kādā zāļu līdzekļa koncentrācija asinīs (plazmā, serumā) samazinās uz pusi.

CL, l/h - asins plazmas tilpuma vienības atbrīvošanās no vielas daudzuma laika vienībā

Cispl. - cisplatīns

Pēc Pīrsona korelācijas novērojuma, ka triglicerīdu līmenis asinīs ietekmē cisplatīna eliminācijas puslaiku t ½, h (p<0,01). Jāsecina, ka pie augstāka triglicerīdu līmeņa asinīs, cisplatīns no asins seruma eliminējas lēnāk. Analizējot triglicerīdu saistību ar eliminācijas

puslaiku, ir redzams, ka, pieaugot triglicerīdu līmenim asins serumā, pagarinās cisplatīna eliminācijas puslaiks ($R^2_{\text{Linear}}=0,596$) (sk. 3.4.2.1. att.).



3.4.2.1. attēls. Triglicerīdu līmeņa saistība ar eliminācijas puslaiku t 1/2h

Cisplatīna koncentrācija urīnā ir augstāka un ilgstošāk noteik tā izvadīšana no organisma pie palielināta triglicerīdu līmeņa (sk. 3.4.3. tabula). Šeit tika novērota cieša korelācija ar ekskrētētās vielas frakciju urīnā (fe (%)), cisplatīna koncentrāciju urīnā (C mg/l) un asins plazmas tilpuma vienības atbrīvošanos no vielas daudzuma laika vienībā (CL, l/h) ($p<0.01$). Cisplatīna klīrens (CL, l/h), kas tika noteikts ar hromatogrāfijas metodi, ir smazināts indivīdiem ar palielinātu taukaudu masu ($p<0.01$).

ĶMI tika novērota izteikta korelācija ar fe (%) un cisplatīna koncentrāciju urīnā ($p<0.05$), kas liecina, ka liekā ķermeņa masa ietekmē cisplatīna izvadi no organisma. Jāsecina, ka pacientiem ar aptaukošanos cisplatīns no asins seruma un urīna izdalās lēnāk, kas varētu uzturēt ilgstošāku paaugstinātu triglicerīdu līmeni asinīs. Triglicerīdu līmeņa pieaugums asins serumā, var būt kā toksicitātes preliminārs marķieris kardiovaskulāro komplikāciju diagnostikā, pacientiem ar lieko ķermeņa svaru, kas saņem cisplatīna terapiju.

Līdz šim šāda tipa pētījumi nav veikti, dotā brīdī literatūrā nav datu salīdzināšanai. Iegūtie dati ir statistiski ticami un saistoši tālākiem klīniskiem pētījumiem vēlīnās cisplatīna toksicitātes prognozēšanai.

4. DISKUSIJA

Cisplatīns joprojām ir viens no būtiskākajiem bāzes medikamentiem vēža ārstēšanā. Platīna savienojumu spēju nogalināt šūnas atklāja Bernets Rozenbergs u.c. 20. gadsmita 60. gadu vidū. Pielāgojot šīs pamatzināšanas klīniskām vajadzībām, 20. gadsmita 70. gados tika radīts cisplatīns, 20. gadsmita 80. gados – karboplatīns, 21. gadsimta sākumā – oksaliplatīns, un pavisam nesen – satraplatīns. Cisplatīna darbības mehānisms un tā radītās toksiskās izpausmes organismā joprojām nav līdz galam apzinātas. Cisplatīna un arī citu ķīmijpreperātu deva tiek rēķināta ņemot vērā ķermeņa virsmas laukumu.

Vēsturiski ķermeņa virsmas laukums tiek aprēķināts kopš 1916. gada, kad tika radīta pirmā aprēķina formula. Citi aprēķinu vienādojumi ir pirmās formulas atvasinājumi. Cilvēka ķermenis nav konstants, tam ir tendence mainīties dažādu faktoru ietekmē gadsimtu gaitā.

Klīniskajā praksē būtiski ir precīzi noteikt ķīmijpreperāta devu, jo pārāk liela medikamenta deva var izraisīt nopietnas blaknes vai pat būt letāla, bet pārāk maza deva samazina terapijas efektivitāti un dzīvildzi. Precīzas devas noteikšanas iespēja mūsdienās joprojām ir diskutabls jautājums. Aprakstītajos pētījumos pacientiem ar aptaukošanos netika nozīmēta pēc formulām aprēķinātā deva, baidoties no blaknēm, kas ne vienmēr ir pamatotas. Tas apliecina, ka ir nepieciešamas jaunas un precīzākas ķīmijterapijas aprēķinu metodes.

Šajā pētījumā tika analizēts ķīmijterapijas praksē lietotais parametrs - ķermeņa virsmas laukums (ĶVL). Tika apzināta šī parametra noteikšanas metode, tās trūkumi. Pēc dažādām formulām aprēķinātās ķermeņa virsmas laukumu vidējās aritmētiskās vērtības būtiski neatšķīrās, rezultāti bija līdzīgi. Veicot atkārtotus ĶVL mērījumus, tika konstatēts, ka ĶVL ir mainīgs lielums ķīmijterapijas ciklu laikā ($p=0,016$). Tas apstiprina pieņēmumu, ka ĶVL un līdz ar to arī deva jānosaka pacientam pirms katra ķīmijterapijas cikla.

Darbā tika izvirzīts jēdziens ķermeņa satvars, kas detalizētāk attaino cilvēka taukaudu, muskuļaudu un kaulaudu attiecību organismā. Lai analizētu esošo ķīmijterapijas aprēķina parametru precizitāti, tika pielietotas dažādas cilvēka ķermeņa satvara noteikšanas metodes.

Kā viena no senākām metodēm tika izmantota antropometrija. Antropometrija ietver metodoloģiski izstrādātu mērījumu sistēmu, kas nosaka atsevišķas ķermeņa daļas. Analizējot taukaudu kroku biezumu mērījumus, secinājām, ka vislielākais īpatsvars visa ķermeņa taukaudu noteikšanā ir trīs vietās: zem lāpstiņas, virs augšdelma divgalvainā muskuļa un vēdera kroka (suprailiaca). Statistiski analizējot sakarību starp triglicerīdu līmeņa pieaugumu asinīs pēc cisplatīna terapijas un taukaudu kroku biezumu, visciešākā korelācija tika atrasta ar

taukaudu krokas biezumu zem lāpstiņas ($p < 0,001$). Tas optimizē antropometrisko mērījumu skaitu, jo mazāks mērījumu skaits samazina metodes darbietilpību.

Antropometrija ir precīza un samērā lēta metode, bet darbietilpīga gan pacientam, gan medicīnas personālam. Ir nepieciešams speciāli apmācīts personāls un kalibrēti mērinstrumenti. Pēc iegūtajiem datiem jāsecina, ka antropometrijas metode vairāk attainoja ķermeņa virsmas laukumu. Lai novērtētu ķermeņa muskuļaudu, taukaudu un kaulaudu daudzumu, ņemot vērā antropometrijas mērījumu rezultātus, bija jāveic speciāli aprēķini pēc sarežģītām matemātiskām formulām. Antropometrijas metode nesniedza detalizētu informāciju par ķermeņa satvaru. Lai aprēķinātu ķermeņa tilpumu, bija jāpielieto matemātiskas formulas, izmantojot antropometrisko koeficientu, kurš ievieš papildu neprecizitāti ķermeņa tilpuma aprēķinos. Tas ierobežo šo metodi pielietot ikdienas praksē. Tā nav ērta pacientam, jo mērījumu veikšana vairākās ķermeņa daļās ir nogurdinoša un reizēm pat sāpīga.

38 veselo cilvēku grupai noteica ķermeņa tilpumu un blīvumu izmantojot visa ķermeņa pletizmogrāfijas un zemūdens mērīšanas metodes. Pēc literatūras datiem, tas tiek pielīdzināts ķermeņa masas indeksam, kas vairāk raksturo ķermeņa aptaukošanos. Ķermeņa tilpuma noteikšanā tika izmantotas vairākas pēc savas būtības atšķirīgas metodes. Katrai no tām bija sava pielietošanas specifika un trūkumi. Šī pētījuma rezultāti parādīja katras šīs metodes praktiskās pielietojamības iespējas un ierobežojumus. Zemūdens mērīšanas metode ir visprecīzākā ķermeņa tilpuma noteikšanas metode, bet to drīkst piemērot tikai veseliem cilvēkiem. Tai ir nepieciešams speciāls aprīkojums, silts ūdens. Zemūdens mērīšanas metode ir neērta lietošanai ikdienas praksē, izmaksas ir dārgas un, tai ir augsta mērījumu kļūda. Tā nav izmantojama onkoloģiskiem slimniekiem.

Alternatīva ķermeņa tilpuma un blīvuma noteikšanas metode ir visa ķermeņa pletizmogrāfija, kuru ikdienā izmanto plaušu vitālo rādītāju noteikšanā. Ķermeņa blīvuma noteikšanā tika izmantots kalibrācijas koeficients, kuru reģistrē pletizmogrāfs mērījuma laikā. Pētījumā tika atrasta cieša korelācija ($p = 0,00001$; $r^2 = 0,95$) starp zemūdens tilpuma metodi un ķermeņa pletizmogrāfiju. Kalibrācijas faktors korelēja ar tilpumu ($r^2 = 0,9848$). Tika iegūts vienādojums ķermeņa tilpuma aprēķināšanai. Mūsu veiktajos pētījumos, nosakot kalibrācijas koeficientu, bija samērā augsta mērījumu kļūda, tāpēc ķermeņa tilpuma noteikšanas metodika būtu papildus izstrādājama kopā ar medicīnas fiziķiem. Tā varētu būt samērā informatīva un vienkārša metode, bet tai ir nepieciešama dārga aparatūra (pletizmogrāfs), kuru speciāli jāpiemēro ķermeņa tilpuma noteikšanai. Tāda metode būtu viegli realizējama, tomēr aparātus, kas būtu paredzēti šādam nolūkam, patlaban neražo, bet aparāta izstrāde neietilpa šī pētījuma

darba uzdevumos. Šajā pētījumā tika parādīta iespēja izmantot visa ķermeņa pletizomogrāfijas metodi cilvēka ķermeņa tilpuma noteikšanai. Iespējams, izmantojot šo metodi, cisplatīna deva tiktu aprēķināta precīzāk, īpaši pacientiem ar palielinātu taukaudu masu, bet papildus tam būtu nepieciešama klīnisko datu analīze.

Ar datortomogrāfiju mūsu pētījumā tika precizēts ķermeņa satvars, apsverot iespēju izmantot to kā metodi ķermeņa blīvuma noteikšanai. Ķermeņa blīvumu varētu izmantot kā jaunu parametru ķīmijterapijas devas noteikšanai. Pētījuma mērķis bija verificēt ķermeņa taukaudu masu, noteikt taukaudu (pasīvās) masas un muskuļaudu (aktīvās) masas attiecības. Viens no izvirzītajiem jautājumiem bija: vai ķīmijterapijas deva būtu saistāma ar ķermeņa satvaru? Cilvēku ķermeņi ir atšķirīgi ar lielāku vai mazāku taukaudu un muskuļaudu daudzumu. Datortomogrāfijas metode pierādīja, ka ķermeņa virsmas laukums neattaino ķermeņa satvaru. Netika atrasta korelācijas starp ķermeņa virsmas laukumu un datortomogrāfijas mērījumiem ($R^2=0,4467$). Ķermeņa taukaudu blīvums tika aprēķināts pēc datortomogrāfijas datiem. Datortomogrāfijas programma detalizēti noteica arī dažādo ķermeņa audu blīvumu pēc Haunsfilda vienībām (HU). Korelācija starp taukaudu blīvumu un ķermeņa blīvumu bija tuva, bet neiekļāvās statistiski ticamā diapazonā ($p=0,07$; $r^2=0,26$). Pēc Pīrsona (Pearson), taukaudu blīvuma proporcija, kas, noteikta ar datortomogrāfiju, bija saistīta ar taukaudu masu, kas noteikta antropometriski ($r=0,7$; $p<0,001$). Jāsecina, ka antropometriskie mērījumi ķermeņa muskuļaudiem ir virspusēji un neattaino patieso muskuļu masu ķermenī salīdzinot ar datortomogrāfiju, kuru var izmantot ķermeņa satvara, tilpuma un audu blīvuma noteikšanā. Tā ir viena no iespējām piemērot ķīmijterapijas devu ķermeņa satvaram. Datortomogrāfija tiek veikta gandrīz visiem pacientiem diagnostiskos nolūkos. Tā sniedz detalizētu informāciju par taukaudiem, muskuļaudiem, kaulaudiem, plaušu tilpumu un audu blīvumu. Ir iespējams verificēt ķermeņa virspusējos un dziļos taukus. Metode ir neinvazīva, viegli panesama un izvēlēta skenēšanas programma ir ar zemu starojuma devu (10–16 mGy).

Saistība starp aptaukošanos un radiācijas iedarbības ietekmi ir maz pētīta. Pieejamie pētījumu dati, kas veikti uz fantomiem, liecina, ka pacienti ar aptaukošanos datortomogrāfijas laikā saņem lielāku radiācijas devu nekā pacienti ar normālu ķermeņa svaru (Schindera, u.c., 2008) (Israel, Cicchiello, Brink, & Huda, 2010) (Yanch, Behrman, Hendricks, & McCall, 2009). Savukārt jaunākie pētījumi parāda, ka, izmantojot starojuma devu mazinošos, iekārtās esošos protokolus un automātisko ekspozīcijas kontroli, tieši pacientiem ar aptaukošanos starojuma deva samazinās, tomēr vienlaikus ir novērojama attēla kvalitātes pasliktināšanās (Papadakis, Perisinakis, & Damilakis, 2014). Radiācijas deva, kas deponējas vēdera dobuma

orgānos, nepieaug lineāri, palielinot tomogrāfa caurules strāvu un rotācijas laiku pacientiem ar aptaukošanos, jo liela daļa no papildu starojuma tiek absorbēts liekajos taukaudos (McCollough, u.c., 2009). Lai gan liekas, ka orgāni saņem ievērojamu starojuma devu, fantoma pētījumu rezultāti ir parādījuši, ka lielāka radiācijas deva procentuāli skar ādu, nevis vēdera dobuma orgānus (Schindera, u.c., 2009), jo fotonu iedarbība visvairāk vājinās uz ādas un mīkstajiem audiem. Tādējādi lielākā radiācijas deva caur ādu tiek saņemta krūts, sēklinieku un vairogdziedzera reģionā. Ņemot to vērā, mūsu mērķis bija izvēlēties skenēšanas programmu ar vismazāko starojuma devu un apvienot ķermeņa satvara noteikšanu ar datortomogrāfiju diagnostiskos nolūkos. Bet, lai šo metodi varētu lietot ikdienas praksē mūsu izvēlētiem mērķiem, būtu jāizstrādā specializēta programma, jo šī pētījuma ietvaros veiktajiem mērījumiem bija samērā augsts kļūdas sliekšnis.

