

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE
FARMĀCIJAS STUDIJU PROGRAMMA

**RESPIRATORO ALERĢISKO REAKCIJU
NOVĒRTĒJUMS LATVIJAS POPULĀCIJĀ**

MAGISTRA DARBS

Autore: **Elīna Žūkure**
Stud. apl. Nr.: ez11041
Darba vadītāja: Dr. biol. Gunta Strazda

RĪGA 2016

Anotācija

Pasaulē saslimstība ar alerģijām aizvien turpina pieaugt. No dažādām alerģiskām slimībām cieš aptuveni 30 – 40% pasaules iedzīvotāju. Respiratorās alerģijas ir biežāk sastopamās alerģijas formas. Zināms, ka no alerģiska rinīta pasaulē cieš aptuveni 5 – 50% populācijas, bet no bronhiālās astmas 5 – 12%.

Par maģistra darba pētījuma mērķi izvirzījām, izmantojot Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas plaušu funkcionālās diagnostikas kabineta datu bāzi, noskaidrot kādi ir biežākie alerģēni Latvijas populācijā, kas izraisa respiratorās alerģijas un kādi medikamenti visbiežāk tiek izmantoti to terapijai.

Tika noskaidrots, ka biežākie alerģēni Latvijas populācijā, kas izsauc respiratorās alerģijas, ir putekļi (32%) un putekšņi (23%). No putekļiem biežākie alerģēni ir putekļu ērcītes un celtniecības putekļi, bet no putekšņiem - alkšņa, bērza, lazdas, kumelītes, vērmeles, papeles un vībotnes ziedputekšņi. Biežāk izvēlētā terapija alerģiskā rinīta novēršanā ir otrās paaudzes antihistamīna preparāti, no tiem *Zyrtec (cetirizīni dihydrochloridum)*, *Claritine (loratadinum)*, bet diemžēl vienlīdz bieži tiek lietots pirmās paaudzes preparāts *Tavegyl (clemastinum)*.

Atslēgvārdi: alerģiskais rinīts, bronhiālā astma, alerģēni, antihistamīni.

Summary

The morbidity of allergies in the world continues to grow. About 30 - 40% of the population in the world suffer from a variety of allergic diseases. Respiratory allergies are the most common forms. It is known that 5 - 50% of the world population suffer from allergic rhinitis and 5 - 12% of population - from bronchial asthma.

The goal of the Master work is to find out the most common allergens for population of Latvia that causes respiratory allergies and what medications are most often used in their treatment. The Pauls Stradins Clinical University Hospital pulmonary functional diagnostics database is used in the research.

It is found that the most common allergens for population of Latvia that cause respiratory allergies are dust (32%) and pollen (23%). The most common dust allergens are dust mites and construction dust, but most common pollen allergens - alder, birch, hazel, chamomile, common wormwood, poplar and wild wormwood pollen. The second generation antihistamine preparations, including *Zyrtec (Cetirizine dihydrochloride)*, *Claritin (loratadine)*, but unfortunately equally often the first generation preparation *Tavegyl (Clemastine)* are used in frequently selected therapy for the prevention of allergic rhinitis.

Keywords: allergic rhinitis, bronchial asthma, allergens, antihistamines.