Pētījumā mērķtiecīgi tika iekļauti pacienti, kas saņēma cisplatīna terapiju un kuriem bija nosliece uz lieko svaru un aptaukošanos. Analizējot ķermeņa tauku procentu (%), vīriešiem tas bija mazāks ($27,3 \pm 7,2\%$) nekā sievietēm ($31,1 \pm 9,7\%$), kas atbilst literatūras datiem. Arī vidējais ķermeņa masas indekss bija lielāks sievietēm. 20 onkoloģisko pacientu grupai, kurai tika veikta cisplatīna farmakokinētika, kā atlases kritērijs bija $\text{KMI} \pm 29,0 \text{ kg/m}^2$, lai izvērtētu aptaukošanās nozīmi devas noteikšanā un toksisko efektu prognozēšanā.

Lai pierādītu, ka ķermeņa satvaram ir būtiska nozīme ķīmijterapijas dozēšanā un ļautu labāk prognozēt terapijas radīto toksicitāti, tika izmantota šķidrums hromatogrāfija un masspektrometrijas metode. Sadarbībā ar LU Ķīmijas fakultāti tika izstrādāta jauna (inovatīva) metode cisplatīna derivatizēšanai un cisplatīna derivāta noteikšanai masspektrometrijā ar UPLC-TOF (Dass Ch., 2007).

Atkarībā no muskuļaudu, taukaudu daudzuma organismā, tika novērotas atšķirības ķīmijpreparāta cisplatīna eliminācijā. Pacientiem ar palielinātu taukaudu masu cisplatīns no organisma eliminējas lēnāk nekā pacientiem ar normālu ķermeņa masu. Darbā iegūtie rezultāti cisplatīna eliminācijā atšķiras no zinātniskajā literatūrā minētajiem rezultātiem. Pētījumos ar vairākām pacientu grupām, ar dažādiem audzēju veidiem, tai skaitā plaušu vēzi, cisplatīna eliminācija (AUC) tika aprēķināta kā vidējais rādītājs visām grupām kopumā, kas bija $23,19 \pm 2,052 \text{ mg-h/l}$ (de Jongh, u.c., 2001). Bet mūsu darbā cisplatīna eliminācijas rezultāti svārstījās no $25,28 \text{ mg-h/l}$ līdz pat $83,48 \text{ mg-h/l}$ (skatīt 3. pielikuma 4.4.1.1. tab.). Vidējais cisplatīna eliminācijas rezultāts visiem pētījumā iesaistītajiem onkoloģiskajiem slimniekiem bija $49,59 \text{ mg-h/l}$. Pieaugot cisplatīna devai, paaugstinājās pīķa koncentrācija un līdz ar to lielāks totālais laukums zem koncentrācijas līknes. Literatūrā aprakstītajā zinātniskajā pētījumā saņemtā cisplatīna deva bija no 50 mg līdz 100 mg (de Jongh, u.c., 2001), bet šajā

darbā tika pētīti un analizēti pacienti, kas saņēma cisplatīna kopējo devu no 125 mg līdz 150 mg. Salīdzinot cisplatīna devas pret AUC abos pētījumos, liela rezultātu atšķirība netika novērota. Literatūrā apskatītajā pētījumā tika veikti CL aprēķini, kas ārstēšanas laikā svārstījās no 2,30 L/h līdz pat 7,98 L/h, bet, pēc mūsu aprēķiniem, no 1,56 L/h līdz 4,54 L/h. Šie rezultāti bija ļoti līdzīgi aprakstītajā pētījuma datiem, kas ļauj secināt, ka mūsu darbā iegūtie farmakokinētiskie dati ir patiesi un tos var izmantot tālākai pētniecībai.

Augsti efektīvā šķidrums hromatogrāfijas-masspektrometrijas metode (AEŠH-MS) tiek izmantota dažādu vielu un medikamentu noteikšanai bioloģiskos šķīdumos. Mūsu pētījumā ar šo metodi tika mērīta cisplatīna koncentrācija plaušu vēža slimniekiem gan asins serumā, gan urīnā. Parauga analīzē iegūti MS spektri ar signālu piem/z 640, kas atbilst $[Pt(DDTC)_3]^+$ joniem. Iegūtās joslas bija simetriskas un nepārklājās ar citiem matricās esošajiem savienojumiem. Šī metode tika izstrādāta kā jauna inovatīva metode Latvijā cisplatīna derivatizēšanai un noteikšanai ar masspektrometriju ar UPLC-TOF. Tika noskaidroti cisplatīna farmakokinētiskie parametri divdesmit pacientiem ar plaušu vēža diagnozi III stadijā.

Šajā pētījumā cisplatīnu mērīja pēc standarta līknes koncentrācijas $\mu\text{g/mL}$. Aptuveni pie vidējās devas 135 mg, vidējā maksimālā koncentrācija starp divdesmit pacientiem bija 2487,03 $\mu\text{g/ml}$, kas bija ļoti tuva literatūras datiem. C_{max} visiem pacientiem svārstījās no 795,7 $\mu\text{g/ml}$ līdz pat 6429,1 $\mu\text{g/ml}$, to varētu skaidrot ar dažādām ievadītajām devām, ko noteica katram pacientam individuāli. Visiem 20 onkoloģiskajiem slimniekiem cisplatīns tika nozīmēts pirmreizēji (pirmā cikla ietvaros). Gados vecākiem pacientiem bieži ir pavājināts nieru funkcionālais stāvoklis, kas nepieļauj 100% cisplatīna devas piemērošanu, lai izvairītos no nopietnām blaknēm. Pacientu grupai (P13; P14; P15 un P16) tika novērots gandrīz uz pusi lielāks eliminācijas laiks, to varētu izskaidrot ar palielinātu ķermeņa masas indeksu (vidēji 97,21 kg). Tādējādi tika pierādīta hipotēze, ka pacientiem ar lielāku ķermeņa masas indeksu (aptaukošanos) cisplatīns no organisma eliminējas lēnāk. Tas apstiprināja vienu no izvirzītajām darba hipotēzēm. CL ārstēšanas laikā svārstījās no 1,56 l/h līdz 4,54 l/h. Šie rezultāti bija ļoti līdzīgi literatūrā apskatīto pētījumu datiem, kas ļauj secināt, ka darbā iegūtie farmakokinētiskie dati ir patiesi un tos var izmantot tālākai pētniecībai, un mūsu izstrādāto metodi pielietot praksē.

Viens no parametriem, kurš literatūras apskatā aprakstītajos pētījumos netiek sīkāk analizēts, ir vielas sadalījuma jeb vielas izplatības tilpums organismā (V). Dažos no pētījumiem tiek veikti farmakokinētiskie aprēķini par V, bet tālāk tie netiek analizēti kā būtiski pētījuma dati. Ketila grupas (Cattel, De Simone, Passera, Verlengo, & Delprino, 2004)

veiktajā pētījumā vielas izplatības tilpuma iegūtie rezultāti svārstījās no 96,53 litriem līdz pat 129,96 litriem, bet mūsu darbā analizētajiem pacientiem vielas sadalījuma tilpums organismā bija no 58,04 litriem līdz pat 288,89 litriem (sk. 3. pielikuma 4.4.1.1. tabulu). Vidējais rādītājs vielas izplatības tilpumam visiem divdesmit onkoloģijas pacientiem, kuri tika analizēti bija 139,81 litrs. Rezultāts bija līdzīgs apskatītā pētījuma (Cattel, De Simone, Passera, Verlengo, & Delprino, 2004) farmakokinētiskajiem datiem. No tā var secināt, ka pētījumā iegūtie dati par vielas sadalījuma tilpumu ir līdzīgi ar citos pētījumos iegūtajiem datiem, kas apstiprina šo datu patiesumu.

Kaut arī farmakokinētisko pētījumu par cisplatīnu ir ļoti daudz, daudzi no farmakokinētiskajiem datiem tajos nemaz nav minēti vai pieminēti tikai tas, ka dati atbilst normai. Apkopojot literatūras datus par cisplatīna farmakokinētiku, jāsecina, ka nav noteiktas normas un vidējie rādītāji, kā arī nav īsti skaidrs cisplatīna darbības mehānisms. Nav pilnvērtīgu datu par cisplatīna farmakokinētiku, ko var ietekmēt dažādi faktori, piemēram, pacientu liekais svars, vecums, dzimums, blakusslimības, medikamenta uzglabāšana un ievadīšanas tehnika u.c.

Pēc mūsu pētījuma rezultātiem, jāsecina, ka ir divi nozīmīgi faktori, kuri ietekmēja triglicerīdu līmeņa paaugstināšanos asinīs. Viens no tiem ir augstāka cisplatīna deva, bet otrs – lielāka ķermeņa taukaudu masa. Pacientiem, kas turpināja saņemt cisplatīna terapiju kursu veidā, tika veikta triglicerīdu līmeņa kontrole asins serumā. Triglicerīdu līmeņa pakāpenisks pieaugums tika novērots ar katru nākamo cisplatīna kursa devu, īpaši pacientiem ar aptaukošanos. Tika atrasta pozitīva korelācija (Pīrsona) starp triglicerīdu līmeņa izmaiņām atkarībā no cisplatīna deva, starp sākotnējo triglicerīdu līmeni un ķermeņa taukaudu, muskuļaudu un kaulaudu masām ($p < 0,001$). Lielāka cisplatīna deva uzrādīja nozīmīgu saistību ar triglicerīdu līmeņa pieaugumu asins serumā. Arī lielāka ķermeņa taukaudu masa uzrādīja saistību ar triglicerīdu līmeņa pieaugumu. Triglicerīdiem asins serumā tika atrasta saistība ar taukaudu kroku biezumu. Visciešākā korelācija bija ar taukaudu krokas biezumu zem lāpstiņas ($p < 0,001$; $r = 0,56$). Tika atrasta cieša korelācija starp ķermeņa masas indeksu un triglicerīdu līmeņa izmaiņām ķīmijterapijas laikā ($p = 0,001$; $r = 0,67$). Slimniekiem ar lielāku KMI , saņemot cisplatīna terapiju, novēroja lielākas triglicerīdu līmeņa svārstības asins serumā. Cisplatīna devas noteikšanā sievietēm lielāka nozīme bija taukaudu masai $p < 0,05$, kaut gan pētījumā sievietēm nebija tik liela statistiska grupa. Vīriešiem devas noteikšanā būtiska bija gan taukaudu masa ($p < 0,001$), gan muskuļu masa ($p < 0,05$), īpaši pie devu starpības ($p < 0,01$). Kopumā vērtējot, dzimumam nav tik liela nozīme saistībā ar cisplatīna

devas piemērošanu, būtiska ir taukaudu masa. Tūkaudu masas lielums veicina triglicerīdu līmeņa pieaugumu asins serumā.

Cisplatīnam raksturīga ir devas kumulācija, kad daļa medikamenta saglabājas organismā pēc iepriekšējās ievades, īpaši, ja deva pārsniedz 100 mg/m² (Polovich M. u.c., 2005). Nav skaidra likumsakarība starp paaugstinātu triglicerīdu līmeni organismā, cisplatīna devu, devas kumulāciju un palielinātu taukaudu masu. Onkoloģiskiem slimniekiem metabolie procesi organismā ir izmainīti un, samazinoties ķermeņa svaram, novēro palielinātu triglicerīdu un taukskābju metabolismu (Shaw & Wolfe, 1987). Svaru zaudējošiem vēža slimniekiem tika novērota paaugstināta triglicerīdu koncentrācija asins plazmā salīdzinājumā ar stabila svara vēža pacientiem, un tas norāda par pastiprinātu lipolīzi (Drott, Persson, & Lundholm, 1989). Tas apgrūtina precīzi analizēt triglicerīdu līmeņa izmaiņas asins serumā.

Šī pētījuma rezultāti parādīja nozīmīgu saistību starp cisplatīna devu un triglicerīdu līmeni asins serumā. Arī pētījumā, kas veikts ar cilmes šūnu audzējiem, minēts, ka triglicerīdu līmenim asins serumā ir tendence paaugstināties cisplatīna terapijas pacientu grupā, bet šī tendence nav statistiski nozīmīga (Ellis, u.c., 1992). Taču citā pētījumā, veicot 5 gadu novērošanu pēc sēklinieka audzēja cisplatīna terapijas, netika novērotas nozīmīgas atšķirības triglicerīdu līmenī asins plazmā starp pacientiem ar cisplatīna terapiju un bez tās (Koc, Divrik, Unlu, Bulut, & Zorlu, 2011). Ilgstošā laika posmā cisplatīns var neietekmēt triglicerīdu līmeni asins plazmā, jo pētījumos ar dzīvniekiem ir novērots, ka dažas dienas pēc cisplatīna terapijas ir paaugstināts triglicerīdu līmenis asins plazmā un arī proksimālajos nieru kanāliņos, tādējādi izraisot cisplatīna toksicitāti nierēs (Johnson, Stahl, & Zager, 2005) (Portilla, u.c., 2006). Tas ir svarīgs faktors pacientiem, īpaši sievietēm, ar augstu ogļhidrātu daudzumu diētā, jo, papildus uzkrājoties triglicerīdiem insulīna pārprodukcijas rezultātā (Ginsberg, Zhang, & Hernandez-Ono, 2005), var pastiprināties cisplatīna nefrotoksicitāte. Lai apzinātu cisplatīna farmakokinētikas saistību ar aptaukošanos un triglicerīdu līmeni asinīs, ir nepieciešams veikt padziļinātus pētījumus. Lielāka cisplatīna deva un lielāka ķermeņa taukaudu masa ir nozīmīgi riska faktori paaugstinātam triglicerīdu līmenim asins serumā. Triglicerīdu noteikšana asins plazmā var būt papildu indikators toksicitātei. Būtu mērķtiecīgi veikt tālākus padziļinātus pētījumus, lai noskaidrotu saistību starp triglicerīdu līmeņa pieaugumu asinīs un cisplatīna terapiju.

Ņemot vērā cisplatīna kumulatīvo efektu, palielināta taukaudu masa organismā, iespējams, ir saistīta ar lielāku terapijas toksicitāti. Pētījumā iegūtie darba rezultāti pierāda, ka ar cisplatīna hromatogrāfijas metodi, var objektīvi novērtēt cisplatīna elimināciju no organisma un prognozēt toksicitāti pacientiem ar lieko ķermeņa masu un aptaukošanos.

Līdz šim šāda tipa pētījumi nav veikti, dotā brīdī literatūrā nav datu salīdzināšanai. Iegūtie dati ir statistiski ticami un saistoši tālākiem klīniskiem pētījumiem vēlīnās cisplatīna toksicitātes prognozēšanai.

SECINĀJUMI

1. Datortomogrāfiski noteiktā ķermeņa taukaudu masa nekorelē ar ķermeņa virsmas laukumu.
2. Cisplatīna klīrenss, novērtēts ar hromatogrāfijas metodi, ir samazināts indivīdiem ar palielinātu taukaudu masu.
3. Cisplatīna prognozējamā toksicitāte (ilgāka eliminācija) ir atkarīga no taukaudu daudzuma organismā, ko var izvērtēt pēc taukaudu krokas biezuma zem lāpstiņas, ķermeņa masas indeksa vai ķermeņa blīvuma, kurš noteikts ar pletizmogrāfijas metodi.
4. Ķermeņa taukaudu masa tieši korelē ar triglicerīdu saturu asins serumā. Paaugstināta triglicerīdu koncentrācija asins serumā ir indikators prognozējamai cisplatīna toksicitātei.

Darba praktiskā nozīme

Pacientiem, kuriem tiek plānota terapija ar ķīmijpreparātu cisplatīnu, lai prognozētu cisplatīna devas potenciālo toksicitāti, nepieciešams noteikt ķermeņa taukaudu masu un triglicerīdu daudzumu asins serumā. Tas ir būtisks prognostisks faktors vēlīnām cisplatīna terapijas izraisītām blaknēm.

Publikāciju saraksts

1. Gerina-Berzina A., Hasnere S., Kolesovs A., Umbrashko S., Muceniece R., Nakurte I. Determination of cisplatin in human blood plasma and urina using liquid chromatography-mass spectrometry for oncological patients with a variety of fatty tissue mass for prediction of toxicity. *Experimental Oncology* 39, 1–7, 2017 (June). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
2. Skuja E., Gerina-Berzina A., Hegmane A., Zvirbule Z., Vecvagare E., Purkalne G. Duration of previous treatment as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer treated with trifluridine/tipiracil. *Mol Clin Oncol.* 2018 May; 8(5):699-702. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
3. Gerina-Berzina A., Strumfa I., Vanags A.. Medical Treatment of Neuroendocrine tumors (NETs) of the lung . *European Scientific Journal*, August, 2015 Vol. 11, No.24, S330-S345. ISSN: 1857 – 7431.
4. Gerina-Berzina A., Vikmanis U., Bajinskis A., Purkalne G., Umbrashko S., Nakurte I., Kolesovs A. Dosage of Ciplatin and related toxicity of cancer patients based on Body fat and muscle mass. *European Scientific Journal.* February 2015 Edition Vol.11; No.6.S11-S22.ISSN: 1857 – 7431.
5. Geriņa-Bērziņa A., Umbraško S., Vikmanis U, . Purkalne G. Onkoloģisko slimnieku antropometriskie mērījumi. *RSU Zinātniskie raksti*, 2013. Gada medicīnas nozares pētnieciskā darba publikācijas. Rīga RSU, 2014; 248 – 255.
6. Geriņa-Bērziņa A., Vikmanis U., Umbraško S. Body composition characteristics and body surface area. *Papers on Anthropology.* University of Tartu press. XXII, 2013, 34–40. ISSN 1736-7646.
7. Geriņa-Bērziņa A., Vikmanis U., Teibe U., Umbraško S. Anthropometric measurements of the body composition of cancer patients determine the precise role of the body surface area and the calculation of the dose of chemotherapy. *Papers on Anthropology.* University of Tartu press. XXI, 2012, 56 - 71. ISSN 1406–0140.
8. Geriņa-Bērziņa A., Vikmanis U., Purkalne G. Ķīmijterapijas devas noteikšana onkoloģiskajiem pacientiem. *Latvijas Universitātes Raksti, Medicīna*, 2012; 788: 98-108.

9. Kozirovskis V., Gerina-Berzina A., Skuja E., Purkalne G. Small cell lung cancer treatment in Paul Stradins Clinical University hospital (Riga-Latvia) – update after 3 year follow up. *An International Journal for Lung Cancer. Abstracts of the 13th Central European Lung Cancer Conference (2012); Vol. 77, Supplement 1(2012), S34-S35.*
10. Geriņa-Bērziņa A., Purkalne G., Žavoronkova J. Neuroendokrīnie audzēji (NETs). *Klīniskais gadījums. Latvijas ārsts. 2015, maijs. 12-19.*

Ziņojumi konferencēs

1. Gerina-Berzina A., Diksite G., Dekhtyar Y. Anthropometrical approach to estimate a human body volume. 14th Nordic-Baltic conference on Biomedical Engineering and Medical Physic.(June 16-20, 2008). Abstracts book, p. 185 (mutisks ziņojums).
2. Geriņa-Bērziņa A., Taivāns I., Vikmanis U., Umbraško S. Cilvēka ķermeņa tilpuma noteikšanas metodes ķīmijpreparātu devas precīzākai dozēšanai. Kontrolgrupas analīze. Latvijas Universitāte 69. Zinātniskā konference medicīnas sekcijas tēžu apkopojums, 2011. gada 3. februārī, p.68. (stenda referāts).
3. Geriņa-Bērziņa A., Vikmanis U., Purkalne G., Umbraško S. Antropometrisko mērījumu rezultāti onkoloģiskiem pacientiem ķīmijterapijas devas un toksicitātes izvērtēšanai. Latvijas Universitāte 70. Zinātniskā konference medicīnas sekcijas tēžu apkopojums, 2012. gada 2. februārī, p.64. (stenda referāts).
4. Geriņa-Bērziņa A., Umbraško S. Antropometrisko mērījumu rezultāti onkoloģiskiem pacientiem ķīmijterapijas devas un toksicitātes izvērtēšanai. Antropometriskie mērījumi cilvēka ķermeņa tilpuma noteikšanā. RSU Zinātniskās konferences tēžu apkopojums (2012). (290. lpp.) (stenda referāts).
5. Geriņa-Bērziņa A., Kozirovskis V., Purkalne G. Determination problems of chemotherapy dose for cancer patients with obesity. International Conference „Nutrition and Health”. Book of Abstracts (Riga, Latvia, September 4-6, 2012). p.58.
6. Gerina – Berzina A., Martinova L., Vikmanis U., Purkalne G., Umbrashko S., Bite K., Trupa K., Muceniece R., Nakurte I. Determination of Cisplatin in Human Urine and Blood Plasma Using Liquid Chromatography-Mass Spectrometry. I International conference "Modern aspects and applications of chromatography in education, research and industry”, Daugavpils, Latvia, October 16-18, 2013. Abstract book. S7. (stenda referāts).
7. Gerina – Berzina A., Vikmanis U., Purkalne G., Umbrashko S., K. Bite, K. Trupa, L. Jomerte, R. Muceniece, I. Nakurte. Determination of Cisplatin in Human Urine and Blood Plasma Using Liquid Chromatography – Time of Flight Mass Spectrometry. VIIIth International Scientific Conference “THE VITAL NATURE SIGN 2014”, Kauna, Lithuania, 2014., May 15-17. Abstract book, S – 60. (mutisks ziņojums).
8. Gerina-Berzina A, Vikmanis U., Purkalne G., Umbrashko S., Muceniece R., Nakurte I. Liquid Chromatography-mass Spectrometry method for determination of Cisplatin

in Humane urine and blood plasma of Lung Cancer patients. Latvijas Universitātes
74. konference (Rīgā, Latvijā, 2016. gada 19.februārī). (mutisks ziņojums)

PATEICĪBAS

Šī darba tapšana nebūtu iespējama bez daudzu cilvēku nesavtīgas līdzdarbības un atbalsta. Es gribētu pateikties visiem pētījuma dalībniekiem, bet jo īpaši pacientiem par sapratni un pacietību.

Izsaku lielu pateicību darba vadītājam profesoram Uldim Vikmanim, konsultantiem prof. Immanuelam Taivānam, Dr.med., asoc. prof. Mārcim Lejam un Rīgas Tehniskās universitātes profesoram Jurijam Dehtjaram par ieguldīto laiku un vērtīgiem padomiem zinātniskā darba izstrādes laikā.

Liels paldies Rīgas Stradiņa universitātes Anatomijas un antropoloģijas institūta docentei Silvijai Umbraško par nesavtīgo atbalstu, padomiem un spēju uzmundrināt brīžos, kad tas nepieciešams. Laborantēm Irēnai Puzirevscai un Marijai Smirnovai par precizitāti un iejūtību darbā ar pacientiem. Profesoram Uldim Teibem un Normundam Jurkam, kas palīdzēja veikt iegūto datu statistisko apstrādi. Liels paldies Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas Onkoloģijas klīnikas vadītājai profesorei Guntai Purkalnei par iespēju organizēt un veikt pētījumu klīnikā, un vērtīgiem padomiem promocijas darba izstrādē, virsmāsaī Aigai Lasmanei. Īpaša pateicība Paula Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas Staru kabineta āstiem un medicīnas fiziķei Jurgitai Priedītei. Paldies visiem maniem kolēģiem par sadarbību un sapratni.

Pateicība profesorei Renātei Ligerei par ieguldīto darbu, laiku un vērtīgajiem padomiem promocijas darba izstrādē. Dr.biol. Gunta Strazda vienmēr laipni palīdzēja uzrakstīt atskaites un dokumentus. Liels paldies LU Medicīnas fakultātes docentam Aināram Bajinskim par vērtīgiem padomiem un ieteikumiem mana darba izstrādē. Īpaša pateicība LU Dr.chem. Ilvai Nakurtei, prof. Rutai Mucinieci par iespēju izmantot šķidruma hromatogrāfijas-masspektrometrijas metodi cisplatīna noteikšanai bioloģiskajos šķidrumsos un veikt iegūto rezultātu analīzi. Liels paldies LU docentam Andrejam Koļesovam par neatsveramo palīdzību pētījuma datu statistiskā apstrādē.

Vislielāko pateicību vēlos izteikt savai ģimenei un vīram par sapratni un atbalstu.

VĒRES

1. Slimību profilakses un kontroles centrs. (2013). Latvijas iedzīvotāju nāves cēloņu datu bāze. Rīga: SPKC.
2. (2013). Veselības aprūpe Latvijā, 2013. Rīga: SIA Medicīnas apgāds.
3. Veselības un darbības ekspertīzes ārstu valsts komisija. (2012). 2011.gada publiskais pārskats. Rīga.
4. Apinis, P. (1996). Cilvēks. Anatomija, fizioloģija, patoloģijas pamati. Rīga: Apgāds "Jāņa sēta".
5. Cēderštrēma Z. Rīgas skolas vecuma zēnu fiziskās attīstības rādītāju vērtējums gadsimtu mijā. Promocijas darbs. –Rīga, 2010., 34-49.lpp.
6. Geriņa, A., & Purkalne, G. (2003). Onkoloģija 21.gadsimtā. Doctus.
7. LR Veselības ministrija. (2009). Onkoloģisko slimību kontroles programma 2009.-2015.gadam. Informatīvā daļa.
8. Prīmanis, J. (1937). Ievads antropoloģijas metodikā. Rīga: Valters un Rapa.
9. Taivans, I. (1997). Plaušu funkcionālā diagnostika. Rīga: Mc Ābols.
10. Teibe, U. (2007). Bioloģiskā statistika. Rīga: Lu Akadēmiskais apgāds.
11. Teibe, U., & Berķis, U. (2001). Varbūtību teorijas un matemātiskās statistikas elementi medicīnas studentiem. Rīga: AML/RSU.
12. American Heart Association. (2012). Triglycerides. Ielādēts 2012. gada 12. September no http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Cholesterol/AboutCholesterol/Good-vs-Bad-Cholesterol_UCM_305561_Article.jsp
13. Johnson, A., Stahl, A., & Zager, R. (2005). Triglyceride accumulation in injured renal tubular cells: alterations in both synthetic and catabolic pathways. *Kid Int*, 67, 2196–2209.
14. Aapro, M. (2005). The frail are not always elderly. *J Clin Oncol*, 23(10), 2121-2122.
15. Altman, D. (1999). *Practical Statistics for Medical Research*. London: Chapman & Hall.

16. American Council on Exercise. (2010). ACE Personal Trainer Manual (4th izd.). American Council on Exercise.
17. Anan, F., Masaki, T., Eto, T., Fukunaga, N., Iwao, T., Kaneda, K., . . . Yoshimatsu, H. (2008). Postchallenge plasma glucose and glyceimic spikes are associated with pulse pressure in patients with impaired glucose tolerance and essential hypertension. *Hypertens Res*, 31(8), 1565-1571.
18. Anger, G., & Piquette-Miller, M. (2008). Pharmacokinetic studies in pregnant women. *Clin Pharmacol Ther*, 83(1), 184-187.
19. Anjana, M., Sandeep, S., Deepa, R., Vimalaswaran, K., Farooq, S., & Mohan, V. (2004). Visceral and central abdominal fat and anthropometry in relation to diabetes in Asian Indians. *Diabetes Care*, 27(12), 2948-2953.
20. Apinis, P. (1996). *Cilvēks. Anatomija, fizioloģija, patoloģijas pamati*. Rīga: Apgāds "Jāņa sēta".
21. Ashcroft, D., Barnett, D., Barry, P., Buckley, B., Cairns, J., & al., e. (2007). NICE technology appraisal guidance 118: Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. NICE. Ielādēts 2009. gada 7. May no <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA118Guidance.pdf>
22. Bagust, A., Boland, A., Dundar, Y., Davis, H., Dickson, R., & al., e. (2006). Pemetrexed for the treatment of relapsed non-small cell lung cancer: Evidence Review Group report. NICE. Ielādēts 2009. gada 7. May no http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Lungcancer_pemetrexed_ERG.pdf
23. Baker, S., Grochow, L., & Donehower, R. (1995). Should anticancer drug doses be adjusted in the obese patient? *J Natl Cancer Inst*, 87(5), 333-334.
24. Baker, S., Verweij, J., Rowinsky, E., Donehower, R., Schellens, J., Grochow, L., & Sparreboom, A. (2002). Role of body surface area in dosing of investigational anticancer agents in adults. *J Natl Cancer Inst*, 94, 1883-1888.
25. Balch, P. (2006). *Prescription for nutritional healing* (4th izd.). New York: Avery.
26. Balducci, L. (2001). The geriatric cancer patient: equal benefit from equal treatment. *Cancer Control*, 8(2 Suppl), 1-25.

27. Banerjee, S., & Sen, R. (1955). Determination of the surface area of the body of indians. *J Appl Physiol*, 7, 585-588.
28. Barnett, D., Black, D., Buckley, B., Campbell, C., Clark, P., & al., e. (2007). Head and neck cancer - cetuximab: appraisal consultation document. NICE. Ielādēts 2009. gada 7. May no <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=article&r=true&o=34962>
29. Beumer, J., Chu, E., & Salamone, S. (2012). Body-surface area-based chemotherapy dosing: appropriate in the 21st century? *J Clin Oncol*, 30(31), 3896-3897.
30. Birmingham, C., Muller, J., Palepu, A., Spinelli, J., & Anis, A. (1999). The cost of obesity in Canada. *Canadian Medical Association journal*, 160(4), 483-488.
31. Blouin, R., Kolpek, J., & Mann, H. (1987). Influence of obesity on drug disposition. *Clin Pharm*, 6(9), 706-714.
32. Boisdron-Celle, M., Lebouil, A., Allain, P., & Gamelin, E. (2001). Pharmacokinetic properties of platinum derivatives. *Bull Cancer*, 88, S14-19.
33. Boyd, E. (1935). *The growth of the surface area of the human body*. Minneapolis: University of Minnesota Press.
34. Boyko, E., Fujimoto, W., Leonetti, D., & Newell-Morris, L. (2000). Visceral adiposity and risk of type 2 diabetes: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care*, 23(4), 465-471.
35. Bonadonna, G., Valagussa, P., Moliterni, A., Zambetti, M., & Brambilla, C. (1995). Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N Engl J Med*, 332(14), 901-906.
36. Bosch, M., Sánchez, A., Rojas, F., & Ojeda, C. (2008). Analytical methodologies for the determination of cisplatin. *J Pharm Biomed Anal*, 47(3), 451-459.
37. Brochu, M., Starling, R., Tchernof, A., Matthews, D., Garcia-Rubi, E., & Poehlman, E. (2000). Visceral adipose tissue is an independent correlate of glucose disposal in older obese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 85(7), 2378-2384.
38. Brock, J., & Alberts, D. (1986). Safe, rapid administration of cisplatin in the outpatient clinic. *Cancer Treat Rep*, 70(12), 1409-1414.

39. Burger, H., Loos, W., Eechoute, K., Verweij, J., Mathijssen, R., & Wiemer, E. (2011). Drug transporters of platinum-based anticancer agents and their clinical significance. *Drug Resist Updat*, 14(1), 22-34.
40. Calvert, A., Newell, D., Gumbrell, L., O'Reilly, S., Burnell, M., Boxall, F., . . . Witschaw, E. (1989). Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol*, 17, 1784-1756.
41. Cardonick, E., & Iacobucci, A. (2004). Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol*, 5(5), 283-291.
42. Carey, D. (1998). Abdominal obesity. *Current Opinion in Lipidology*, 9(1), 35-40.
43. Cattel, L., De Simone, M., Passera, R., Verlengo, M., & Delprino, L. (2004). Pharmacokinetics of cisplatin in semi-closed hyperthermic peritoneal perfusion (HPP) for treatment of peritoneal carcinomatosis. *Anticancer Res*, 24(3b), 2041-2045.
44. Charleson, H., Bailey, R., & Stewart, A. (1980). Quick prediction of creatinine clearance without the necessity of urine collection. *N Z Med J*, 92(673), 425-426.
45. Chatelut, E., Chevreau, C., Brunner, V., Martinez, M., Houin, G., Bugat, R., & Canal, P. (1995). A pharmacologically guided phase I study of carboplatin in combination with methotrexate and vinblastine in advanced urothelial cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 35(5), 391-396.
46. Chlebowski, R., Aiello, E., & McTiernan, A. (2002). Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol*, 20(4), 1128-1143.
47. Choudhury, S., Ueshima, H., Kita, Y., Kobayashi, K., Okayama, A., Yamakawa, M., . . . Miyoshi, Y. (1994). Alcohol intake and serum lipids in a Japanese population. *Int J Epidemiol*, 23(5), 940-947.
48. Chu, E., & De Vita Jr, V. T. (2013). *Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual*. Jones & Bartlett Learning.
49. COIN. (2001). COIN Chemotherapy Guidelines. *Clinical Oncology*, 13, S211-S248.
50. Colangelo, P., Welch, D., Rich, D., & Jeffrey, L. (1984). Two methods for estimating body surface area in adult amputees. *Am J Hosp Pharm*, 41(12), 2650-2655.
51. Cook, A., & Cowan, C. (bez datuma). *Adipose*. D. Melton, Stem book. Ielādēts 2014. gada 02. 07 no <http://www.stembook.org>

52. Costa, G., Bewley, P., Aragon, M., & Siebold, J. (1981). Anorexia and weight loss in cancer patients. *Cancer Treat Rep*, 65 Suppl 5, 3-7.
53. Cui, M., Ding, L., & Mester, Z. (2003). Separation of cisplatin and its hydrolysis products using electrospray ionization high-field asymmetric waveform ion mobility spectrometry coupled with ion trap mass spectrometry. *Anal Chem*, 75(21), 5847-5853.
54. Daniell, N., Olds, T., & Tomkinson, G. (2014). Volumetric differences in body shape among adults with differing body mass index values: An analysis using three-dimensional body scans. *Am J Hum Biol*, 26(2), 156-163.
55. Das, U., Swamy, S., & Tan, B. (2002). Effect of essential fatty acids and their metabolites on human lymphocytic leukemia and human colon adenocarcinoma lymph node cells in vitro. *Nutrition*, 18(4), 348-350.
56. de Jongh, F., Verweij, J., Loos, W., de Wit, R., de Jonge, M., Planting, A., . . . Sparreboom, A. (2001). Body-surface area-based dosing does not increase accuracy of predicting cisplatin exposure. *J Clin Oncol*, 19(17), 3733-3739.
57. De Vita, V., Hellman, S. J., & Rosenberg, S. (2001). *Cancer. Principles and Practice in Oncology* (6th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
58. Deurenberg, P., Weststrate, J., & Seidell, J. (1991). Body mass index as a measure of body fatness: age- and sex-specific prediction formulas. *Br J Nutr*, 65(2), 105-114.
59. Dignam, J., Wieand, K., Johnson, K., Fisher, B., Xu, L., & Mamounas, E. (2003). Obesity, tamoxifen use, and outcomes in women with estrogen receptor-positive early-stage breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 95(19), 1467-1476.
60. Dooley, M. J., Singh, S., & Michael, M. (2004). Implications of dose rounding of chemotherapy to the nearest vial size. *Support Care Cancer*, 653-656.
61. Drott, C., Persson, H., & Lundholm, K. (1989). Cardiovascular and metabolic response to adrenaline infusion in weight-losing patients with and without cancer. *Clin Physiol*, 9, 427-439.
62. Du Bois, D., & Du Bois, E. (1916). DuBois D, DuBois EF (1916) A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Internal Med*, 17, 863-871.

63. Duong, C., & Loh, J. (2006). Laboratory monitoring in oncology. *J Oncol Pharm Pract*, 12(4), 223-236.
64. Edmonson, J. (1966). Fatty acid mobilization and glucose metabolism in patients with cancer. *Cancer*, 19(2), 277-280.
65. Ellis, P., Fitzharris, B., George, P., Robinson, B., Atkinson, C., & Colls, B. (1992). Fasting plasma lipid measurements following cisplatin chemotherapy in patients with germ cell tumors. *J Clin Oncol*, 10(10), 1609-1614.
66. Favier, M., de CAzanove, F., Saint-Martin, F., & Bresolle, F. (1994). Preventing medication errors in antineoplastic therapy. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 832-3.
67. Felici, A., Verweij, J., & Sparreboom, A. (2002). Dosing strategies for anticancer drugs: the good, the bad and body-surface area. *Eur J Cancer*, 38(13), 1677-1684.
68. Freireich, E., Gehan, E., Rall, D., Schmidt, L., & Skipper, H. (1966). Quantitative comparison of toxicity of anticancer agents in mouse, rat, hamster, dog, monkey, and man. *Cancer Chemother Rep*, 50(4), 219-244.
69. Fujimoto, W., Bergstrom, R., Boyko, E., Chen, K., Leonetti, D., Newell-Morris, L., . . . Wahl, P. (1999). Visceral adiposity and incident coronary heart disease in Japanese-American men. The 10-year follow-up results of the Seattle Japanese-American Community Diabetes Study. *Diabetes Care*, 22(11), 1808-1812.
70. Garcia, J., & Quintana-Domeque, C. (2007). The evolution of adult height in Europe: a brief note. *Econ Hum Biol*, 5(2), 340-349.
71. García-Hernández, V., Gallar, M., Sánchez-Soriano, J., Micol, V., Roche, E., & García-García, E. (2013). Effect of omega-3 dietary supplements with different oxidation levels in the lipidic profile of women: a randomized controlled trial. *Int J Food Sci Nutr*, 64(8), 993-1000.
72. Gehan, E., & George, S. (1970). Estimation of human body surface area from height and weight. *Cancer Chemother Rep*, 54, 225-235.
73. Geriņa, A., & Purkalne, G. (2003). *Onkoloģija 21.gadsimtā*. Doctus.

74. Gill, J., Herd, S., Tsetsonis, N., & Hardman, A. (2002). Are the reductions in triacylglycerol and insulin levels after exercise related? *Clin Sci (Lond)*, 102(2), 223-231.
75. Ginsberg, N., Zhang, Y., & Hernandez-Ono, A. (2005). Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Arch Med Res*, 36(3), 232-240.
76. Go, R., & Adjei, A. (1999). Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *J Clin Oncol*, 17(1), 409-422.
77. Goodwin, P., & Boyd, N. (1990). Body size and breast cancer prognosis: a critical review of the evidence. *Breast Cancer Res Treat*, 16(3), 205-214.
78. Green, B., & Duffull, S. (2004). What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? *Br J Clin Pharmacol*, 58(2), 119-133.
79. Greenman, C., Jagielski, C., & Griggs, J. (2008). Breast cancer adjuvant chemotherapy dosing in obese patients: dissemination of information from clinical trials to clinical practice. *Cancer*, 112(10), 2159-2165.
80. Griggs, J., & Sabel, M. (2008). Obesity and cancer treatment: weighing the evidence. *J Clin Oncol*, 26(25), 4060-4062.
81. Griggs, J., Mangu, P., Anderson, H., Balaban, E., Dignam, J., Hryniuk, W., . . . American Society of Clinical Oncology. (2012). Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*, 30(13), 1553-1561.
82. Griggs, J., Sorbero, M., & Lyman, G. (2005). Undertreatment of obese women receiving breast cancer chemotherapy. *Arch Intern Med*, 165(11), 1267-1273.
83. Gurney, H. (1996). Dose calculation of anticancer drugs: a review of the current practice and introduction of an alternative. *J Clin Oncol*, 14, 2590-2611.
84. Gurney, H. (bez datuma). Dose calculation of anticancer drugs: a review of the current practice and introduction of an alternative. *J Clin Oncol*, 14, 2590-2611.
85. Hayashi, T., Boyko, E., Leonetti, D., McNeely, M., Newell-Morris, L., Kahn, S., & Fujimoto, W. (2004). Visceral adiposity is an independent predictor of incident hypertension in Japanese Americans. *Ann Intern Med*, 140(12), 992-1000.

86. Hajer, G., van Haefen, T., & Visseren, F. (2008). Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J*, 29(24), 2959-2971.
87. Hall, R., Jean, G., Sigler, M., & Shah, S. (2013). Dosing considerations for obese patients receiving cancer chemotherapeutic agents. *Ann Pharmacother*, 47(12), 1666-1674.
88. Hatton, T., & Bray, B. (2010). Long run trends in the heights of European men, 19th-20th centuries. *Econ Hum Biol*, 8(3), 405-413.
89. Herrington, J., Tran, H., & Riggs, M. (2006). Prospective evaluation of carboplatin AUC dosing in patients with a BMI ≥ 27 or cachexia. *Cancer Chemother Pharmacol*, 57(2), 241-247.
90. Hess, L., Barakat, R., Tian, C., Ozols, R., & Alberts, D. (2007). Weight change during chemotherapy as a potential prognostic factor for stage III epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, 107(2), 260-265.
91. Hilal-Dandan, R., & Brunton, L. L. (Ed.). (2014). *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics* (2nd ed. izd.).
92. Himmelstein, K., Patton, T., Belt, R., Taylor, S., Repta, A., & Sternson, L. (1981). Clinical kinetics on intact cisplatin and some related species. *Clin Pharmacol Ther*, 29(5), 658-664.
93. Hounsfield, G. (1980). Computed medical imaging. *Science*, 210(4465), 22-28.
94. Hu, F. (2008). Measurements of Adiposity and Body Composition. F. Hu (Ed.), *Obesity Epidemiology* (pp. 53-83). New York City: Oxford University Press.
95. Hume, R., & Weyers, E. (1971). Relationship between total body water and surface area in normal and obese subjects. *J Clin Pathol*, 24, 234-238.
96. Hurria, A., & Lichtman, S. (2007). Pharmacokinetics of chemotherapy in the older patient. *Cancer Control*, 14(1), 32-43.
97. Israel, G., Cicchiello, L., Brink, J., & Huda, W. (2010). Patient size and radiation exposure in thoracic, pelvic, and abdominal CT examinations performed with automatic exposure control. *AJR Am J Roentgenol*, 195(6), 1342-1346.
98. IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (CBN). (1967). Nomenclature of Lipids. *Eur J Biochem*, 2, 127-131.

99. Yam, D., Ben-Hur, H., Fink, A., Dgani, R., Shani, A., Eliraz, A., . . . Berry, E. (1994). Insulin and glucose status, tissue and plasma lipids in patients with tumours of the ovary or endometrium: possible dietary implications. *Br J Cancer*, 70(6), 1186-1187.
100. Yanch, J., Behrman, R., Hendricks, M., & McCall, J. (2009). Increased radiation dose to overweight and obese patients from radiographic examinations. *Radiology*, 252(1), 128-139.
101. Yancik, R. (1997). Cancer burden in the aged: an epidemiologic and demographic overview. *Cancer*, 80(7), 1273-1283.
102. Yaroshenko, D., Grigoriev, A., Sidorova, A., & Kartsova, L. (2013). Determination of Cisplatin in Blood Plasma by Liquid Chromatography with Mass Spectrometry Detection. *J Anal Chem*, 68 (2), 156-160.
103. Yoon, C., Park, M., Lee, J., Lee, S., Oh, J., Park, H., . . . Lee, S. (2011). The histone deacetylase inhibitor trichostatin A synergistically resensitizes a cisplatin resistant human bladder cancer cell line. *J Urol*, 185(3), 1102-1111.
104. James, W. (1996). The epidemiology of obesity. *Ciba Found Symp*, 201, 1-11.
105. Janssen, I., Fortier, A., Hudson, R., & Ross, R. (2002). Effects of an energy-restrictive diet with or without exercise on abdominal fat, intermuscular fat, and metabolic risk factors in obese women. *Diabetes Care*, 25(3), 431-438.
106. Jones, P., Wilkinson, S., & Davies, P. (1985). A revision of body surface area estimations. *European Journal of Applied Physiology*, 53, 376-379.
107. Koc, G., Divrik , T., Unlu, N., Bulut , V., & Zorlu , F. (2011). Does cisplatin-based chemotherapy effect on blood lipid levels of patients with germ cell testicular tumor in long-term follow-up? *Int Urol Nephrol*, 43(4), 1095-1100.
108. Krogh, V., Berrino, F., Evangelista, A., Agnoli, C., Brighenti, F., Pellegrini, N., . . . Panico, S. (2010). Dietary glycemic load and index and risk of coronary heart disease in a large italian cohort: the EPICOR study. *Arch Intern Med*, 170(7), 640-647.
109. Kuk, J., Katzmarzyk, P., Nichaman, M., Church, T., Blair, S., & Ross, R. (2006). Visceral fat is an independent predictor of all-cause mortality in men. *Obesity (Silver Spring)*, 14(2), 336-341.

110. Lau, D. (1999). Call for action: preventing and managing the expansive and expensive obesity epidemic. *Canadian Medical Association journal*, 160(4), 503-506.
111. Lederer, M., & Leipzig-Pagani, E. (1998). Studies of platinum (II) compounds in aqueous solution. Part 2. cis-Pt(NH₃)₂CL₂. *Anal Chim Acta*, 358, 61-68.
112. Lichtman, S., & Villani, G. (2000). Chemotherapy in the elderly: pharmacologic considerations. *Cancer Control*, 7(6), 548-556.
113. Liu, T., Chiou, W., Lin, J., & Yu, C. (2001). Implementation of whole body scanner for determining somatotype index at Chang Gung Memorial Hospital. *Chang Gung Med J*, 24(11), 697-707.
114. Lyman, G. (2009). Impact of chemotherapy dose intensity on cancer patient outcomes. *J Natl Compr Canc Netw*, 7(1), 99-108.
115. Lyman, G. (2006). Chemotherapy dose intensity and quality cancer care. *Oncology (Williston Park)*, 20(14 Suppl 9), 16-25.
116. Lyman, G. (2011). Commentary: chemotherapy dosing in obese patients with cancer—the need for evidence-based clinical practice guidelines. *J Oncol Pract*, 7(1), 17-18.
117. Lyman, G., Dale, D., & Crawford, J. (2003). Incidence and predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: a nationwide study of community practices. *J Clin Oncol*, 21(24), 4524-4531.
118. Loehrer, P., & Einhorn, L. (1984). Drugs five years later. Cisplatin. *Ann Intern Med*, 100(5), 704-713.
119. Lopes-Serrao, M., Ussery, S., Hall, R., & Shah, S. (2011). Evaluation of chemotherapy-induced severe myelosuppression incidence in obese patients with capped dosing. *J Oncol Pract*, 7(1), 13-17.
120. Lopez-Flores, A., Jurado, R., & Garcia-Lopez, P. (2005). A high-performance liquid chromatographic assay for determination of cisplatin in plasma, cancer cell, and tumor samples. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 52(3), 366-372.
121. LR Veselības ministrija. (2009). Onkoloģisko slimību kontroles programma 2009.-2015.gadam. Informatīvā daļa.
122. Macias Nunez, J., & Cameron, J. (1987). *Renal function and Disease in the Elderly*. Stoneham, MA: Butterworth.

123. MacLean, F., Macintyre, J., McDade, J., & Moyes, D. (2003). Dose banding of chemotherapy in the Edinburgh Cancer Centre. *Pharm J*, 691-693.
124. Maggiora, M., Bologna, M., Cerù, M., Possati, L., Angelucci, A., Cimini, A., . . . Canuto, R. (2004). An overview of the effect of linoleic and conjugated-linoleic acids on the growth of several human tumor cell lines. *Int J Cancer*, 112(6), 909-919.
125. Mayers, C., Panzarella, T., & Tannock, I. (2001). Analysis of the prognostic effects of inclusion in a clinical trial and of myelosuppression on survival after adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer*, 91(12), 2246-2257.
126. Marx, G., Blake, G., Galani, E., Steer, C., Harper, S., Adamson, K., . . . Harper, P. (2004). Evaluation of the Cockcroft-Gault, Jelliffe and Wright formulae in estimating renal function in elderly cancer patients. *Ann Oncol*, 15(2), 291-295.
127. McCollough, C., Primak, A., Braun, N., Kofler, J., Yu, L., & Christner, J. (2009). Strategies for reducing radiation dose in CT. *Radiol Clin North Am*, 47(1), 27-40.
128. Morgan, D., & Bray, K. (1994). Lean body mass as a predictor of drug dosage. Implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet*, 26(4), 292-307.
129. Morgan, R., Braly, P., Leong, L., Shibata, S., Margolin, K., Somlo, G., . . . Doroshow, J. (2000). Phase II trial of combination intraperitoneal cisplatin and 5-fluorouracil in previously treated patients with advanced ovarian cancer: long-term follow-up. *Gynecol Oncol*, 77(3), 433-438.
130. Mosteller, R. (1987). Simplified calculation of body-surface area. *N Eng J Med*, 317, 1098.
131. Nguyen-Duy, T., Nichaman, M., Church, T., Blair, S., & Ross, R. (2003). Visceral fat and liver fat are independent predictors of metabolic risk factors in men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 284, E1065-E1071.
132. Nielsen, S., Guo, Z., Johnson, M., Hensrud, D., & Jensen, M. (2004). Splanchnic lipolysis in human obesity. *J Clin Invest*, 113(11), 1582-1588.
133. Nieves, D., Cnop, M., Retzlaff, B., Walden, C., Brunzell, J., Knopp, R., & Kahn, S. (2003). The atherogenic lipoprotein profile associated with obesity and insulin resistance is largely attributable to intra-abdominal fat. *Diabetes*, 52(1), 172-179.

134. Nishioka, N., Matsuoka, T., Yashiro, M., Hirakawa, K., Olden, K., & Roberts, J. (2011). Linoleic acid enhances angiogenesis through suppression of angiostatin induced by plasminogen activator inhibitor 1. *Br J Cancer*, 105(11), 1750–1758.
135. No authors listed. (2008). Location of body fat plays key role in heart risk. Studies show some obese people are not at greater risk for heart disease. *Duke Med Health News*, 14(11), 11.
136. Ozols, R. (1989). Cisplatin dose intensity. *Semin Oncol*, 16, 22-30.
137. Pai, M., & Paloucek, F. (2000). The origin of the "ideal" body weight equations. *Ann Pharmacother*, 34(9), 1066-1069.
138. Papadakis, A., Perisinakis, K., & Damilakis, J. (2014. gada 17. July). Automatic exposure control in CT: the effect of patient size, anatomical region and prescribed modulation strength on tube current and image quality. *Eur Radiol*, Epub ahead of print.
139. Parks, E. (2002). Dietary carbohydrate's effects on lipogenesis and the relationship of lipogenesis to blood insulin and glucose concentrations. *Br J Nutr*, 87 Suppl 2, S247-S253.
140. Poikonen, P., Blomqvist, C., & Joensuu, H. (2001). Effect of obesity on the leukocyte nadir in women treated with adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil dosed according to body surface area. *Acta Oncol*, 40(1), 67-71.
141. Polovich, M., White, J., & Kelleher, L. (2005). *Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice (2nd izd.)*. Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.
142. Portilla, D., Li, S., Nagothu, K., Megyesi, J., Kaissling, B., Schnackenberg, L., . . . Beger, R. (2006). Metabolomic study of cisplatin-induced nephrotoxicity. *Kid Int*, 69, 2194–2204.
143. Prīmanis, J. (1937). *Ievads antropoloģijas metodikā*. Rīga: Valters un Rapa.
144. Puisset, F., Schmitt, A., & Chatelut, E. (2014). Standardization of chemotherapy and individual dosing of platinum compounds. *Anticancer Res*, 34(1), 465-470.
145. Ratain, M. (1998). Body-surface area as a basis for dosing of anticancer agents: science, myth or habit? *J Clin Oncol*, 16, 2297-2298.

146. Royer, B., Guardiola, E., Polycarpe, E., Hoizey, G., Delroeux, D., Combe, M., . . . Pivot, X. (2005). Serum and intraperitoneal pharmacokinetics of cisplatin within intraoperative intraperitoneal chemotherapy: influence of protein binding. *Anticancer Drugs*, 16(9), 1009-1016.
147. Romero-Corral , A., Somers, V., Sierra-Johnson, J., Thomas, R., Collazo-Clavell, M., Korinek, J., . . . Lopez-Jimenez, F. (2008). Accuracy of body mass index in diagnosing obesity in the adult general population. *Int J Obes (Lond)*, 32(6), 959-966.
148. Romero-Corral, A., Montori, V., Somers , V., Korinek, J., Thomas, R., Allison, T., . . . Lopez-Jimenez, F. (2006). Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet*, 368(9536), 666-678.
149. Roos, W., & Kaina, B. (2013). DNA damage-induced cell death: from specific DNA lesions to the DNA damage response and apoptosis. *Cancer Lett*, 332(2), 237-248.
150. Rose, D., Connolly, J., & Liu, X. (1995). Effects of linoleic acid and gamma-linolenic acid on the growth and metastasis of a human breast cancer cell line in nude mice and on its growth and invasive capacity in vitro. *Nutr Cancer*, 24(1), 33-45.
151. Ross, R., Aru, J., Freeman, J., Hudson, R., & Janssen, I. (2002). Abdominal adiposity and insulin resistance in obese men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 282(3), E657-663.
152. Sacco, J., Botten, J., Macbeth, F., Bagust, A., & Clark, P. (2010). The Average Body Surface Area of Adult Cancer Patients in the UK: A Multicentre Retrospective Study. *PLoS ONE*, 5(1), e8933.
153. Sawyer, M., & Ratain, M. (2001). Body surface area as a determinant of pharmacokinetics and drug dosing. *Invest New Drugs*, 19, 171-177.
154. Schindera, S., Nelson, R., Toth, T., Nguyen, G., Toncheva, G., DeLong, D., & Yoshizumi, T. (2008). Effect of patient size on radiation dose for abdominal MDCT with automatic tube current modulation: phantom study. *AJR Am J Roentgenol*, 190(2), W100-W105.
155. Schindera, S., Nelson, R., Yoshizumi, T., Toncheva, G., Nguyen, G., DeLong, D., & Szucs-Farkas, Z. (2009). Effect of automatic tube current modulation on radiation dose

- and image quality for low tube voltage multidetector row CT angiography: phantom study. *Acad Radiol*, 16(8), 997-1002.
156. Seth Loomba, R., & Arora, R. (2009). Fibrates: where are we now? *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 3(1), 91-96.
157. Sewell, G. J., & Kaestner, S. A. (2007). Chemotherapy dosing part I: scientific basis for current practice and use of body surface area. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 23-27.
158. Shaw, J., & Wolfe, R. (1987). Fatty acid and glycerol kinetics in septic patients and in patients with gastrointestinal cancer. The response to glucose infusion and parenteral feeding. *Ann Surg*, 205, 368-376.
159. Sheldon, W., Hartl, E., & McDermott, E. (1949). *Varieties of delinquent youth: an introduction to constitutional psychiatry*. New York: Harper.
160. Shepherd, F., Dancey, J., Arnold, A., Neville, A., Rusthoven, J., Johnson, R., . . . Eisenhauer, E. (2001). Phase II study of pemetrexed disodium, a multitargeted antifolate, and cisplatin as first-line therapy in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma: a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Cancer*, 92(3), 595-600.
161. Sieri, S., Krogh, V., Berrino, F., Evangelista, A., Agnoli, C., Brighenti, F., . . . Panico, S. (2010). Dietary glycemic load and index and risk of coronary heart disease in a large italian cohort: the EPICOR study. *Arch Intern Med*, 170(7), 640-647.
162. Slimību profilakses un kontroles centrs. (2013). *Latvijas iedzīvotāju nāves cēloņu datu bāze*. Rīga: SPKC.
163. Snyder, W., Cook, M., Nasset, E., Karhausen, L., Howells, G., & Tipton, I. (1975). *Report of the Task Group on Reference Men*. International Commission on Radiological Protection no. 23. Oxford, United Kingdom: Pergamon Press.
164. Sparreboom, A., Wolff, A., Mathijssen, R., Chatelut, E., Rowinsky, E., Verweij, J., & Baker, S. (2007). Evaluation of alternate size descriptors for dose calculation of anticancer drugs in the obese. *J Clin Oncol*, 25(30), 4707-4713.
165. Stark, A., Stahl, M., Kirchner, H., Krum, S., Prichard, J., & Evans, J. (2010). Body mass index at the time of diagnosis and the risk of advanced stages and poorly differentiated cancers of the breast: findings from a case-series study. *Int J Obes (Lond)*, 34(9), 1381-1386.

166. Stewart, S., Cutler, D., & Rosen, A. (2009). Forecasting the effects of obesity and smoking on U.S. life expectancy. *N Engl J Med*, 361(23), 2252-2260.
167. Szpunar, J., Makarov, A., Pieper, T., Keppler, B., & Lobinski, R. (1999). Investigation of metallodrug-protein interactions by size- exclusion chromatography coupled with inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). *Anal Chim Acta*, 387(2), 135.
168. Tahrani, A., Boelaert, K., Barnes, R., Palin, S., Field, A., Redmayne, H., . . . Rahim, A. (2008. gada 10. April). Body volume index: time to replace body mass index? *Endocrine Abstracts (Society of Endocrinology, British Endocrine Societies)*, 15, lpp. P104.
169. Taivans, I. (1997). *Plaušu funkcionālā diagnostika*. Rīga: Mc Ābols.
170. Teibe, U. (2007). *Bioloģiskā statistika*. Rīga: Lu Akadēmiskais apgāds.
171. Teibe, U., & Berķis, U. (2001). *Varbūtību teorijas un matemātiskās statistikas elementi medicīnas studentiem*. Rīga: AML/RSU.
172. The Federal, Provincial and Territorial Advisory Committee on Population Health. (1999). *Statistical Report on the Health of Canadians*. Ottawa: Health Canada.
173. Tisdale, M. (1997). Biology of cachexia. *J Natl Cancer Inst*, 89(23), 1763-1773.
174. Trzaska, S. (2005). Cisplatin. *Chemical & Engineering News*, 83(25), 1-162. Ielādēts no <http://pubs.acs.org/cen/coverstory/83/8325/8325cisplatin.html>
175. Turcotte, G. (1979). Erroneous nomograms for body-surface area. *New England Journal of Medicine*, 300, 1339.
176. Undevia, S., Gomez-Abuin, G., & Ratain, M. (2005). Pharmacokinetic variability of anticancer agents. *Nat Rev Cancer*, 5, 447-458.
177. Vague, J. (1956). The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr*, 4(1), 20-34.
178. Verschraagen, M., van der Born, K., Zwiers, T., & van der Vijgh, W. (2002). Simultaneous determination of intact cisplatin and its metabolite monohydrated cisplatin in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 772(2), 273-281.

179. (2013). Veselības aprūpe Latvijā, 2013. Rīga: SIA Medicīnas apgāds.
180. Veselības un darbspēju ekspertīzes ārstu valsts komisija. (2012). 2011.gada publiskais pārskats. Rīga.
181. Vitruvius, M. (bez datuma). De Architectura (Sēj. Book III, Chapter 1).
182. Wang, Y., Moss, J., & Thisted, R. (1992). Predictors of Body Surface Area. *J Clin Anesth*, 4-10.
183. Waterhouse, C., & Kemperman, J. (1971). Carbohydrate metabolism in subjects with cancer. *Cancer Res*, 31(9), 1273-1278.
184. Whelan, J., & McEntee, M. (2004). Dietary (n-6) PUFA and intestinal tumorigenesis. *J Nutr*, 134(12 Suppl), 3421S-3426S.
185. Wildiers, H., Highley, M., de Bruijn, E., & van Oosterom, A. (2003). Pharmacology of anticancer drugs in the elderly population. *Clin Pharmacokinet*, 42(14), 1213-1242.
186. World Health Organization. (2009). Global health risk :Mortality and burden of disease attributable to selected major risk.

PIELIKUMI

1. pielikums

RĪGAS STRADIŅA UNIVERSITĀTE ANATOMIJAS UN ANTROPOLOĢIJAS INSTITŪTS

ANKETAS Nr. _____

Vārds, Uzvārds _____

Dzimums: siev. vīr.

Dzimšanas datums _____

Pētījuma datums _____

Slimības kartes Nr. _____

Slimības _____

MĒRĪJUMI

3. Svars (kg) _____
4. Ķermeņa garums (cm) _____

MĒRĪJUMI	LABĀ PUSE	KREISĀ PUSE	LABĀ PUSE	KREISĀ PUSE	LABĀ PUSE	KREISĀ PUSE
svars						
1. Apkārtmēri (cm)						
a) augšdelma apkārtmērs						
b) apakšdelma apkārtmērs						
c) augšstilba apkārtmērs						
d) apakšstilba apkārtmērs						
2. Taukaudu kroku biezums						
a) zem lāpstiņas						
b) virs triceps brachii						
c) virs biceps brachii						
d) suprailiaca						
e) uz apakšdelma priekšpusē						
f) augšstilba priekšpusē						
g) uz ribu loka malas						
3. Attālums stars virslocītavpauguriem (cm)						
a) augšgelma kaulam						
b) apakšdelma kaulam						
c) augšstilba kaulam						
d) apakšstilba kaulam						

Datortomogrāfijas izmeklējuma rezultātu darba lapa (1)

P.Stradina kliniska uni...
Sensation Open
CT 2007S

*29-May-1990, F, 20Y

27-Dec-2010
15:01:35

VOI	1	2	3	4
Volume [cm³]	13239.51	2702.15	6435.75	1619.44
Height [cm]	100.00	100.00	100.00	21.00
Mean [HU]	-95.0	241.9	29.6	-713.7
SD [HU]	17.9	82.4	7.3	48.3
L Threshold [HU]	-120	100	15	-800
U Threshold [HU]	-50	400	40	-600
L Eval Limit [HU]	-120	100	15	-800
U Eval Limit [HU]	-50	400	40	-600

Datortomogrāfijas izmeklējuma rezultātu darba lapa (2)



Materiāls un metodes

2.3.1. tabula

Dažādu vielu blīvumi datortomogrāfijā, izteikti Haunsfilda vienībās

Viela	HU (Haunsfilda vienības)
gaiss	-1000
plaušas	-500
tauki	-84 (no -50 līdz -120)
ūdens	0
CSF	15
asinis	30 līdz 45
muskuļi	40
mīkstie audi	100 līdz 300
kauli	400(spongiozie) līdz 1000 (blīvie)

2.4.1.1. tabula

Cisplatīna pacientu raksturojums un cisplatīna devas pacientiem, kuri saņēma ķīmijterapijas kursu

n	Vecums	Diagnoze	Cisplatīna deva (mg)	Svars/augums
P01	69 gadi (vīrietis)	Plaušu vēzis III stadija	125 mg	83,40 kg/168,10 cm
P02	67 gadi (vīrietis)	Plaušu vēzis III stadija	125 mg	82,10 kg/170,20 cm
P03	66 gadi (vīrietis)	Plaušu vēzis III stadija	125 mg	81,10 kg/167,00cm
P04	67 gadi (vīrietis)	Plaušu vēzis III stadija	125 mg	80,90 kg/171,80cm
P05	54 gadi (vīrietis)	Plaušu vēzis III stadija	150 mg	85,37kg/174,30 cm
P06	54 gadi (vīrietis)	Plaušu vēzis III stadija	150 mg	88,44kg/172,15 cm
P07	57 gadi (vīrietis)	Plaušu vēzis III stadija	150 mg	82,20kg/170,35 cm
P08	56 gadi (vīrietis)	Plaušu vēzis III stadija	150 mg	84,40kg/175,65 cm
P09	51 gads (vīrietis)	Plaušu vēzis III stadija	130 mg	70,06kg/174,60 cm
P10	54 gadi (vīrietis)	Plaušu vēzis III stadija	130 mg	73,15kg/170,65 cm
P11	50 gadi (vīrietis)	Plaušu vēzis III stadija	130 mg	75,50kg/178,30 cm

P12	52 gadi (vīrietis)	Plaušu vēzis III stadija	130 mg	71,16kg/177,75 cm
P13	53 gadi (vīrietis)	Plaušu vēzis III stadija	130 mg	94,16kg/187,70 cm
P14	55 gadi (vīrietis)	Plaušu vēzis III stadija	130 mg	97,18kg/182,20 cm
P15	59 gadi (vīrietis)	Plaušu vēzis III stadija	130 mg	96,60kg/188,80 cm
P16	58 gadi (vīrietis)	Plaušu vēzis III stadija	130 mg	95,50kg/184,05 cm
P17	70 gadi (sieviete)	Plaušu vēzis III stadija	130 mg	75,80 kg/158,80 cm
P18	66 gadi (sieviete)	Plaušu vēzis III stadija	130 mg	88,00 kg/157,30 cm
P19	67 gadi (sieviete)	Plaušu vēzis III stadija	130 mg	86,00 kg/166,90 cm
P20	69 gadi (sieviete)	Plaušu vēzis III stadija	130 mg	96,00 kg/162,80 cm



2.4.2.1. attēls. Augstas izšķirtspējas masas spektrometrs Agilent 6230 TOF LC/MS (autore- I. Nakurte)

2.4.2.1. tabula

Kustīgās fāzes gradienta režīms

Laiks, min	Kustīgā fāze A, %	Kustīgā fāze B, %
0	95	5
0,5	95	5
3	5	95
7	5	95
7,1	95	5
9	95	5

Pacientu raksturojums cisplatīna noteikšanai urīnā ar hromatogrāfijas metodi

Pacientu raksturojums Pacients	Vecums/dzimums (gadi/ v vai s)	Svars/ augums (kg/ cm)	Cisplatīna deva (mg)
01	69/ v	83,4/168,1	125
02	67/ v	82,1/170,2	125
03	66/v	81,1/167,0	125
04	67/ v	80,9/171,8	125
05	54/ v	85,4/174,3	150
06	54/v	88,4/172,2	150
07	57/v	82,2/170,4	150
08	56/v	84,4/175,7	150
09	51/ v	70,1/174,6	130
10	54/v	73,2/170,7	130
11	50/v	75,5/178,3	130
12	52/v	71,2/177,8	130
13	53/v	94,2/187,7	130
14	55/v	97,2/182,2	130
15	59/v	96,6/188,8	130
16	58/v	95,5/184,1	130
17	70/s	75,8/158,8	130
18	66/s	88,0/157,3	130
19	67/s	86,0/166,9	130
20	69/s	96,0/162,8	130

Pacientu urīna cisplatīna farmakokinētiskie dati

Pacients	Deva mg/m ²	C mg/mL	AUC m/h/L	CL R mL/h	fe (%)
P01	125	0,03	0,26± 0,16	58,06± 12,9	11,11± 6,30
P02	125	0,03	0,27±0,16	58,96± 11,44	11,66± 5,55
P03	125	0,03	0,28±0,17	58,79± 11,81	12,17± 5,73
P04	125	0,03	0,27±0,13	57,24± 12,22	11,86± 5,42
P05	150	0,03	0,35±0,22	58,28± 12,44	12,46± 6,39
P06	150	0,04	0,39±0,22	59,01± 11,41	13,97± 5,98
P07	150	0,03	0,37±0,21	58,99± 11,56	13,23± 5,72
P08	150	0,03	0,37±0,22	58,71± 11,82	13,23± 5,95
P09	130	0,01	0,12±0,02	57,88± 13,46	5,44± 4,31
P10	130	0,01	0,12±0,02	57,92± 13,53	5,41± 4,31
P11	130	0,0023	0,18±0,06	59,25± 10,96	8,23± 3,34
P12	130	0,0021	0,17±0,08	59,35± 11,02	8,32± 3,35
P13	130	0,023	0,27±0,14	58,59± 12,24	13,11± 8,25
P14	130	0,023	0,25±0,07	57,89± 13,08	11,78± 4,88
P15	130	0,023	0,26±0,09	58,07± 11,80	12,03±5,77
P16	130	0,021	0,16±0,09	94,08± 27,74	10,46± 4,37
P17	130	0,023	0,15±0,13	181,51± 202,18	12,60± 7,36
P18	130	0,023	0,14±0,1	154,15± 30,01	11,30±5,02
P19	130	0,023	0,14±0,11	151,44± 128,41	12,16±5,83
P20	130	0,021	0,13±0,1	160,65± 149,38	10,84±5,25

Rezultāti

4.1. tabula

Okoloģiskās pacientu grupas raksturojums pēc slimības diagnozes

Diagnoze	Skaitis	%
Krūts vēzis	28	16,3
Plaušu vēzis	67	39,0
Hodžkina limfoma	12	7,0
Gremošanas sistēmas audzēji	37	21,5
Uroloģiskās sistēmas audzēji	12	7,0
Ginekoloģiskās sistēmas audzēji	4	2,3
Citas lokalizācijas onkoloģiskie audzēji	12	7,0
Kopā	172	100,0

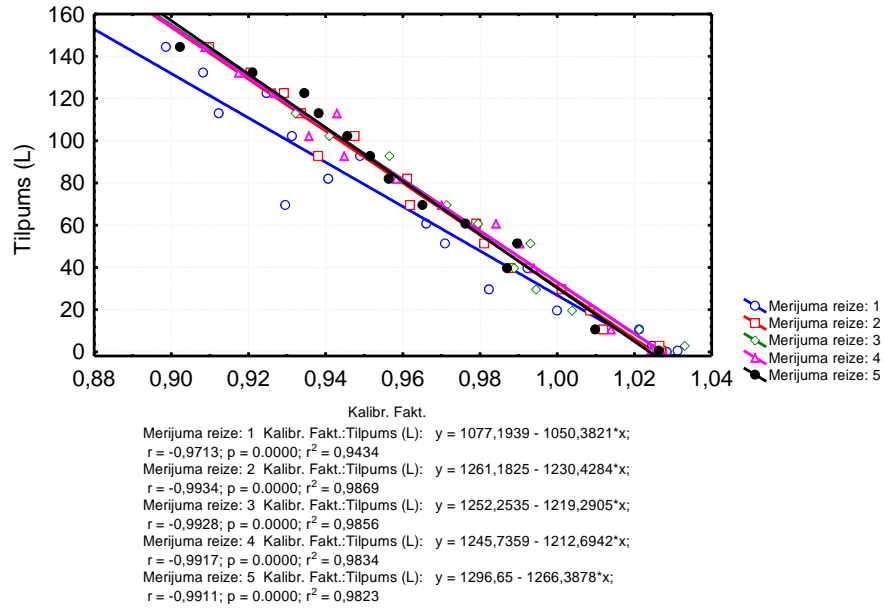
4.2.3.1. tabula

ĶMI, taukaudu masas, ķermeņa svara un taukaudu blīvuma proporcijas no datortomogrāfijas datiem, to savstarpējās korelācijas

		ĶMI	Taukaudu masa	Svars (kg)	Taukaudu blīvuma proporcija (pēc DT)
ĶMI	Pearson Correlation	1	0,775**	0,862**	0,514**
	Sig. (2-tailed)		0,000	0,000	0,000
	N	210	210	210	49
Taukaudu masa	Pearson Correlation	0,775**	1	0,686**	0,703**
	Sig. (2-tailed)	0,000		0,000	0,000
	N	210	210	210	49
Taukaudu blīvuma proporcija (pēc DT)	Pearson Correlation	0,514**	0,703**	0,325*	1
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	0,023	
	N	49	49	49	49

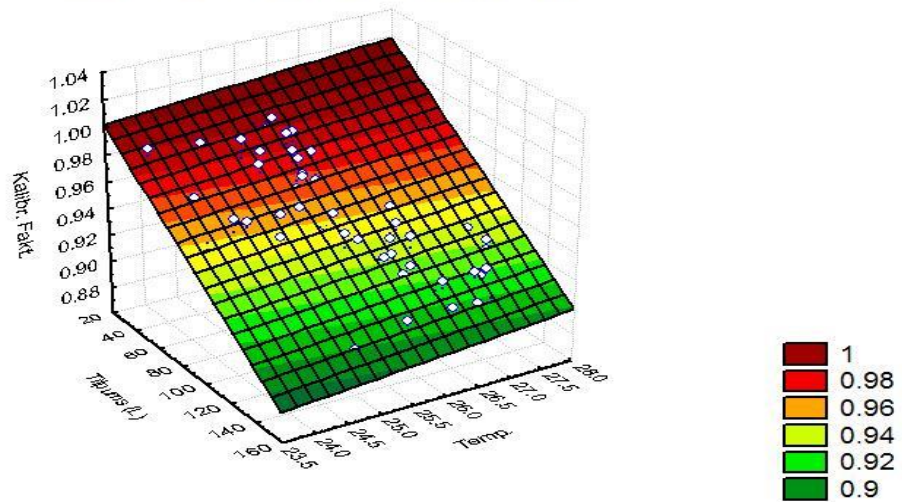
**Korelācija ir nozīmīga 0,01 līmenī (2-izlašu).

*Korelācija ir nozīmīga 0,05 līmenī (2-izlašu).



4.2.1.2. attēls. Kalibrācijas faktora izmaiņas atsevišķos mērījumos

3D Surface Plot (PletizmogrKalibrac1 7v*77c)
 Exclude cases: 1:22
 Kalibr. Fakt. = $0,9335 - 0,0009 \cdot x + 0,0036 \cdot y$



4.2.1.3. attēls. Kalibrācijas faktora izmaiņas atkarībā no temperatūras

Cisplatīna koncentrācija (mg/l) pacientu asins serumā

	K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7
P01	0	0,451	1,217	1,191	0,493	0,220	0,09
P02	0	0,740	1,723	1,116	0,726	0,452	0,214
P03	0	0,658	1,353	0,958	0,328	0,301	0,094
P04	0	0,488	1,259	1,002	0,500	0,230	0,154
P05	0	0,325	1,028	0,981	0,308	0,254	0,055
P06	0	0,395	1,156	0,901	0,411	0,3	0,145
P07	0	0,412	1,856	0,965	0,658	0,245	0,108
P08	0	0,146	1,293	0,744	0,378	0,338	0,126
P09	0	1,173	3,856	1,898	1,029	0,618	0,369
P10	0	1,045	3,244	1,774	1,011	0,701	0,259
P11	0	1,293	2,408	1,254	1,044	0,679	0,338
P12	0	1,122	2,456	1,686	1,115	0,645	0,298
P13	0	0,561	6,429	0,676	0,354	0,241	0,206
P14	0	0,859	6,123	0,705	0,485	0,356	0,245
P15	0	0,645	5,432	0,745	0,442	0,302	0,219
P16	0	0,596	5,544	0,712	0,466	0,312	0,190
P17	0	0,486	0,757	0,823	0,663	0,362	0,273
P18	0	0,559	0,736	0,843	0,601	0,419	0,21
P19	0	0,512	0,701	0,795	0,623	0,399	0,255
P20	0	0,489	0,678	0,895	0,698	0,402	0,245

K1 – ķīmijterapijas kursa sākumā;

K2 – cisplatīna koncentrācija pēc 0.33 stundām;

K3 – cisplatīna koncentrācijapēc 2 stundām;

K4 – cisplatīna koncentrācija pēc 3 stundām;

K5 – cisplatīna koncentrācija pēc 24 stundām;

K6 – cisplatīna koncentrācija pēc 48 stundām;

K7 – cisplatīna koncentrācija pēc 72 stundām.

4.4.2.2. tabula

**Sakarības starp triglicerīdiem, cisplatīna devu, antropometriskajiem mērījumiem,
vecumu un dzimumu (n = 118)**

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
1. Triglicerīdu līmeņa izmaiņas	-							
2. Cisplatīna deva	,50***	-						
3. Sākotnējais triglicerīdu līmenis	,32***	,45***	-					
4. Tauku masa	,47***	,16	,41***	-				
5. Muskuļu masa	,48***	,33***	,52***	,60***	-			
6. Kaulu masa	,34***	,24*	,39***	,17	,64***	-		
7. Vecums	-,15	-,23*	-,12	-,03	-,22*	-,07	-	
8. Dzimums	-,06	-,19*	-,03	,31**	-,24*	-,67***	,01	-

Piezīme. Vīrieši un sievietes tika kodēti attiecīgi ar 1 un 2.

*** p < 0,001. ** p < 0,01. * p < 0,05.

4.4.2.3. tabula

**Standarta daudzfaktoru lineārās regresijas analīze starp triglicerīdu līmeņa
izmaiņām, cisplatīna devu, sākotnējo triglicerīdu līmeni, ķermeņa tauku masu,
muskuļu masu un kaulu masu un dzimumu (n=118)**

Predictors	B	SEB	β
Cisplatīna deva	0,01	0,00	0,43***
Sākotnējie triglicerīdi	-0,18	0,10	-0,16
Taukmasa	0,03	0,01	0,31**
Muskuļu masa	0,02	0,01	0,20
Kaulu masa	0,03	0,03	0,14
Dzimums	0,03	0,11	0,03

Modelis: F (6, 112) = 15,94, p < 0,001; R² = 0,47, koriģētais R² = 0,44.

*** p < 0,001. ** p < 0,01.

Sakarības starp triglicerīdiem, antropometriskajiem mērījumiem un taukaidu kroku biezumu

Korelācijas										
		Triglice- rīdi (sākotnē- -jie)	Triglicerīdi 0,5 – 2,0 (mmol/l)	Svars (kg)	ĶMI	Triglice- rīdu izmaiņas	Taukaidu masa	Taukaidu kroku biezums zem lāpstiņas	Taukaidu kroku biezums virs biceps brachii	Taukaidu kroku biezums suprailiaca
Triglicerīdi (sākotnējie)	Pearson Correlation	1	,786**	,581**	,443**	,324**	,359**	,333**	,214*	,284**
	Sig. (2-tailed)		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,020	,002
	N	118	118	118	118	118	118	118	118	118
Triglicerīdi (0,5 – 2,0 mmol/l)	Pearson Correlation	,786**	1	,781**	,666**	,840**	,544**	,537**	,350**	,317**
	Sig. (2-tailed)	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	118	118	118	118	118	118	118	118	118
Svars (kg)	Pearson Correlation	,581**	,781**	1	,862**	,685**	,686**	,633**	,401**	,392**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	118	118	210	210	118	210	210	210	210
ĶMI	Pearson Correlation	,443**	,666**	,862**	1	,629**	,775**	,781**	,593**	,560**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,000
	N	118	118	210	210	118	210	210	210	210
Triglicerīdu izmaiņas	Pearson Correlation	,324**	,840**	,685**	,629**	1	,516**	,529**	,348**	,236*
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,000	,010
	N	118	118	118	118	118	118	118	118	118

4.4.2.4. tabulas turpinājums

Taukaudu masa	Pearson Correlation	,359**	,544**	,686**	,775**	,516**	1	,830**	,737**	,741**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,000
	N	118	118	210	210	118	210	210	210	210
Taukaudu kroku biezums zem lāpstiņas	Pearson Correlation	,333**	,537**	,633**	,781**	,529**	,830**	1	,710**	,736**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,000
	N	118	118	210	210	118	210	210	210	210
Taukaudu kroku biezums virs biceps brachii	Pearson Correlation	,214*	,350**	,401**	,593**	,348**	,737**	,710**	1	,664**
	Sig. (2-tailed)	,020	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,000
	N	118	118	210	210	118	210	210	210	210
Taukaudu kroku biezums suprailiaca	Pearson Correlation	,284**	,317**	,392**	,560**	,236*	,741**	,736**	,664**	1
	Sig. (2-tailed)	,002	,000	,000	,000	,010	,000	,000	,000	
	N	118	118	210	210	118	210	210	210	210

*Korelācija ir nozīmīga 0.05 līmenī (2-izlašu)

** Korelācija ir nozīmīga 0.01 līmenī (2-izlašu)

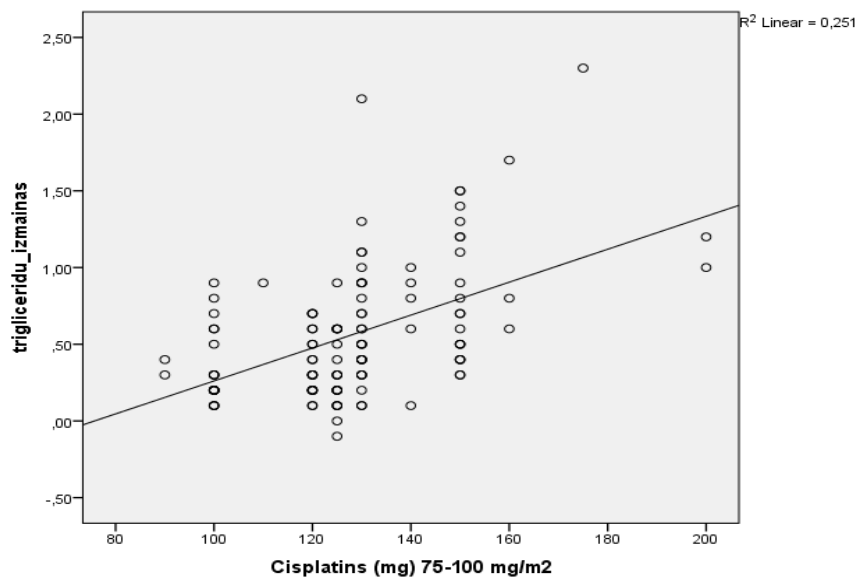
Sakarības starp triglicerīdiem, antropometriskajiem mērījumiem, cisplatīna devu un virsmas laukuma starpību

		Svars (kg)	ĶMI	Triglicerīd u izmaiņas	Taukaud u masa	Taukaudu kroku biezums zem lāpstiņas	Cisplatīns(mg) 75-100 mg/m ²	Virsmas laukumu starpība
Svars (kg)	Pearson Correlation	1	,862**	,685**	,686**	,633**	,365**	-,910**
	Sig. (2-tailed)		,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	210	210	118	210	210	122	209
ĶMI	Pearson Correlation	,862**	1	,629**	,775**	,781**	,206*	-,720**
	Sig. (2-tailed)	,000		,000	,000	,000	,023	,000
	N	210	210	118	210	210	122	209
Triglicerīdu izmaiņas	Pearson Correlation	,685**	,629**	1	,516**	,529**	,501**	-,588**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000		,000	,000	,000	,000
	N	118	118	118	118	118	118	117
Taukaudu masa	Pearson Correlation	,686**	,775**	,516**	1	,830**	,135	-,607**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000		,000	,137	,000
	N	210	210	118	210	210	122	209
Taukaudu kroku biezums zem lāpstiņas	Pearson Correlation	,633**	,781**	,529**	,830**	1	,126	-,531**
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000		,166	,000
	N	210	210	118	210	210	122	209

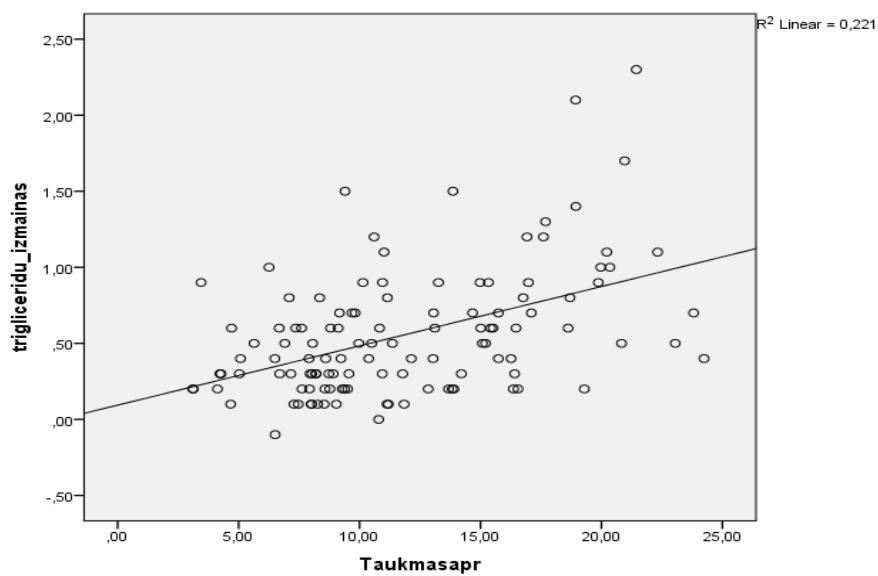
Cisplatīns (mg) 75-100 mg/m ²	Pearson Correlation	,365**	,206*	,501**	,135	,126	1	-,397**
	Sig. (2-tailed)	,000	,023	,000	,137	,166		,000
	N	122	122	118	122	122	122	121
Virsmas laukumu starpība	Pearson Correlation	-,910**	-,720**	-,588**	-,607**	-,531**	-,397**	1
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	
	N	209	209	117	209	209	121	209

* Korelācija ir nozīmīga 0.05 līmenī (2-izlašu);

** Korelācija ir nozīmīga 0.01 līmenī (2-izlašu).



4.4.2.2. attēls. Sakarība starp cisplatīna devu un triglicerīdu līmeņa izmaiņām



4.4.2.3. attēls. Sakarība starp tauku masu un triglicerīdu līmeņa izmaiņām

4.4.2.6. tabula

Daudzfaktoru lineārā regresija triglicerīdu pieauguma atkarībai no taukaudu, muskuļu un kaulu masas, triglicerīdu sākotnējā līmeņa un devu starpības sievietēm

Mainīgie lielumi	B	SEB	β	t
Triglicerīdi (sākotnēji)	-0,26	0,23	-0,22	-1,13
Taukaudu masa	0,02	0,01	0,58	2,54*
Muskuļu masa	0,06	0,06	0,21	0,89
Kaulu masa	0,01	0,02	0,07	0,29
Devu starpība	0,00	0,00	0,07	0,23
Modelis F (5,28) = 3,05, p < 0,05, R ² = 0,35				

* p<0,05

4.4.2.7. tabula

Daudzfaktoru lineārā regresija triglicerīdu pieauguma atkarībai no taukaudu, muskuļu un kaulu masas, triglicerīdu sākotnējā līmeņa un devu starpības vīriešiem

Mainīgie lielumi	B	SEB	β	t
Triglicerīdi (sākotnēji)	0,01	0,11	0,01	0,09
Taukaudu masa	0,03	0,01	0,52	4,07***
Muskuļu masa	0,11	0,06	0,37	2,04*
Kaulu masa	0,01	0,01	0,10	0,77
Devu starpība	0,01	0,00	0,43	3,48**
Modelis F (5,77) = 12,99, p < 0,001, R ² = 0,46				

* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001

4.4.2.8. tabula

Daudzfaktoru lineārā regresija triglicerīdu pieauguma atkarībai no taukaudu, muskuļu un kaulu masas, triglicerīdu sākotnējā līmeņa un devu starpības visiem dalībniekiem

Mainīgie lielumi	B	SEB	β	t
Triglicerīdi (sākotnēji)	-0,04	0,10	-0,04	-0,41
Taukaudu masa	0,03	0,01	0,59	5,76***
Muskuļu masa	0,12	0,04	0,40	3,17**
Kaulu masa	0,01	0,01	0,10	0,66
Devu starpība	0,01	0,00	0,37	3,21**
Dzimums	-0,10	0,11	-0,12	-0,95
Modelis F (6,110) = 12,37, p < 0,001, R ² = 0,40				

** p<0,01, *** p<0,001

P-1.1. tabula. **Ķermeņa virsmas laukuma aprēķini pēc dažādām virsmas laukuma formulām (grupu statistika)**

	Dzimums	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Ķermeņa virsmas laukums (Mosteller), m ²	Vīrietis	99	1,9469	0,22019	0,02213
	Sieviete	103	1,7765	0,18687	0,01841
Ķermeņa virsmas laukums (Du Bois), m ²	Vīrietis	99	1,9356	0,19943	0,02004
	Sieviete	103	1,7542	0,16250	0,01601
Ķermeņa virsmas laukums (Gehan and George), m ²	Vīrietis	99	1,9594	0,22406	0,02252
	Sieviete	103	1,7949	0,19305	0,01902
Ķermeņa virsmas laukums (Boyd), m ²	Vīrietis	99	1,9613	0,23113	0,02323
	Sieviete	103	1,8059	0,20445	0,02014
Ķermeņa virsmas laukums (Haycock), m ²	Vīrietis	99	1,9571	0,23247	0,02336
	Sieviete	103	1,7905	0,20081	0,01979

P- 1.2. tabula. Neatkarīgu izlašu Līvena un t testa rezultāti ķermeņa virsmas laukuma aprēķiniem saistībā ar pacienta dzimumu

Independent Samples Test									
	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
								Lower	Upper
Ķermeņa virsmas laukums (Mosteller), m ²	0,985	0,322	00,935	200	0,000	0,17032	0,02870	0,11374	0,22691
Ķermeņa virsmas laukums (Du Bois), m ²	1,958	0,163	70,099	200	0,000	0,18138	0,02555	0,13100	0,23176
Ķermeņa virsmas laukums (Gehan and George), m ²	0,744	0,390	50,598	200	0,000	0,16454	0,02939	0,10658	0,22250
Ķermeņa virsmas laukums (Boyd), m ²	0,333	0,565	50,066	200	0,000	0,15539	0,03067	0,09491	0,21588
Ķermeņa virsmas laukums (Haycock), m ²	0,643	0,424	50,457	200	0,000	0,16659	0,03053	0,10639	0,22678

P- 1.3. tabula. Grupu (dažādu dzimumu) ķermeņa atsevišķu elementu tilpumu aprakstošā statistika

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Augšdelma tilpums (labā puse) cm ³	Equal variances assumed	0,367	,545	10,878	162	0,062	2,09494	1,11567	-0,10818	4,29806
Augšdelma tilpums (kreisā puse) cm ³	Equal variances assumed	0,671	,414	10,841	162	0,067	2,02243	1,09849	-,14678	4,19164
Apakšdelma tilpums (labā puse) cm ³	Equal variances assumed	0,301	,584	50,975	162	0,000	4,78936	0,80155	3,20654	6,37219
Apakšdelma tilpums (kreisā puse) cm ³	Equal variances assumed	1,963	,163	70,063	162	0,000	3,70918	0,52513	2,67220	4,74615
Roku tilpums, cm ³	Equal variances assumed	0,074	,786	30,720	162	0,000	12,61591	3,39151	5,91864	19,31318
Augšstilba tilpums (labā puse) cm ³	Equal variances assumed	8,602	,004	-1,082	162	0,281	-2,51470	2,32484	-7,10560	2,07620
Apakšstilba tilpums (labā puse) cm ³	Equal variances assumed	2,511	,115	40,650	161	0,000	4,12063	0,88612	2,37071	5,87055
Augšstilba tilpums (labā puse) cm ³	Equal variances assumed	4,527	,035	-1,755	162	0,081	-4,05281	2,30942	-8,61325	0,50763
Apakšstilba tilpums (kreisā puse) cm ³	Equal variances assumed	3,551	,061	40,380	161	0,000	4,13072	0,94317	2,26814	5,99330
Kāju tilpums, cm ³	Equal variances assumed	1,768	,186	,168	161	0,867	1,01642	6,06050	-10,95191	12,98475

1-03/141
23.09.10



LATVIJAS UNIVERSITĀTE
KARDIOLOĢIJAS ZINĀTNISKAIS INSTITŪTS

Pilsorņu iela 13, Rīga, LV - 1002; tālr. 67069575; fakss 67614641;
e-pasts: dzerve@iki.eunet.lv

Latvijas Universitātes Kardioloģijas zinātniskā institūta
klīniski-fizioloģisko pētījumu, zāļu un farmaceutisko
produktu klīniskās izpētes
Ētikas komiteja

IZRAKSTS
no 2010. g. 22. septembra sēdes protokola Nr. 8
(Piedalās 7 Komitejas locekļi /pavisam 9/)

Dienas kārtībā: p.1. Par klīniski-fizioloģisku pētījumu „Onkoloģisko slimnieku antropometrisko parametru, ķermeņa tilpuma noteikšana un izmantošana precīzai ķīmijpreperātu devas novērtēšanai”.

Klausījās: I.Kukuļa ziņojumu par iesniegtajiem dokumentiem (pieteikums ar klīniski-fizioloģiskā pētījuma mērķu, izpildes gaitas un pielietojamo metodiku aprakstu; Informēta pacienta piekrišana pētījuma datu apstrādei un aizsardzībai - latviešu un krievu valodā; datu reģistrācijas forma; antropoloģisko mērījumu reģistrācijas forma). Pētījums tiks veikts P.Stradiņa klīniskās universitātes slimnīcas onkoloģijas klīnikā. Iesaistīšanās pētījumā ir brīvprātīga. Paredzēts iesaistīt 140-160 personas (gan pacienti, gan veselu cilvēku kontrolgrupa). Izpildes laika grafiks: sākums 2010. gada 1. oktobris, beigas 2011. gada 1. oktobris. Atbildīgā pētniece par klīniski-fizioloģiskā pētījuma izpildes gaitu ir Dr. Aija Geriņa-Bērziņa.

LĒMUMS: ĒK akceptē klīniski-fizioloģiskā pētījuma „Onkoloģisko slimnieku antropometrisko parametru, ķermeņa tilpuma noteikšana un izmantošana precīzai ķīmijpreperātu devas novērtēšanai” izpildi, kā arī akceptē Dr.Aijas Geriņas-Bērziņas kandidatūru kā atbildīgo par pētījuma izpildes gaitu.

Izraksts pareizs



ĒK sekretārs:

Dr.med. I.Kukulis



LATVIJAS UNIVERSITĀTE
KARDIOLOĢIJAS ZINĀTNISKAIS INSTITŪTS

Pilsõņu iela 13, Rõga, LV - 1002; tãlr. 67069575; fakss 67614641;
e- pasts: dzerve@iki.eunet.lv

1-03/29
28.09.12.

Latvijas Universitãtes Kardioloģijas zinãtniskã institũta
klĩniski-fizioloģisko pẽtĩjumu, zãļu un farmaceitisko produktu
klĩniskãs izpẽtes
Ētikas komiteja

IZRAKSTS

no 2012. g. 26. septembra sẽdes protokola Nr. 9

(Piedalãs 6 Komitejas locekļi /pavisam 9/)

Dienas kãrtĩbã: p.l. Par klĩniski-fizioloģisku pẽtĩjumu „Cisplatĩna (Platinol) un Taksola (Paclitaxel) noteikšana asins sẽrumã ar hromatogrãfijas metodi onkoloģiskiem slimniekiem ķĩmijterapijas toksicitãtes izvẽrtẽšanai, kas saistĩta ar aptaukošanos”.

Klausĩjãs: I.Kukuļa ziņojumu par iesniegtajiem dokumentiem (pieteikums ar pẽtĩjuma mẽrķu, izpildes gaitas un pielietojamãs metodikas aprakstu; pẽtĩjuma datu reģistrãcijas forma; Informẽta pacienta piekrišana pẽtĩjuma datu apstrãdei un aizsardzĩbai - latviešu un krievu valodã). Pẽtĩjumã paredzẽts iekļaut 10-20 onkoloģiskos slimniekus (pacientus ar plaušu vẽzi, sievietes ar krũts vai olnĩcas vẽzi - kuriem ir normãla ķermeņa masa vai aptaukošãnãs). Paredzẽts veikt pacientu antropometrisko parametru noteikšanu, taukãudu noteikšanu ar datortomogrãfijas metodi, asins un urĩna paraugu vãkšanu un analĩzi. Pẽtĩjuma norises vieta - P. Stradiņa klĩniskãs universitãtes slimnĩcas onkoloģijas klĩnika. Pẽtĩjuma vadĩtãja ir Dr.Aija Gerĩņa-Bẽrziņa. Pẽtĩjuma izpildes laika grafĩks - sãkums 2012. gada 01. oktobris, beigas 2013. gada 01. oktobris. Datu iegũšanas un analĩzes gaitã tiks nodrošinãta anonimitãte un fizisko personu datu aizsardzĩba.

LĒMUMS: ĒK akceptẽ klĩniski-fizioloģiskã pẽtĩjuma „Cisplatĩna (Platinol) un Taksola (Paclitaxel) noteikšana asins sẽrumã ar hromatogrãfijas metodi onkoloģiskiem slimniekiem ķĩmijterapijas toksicitãtes izvẽrtẽšanai, kas saistĩta ar aptaukošanos” izpildi.

Izraksts pareizs



ĒK sekretãrs:

Dr.med. I.Kukulis

Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca.
Onkoloģijas klīnika.

Datu reģistrācijas forma.

Dalībnieka reģistrācija.

Vārds, Uzvārds: _____

Dzimums: siev. vīr.

Dzimšanas datums:

Pētījuma datums:

Slimības kartes Nr.: _____

Diagnozes kods: -

Diagnoze: _____

Saņemtā terapija:

Datums.

- ķīmijterapija (adjuvanta/paliatīva) _____
 staru terapija (adjuvanta/paliatīva) _____
 simptomātiska _____

Mērījumu metode:

- antropometrijas
 datortomogrāfijas
 pletismogrāfijas

Ķermeņa konstitūcijas parametri:

Ķermeņa svars (kg): 00,0
 Ķermeņa garums (cm): 000,0
 Ķermeņa virsmas laukums(m²): 0,00
 Ķermeņa tilpums (m³): 0,000
 Ķermeņa tauku blīvums(kg/m³) 0000,0

Laboratoriskie rādītāji:*Hematoloģija.*

Datums				
Eritrocīti(4,5 – 5,9) 10x12/L				
Hemoglobīns(126 – 175) g/l				
Leikocīti(4,0 – 9,8) 10x9/L				
Trombocīti (150 – 410)10x9/L				
EGA(1 – 20) mm/h				

Klīniskā bioķīmija.

Datums				
Kreatinīns (30 – 106) μmol/L				
Glomerulu filtrācijas ātrums ml/min				
Kopējais olbaltums(1,9-3,3)g/l				
Albumīni (1,5-2,0)g/l				
Triglicerīdi(0,5-2,0 mmol/l)				

Ķīmijterapijas shēma:

Nr. p.k.	Medikamenta nosaukums	Saņemtā deva(mg)	Nepieciešamā deva(mg)

Datortomogrāfijas mērijumi

Mērijuma tips	Rezultāts	Vienības
Kopējais ķermeņa svars		(kg)
Ķermeņa tauku tilpums		(m ³)
Ķermeņa tauku blīvums		(m ³)
Liesā ķermeņa masa		%
Kaulu masa		%
Apstarojuma doza		mGy

Pletismogrāfijas mērijumi

Nr. p.k.	Kalibrācijas faktors	Ķermeņa tilpums (m ³)

Informēta pacienta piekrišana pētījuma datu apstrādei un aizsardzībai.

Pētījuma mērķis – nodrošināt ķīmijterapijas optimālu rezultātu mērot un apreikšot pacienta tilpumu salīdzinot ar standarta virsmas laukuma noteikšanas metodi. Pētījuma ietvaros Jums tiks veikti ķermeņa parametru mērījumi pēc antropometrijas metodes (svars, augums, taukaidu kroku biezuma noteikšana, attālums starp virsliecītavu pauguriem), un/vai datortomogrāfija krūšu kurvī un vēdera dobumam tauku blīvuma noteikšanai, un/vai pletismogrāfija (gaisa satura [apjoma] svārstības izmaiņas visā ķermenī). Pamatojoties uz iegūtajiem rezultātiem, tiks veikta datu apstrāde, Jūs saņemsiet papildus informāciju par savu slimību un ārstēšanu, svara izmaiņām ķīmijterapijas laikā. Piedalīšanās pētījumā palīdzēs sasniegt labāku ķīmijterapijas efektivitāti, prognozēt un samazināt terapijas radītos blakusefektus.

Jūsu iegūtie mērījumu dati netiek saistīti ar Jums (mērījumu rezultāti tiek publicēti, bet netiek saistīti ar Jums).

Dati netiek izsniegti trešajai personai.

Jūsu personas dati tiek apstrādāti atbilstoši likumam par personas datu aizsardzību.

Es esmu gan rakstveidā, gan mutiski informēts(a) par pētījumu, kā arī esmu saņēmi(usi) mani apmierinošas atbildes uz saviem jautājumiem. Es piekrītu piedalīties šajā pētījumā; apzinos, ka mana dalība tajā ir pilnīgi brīvprātīga un, ka es jebkurā brīdī, nesniedzot nekādus paskaidrojumus, varu izstāties no pētījuma. Es atļauju veikt datu apstrādi, kā minēts šajā dokumentā.

Pacienta paraksts

Pacienta vārds, uzvārds drukātiem burtiem

Datums

Pētnieka paraksts

Pētnieka vārds, uzvārds drukātiem burtiem

Datums

Согласие уведомлённого пациента о обработке и защите данных исследования.

Цель исследования - обеспечить химиотерапии для достижения оптимальных результатов измеренных и рассчитанных доз химиотерапии у больных с относительно нормальной массой тела или с тенденцией к ожирению. Вам будут сделаны измерения параметров тела с помощью антропометрического метода (вес, рост, установление толщины жировой складки, расстояние между холмов сверх суставов), и/или компьютерная томография грудной клетки и установление жировой плотности брюшной полости. Перед химиотерапией, в течение трех дней будет взята ваша кровь (в общей сложности около 10-15мл крови) и моча. На основании полученных результатов, будет сделана обработка данных, Вы получите дополнительную информацию о своей болезни и лечении, изменения веса при химиотерапии. Участие в исследовании будет способствовать улучшению химиотерапевтической эффективности, прогнозированию и уменьшению побочных эффектов, что вызвано лечением.

Ваши полученные данные измерений не имеют отношения к Вам (данные измерений будут опубликованы, но не будут иметь отношения к Вам).

Данные не выдаются третьим сторонам.

Ваши личные данные обрабатываются в соответствии с законом о защите личных данных.

Я информирован (-а) письменно и в устной форме о исследовании, а также я получил (-а) меня удовлетворительные ответы на свои вопросы. Я согласен (-а) участвовать в этом исследовании; понимаю, что мое участие в нем является полностью добровольной и что я в любое время, без каких - либо объяснений могу выйти из исследования. Я разрешаю делать обработку данных, как указано в этом документе.

Подпись пациента

Имя, фамилия пациента печатными буквами

Дата

Подпись исследователя

Имя, фамилия исследователя печатными буквами

Дата