Satura rādītājs

Apzīmējumi	5
Ievads.....	6
1. LITERATŪRAS APSKATS	7
1.1. Alerģiskā rinīta izplatība Pasaulē, Latvijā.	7
1.2. Respiratoro alerģiju patoģenēze.....	9
1.2.1. Alerģisko reakciju raksturojums.....	9
1.2.1.1. I tipa hipersensitivitātes reakcija	10
1.2.1.2. Histamīna izraisītie efekti	11
1.2.1.3. Alerģiskā rinīta patoģenēze un izpausmes.....	13
1.2.1.4. Bronhiālās astmas patoģenēze un izpausmes	15
1.3. Alerģēnu raksturojums un preventīvie pasākumi	16
1.4. Respiratoro alerģiju terapija.....	18
1.4.1. Alerģiskā rinīta terapija	20
1.4.1.1. Antihistamīna līdzekļi.....	21
1.4.1.1.1. Antihistamīna līdzekļu bloknes.....	23
1.4.1.1.2. Bilastīns	24
1.4.1.2. Intranazālie steroīdi alerģiskam rinītam	25
1.4.1.3. Dekongestanti	27
1.4.1.4. Leikotriēnu receptoru antagonisti.....	27
1.4.1.5. Omalizumabs	28
1.4.2. Bronhiālās astmas terapija.....	29
1.4.2.1. Inhalējamie steroīdi bronhiālai astmai.....	29
2. MATERIĀLI UN METODES.....	32
2.1. Materiālu apkopošana	32
2.2. Datu apstrāde	32
3. REZULTĀTI	33
3.1. Pacientu raksturojums.....	33
3.2. Biežākie respiratoro alerģiju izraisīšie alergēni	35
3.3. Medikamentozā terapija pacientiem ar alerģisko rinītu.....	41
4. DISKUSIJA	46
Secinājumi	49
Pateicības.....	50
Izmantotā literatūra un avoti.....	51

Apzīmējumi

ALRS – anafilakses lēni reaģējošā substance

AR – alerģiskais rinīts

ARIA – *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*/ Alerģisks rinīts un tā ietekme uz astmu

BA – bronhiālā astma

CNS – centrālā nervu sistēma

GFĀ – glomerulārās filtrācijas ātrums

Ig A,E,G,M – imūnglobulīni

IL – 3,4,5,6,8 – interleikīni

INGK – intranazālie glikokortikoīdi

IKS – inhalējamie kortikosteroīdi

PgD₂ – prostaglandīns D₂

TAF – trombocītu aktivācijas faktors

Ievads

Alerģija ir imūnsistēmas pārspīlēta reakcija, kas rodas organismam izteikti reaģējot uz kādu apkārtējā vidē esošu vielu, piemēram, putekļiem, putekšņiem, dzīvnieku izcelsmes alergēniem, pārtiku. Pēdējo gadu laikā alerģijas izplatība pieaug. To skaidro ar jaunu alergēnu parādīšanos gan sadzīvē, gan darba vietās, ekoloģiskās situācijas pārmaiņām, pārtikas pārstrādes un piedevu plašo ieviešanu, kā arī citiem faktoriem. Viena no biežākajām alerģijas izpausmēm ir saistīta ar elpošanas traucējumiem – alerģiskām iesnām – rinītu (AR), kas bieži kombinējas ar bronhiālo astmu (BA). Minētā respiratorā alerģija izpaužas ar šķaudīšanu, gļotu hipersekreciju, tūsku degunā un elpceļos, klepu, sēkšanu, bronhospazmu, bet smagos gadījumos izraisa anafilaktisko šoku. Bieži vien personas, kas cieš no alerģijas, ir bez būtiskām elpošanas funkcijas pārmaiņām, ja tuvumā nav specifiskā alergēna. Vienkāršākā alerģijas ārstēšanas metode ir izvairīšanās no alergēna. Diemžēl pārsvarā gadījumu tas nav iespējams. Tādēļ alerģijas ārstēšanai izmanto dažādu farmakoloģisko grupu medikamentus, piemēram, antihistamīnus, glikokortikosteroīdus un citus.

Par pētījuma **mērķi** izvirzījām, izmantojot Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas plaušu funkcionālās diagnostikas kabineta datu bāzi, noskaidrot kādi ir biežākie alergēni Latvijas populācijā, kas izraisa respiratorās alerģijas un kādi medikamenti visbiežāk tiek izmantoti to terapijai.

Darba uzdevumi bija sekojoši:

1. Noskaidrot cik bieži diagnoze BA pārklājas ar AR un diagnozes saistību ar pacienta dzimumu.
2. Noskaidrot biežākos alergēnus, kas izraisa respiratorās alerģijas.
3. Noskaidrot kādi medikamenti visbiežāk izraisa alerģisko rinītu.
4. Noskaidrot vai atšķiras alergēni, kas izraisa alerģisko rinītu sievietēm un vīriešiem.
5. Noskaidrot vai atšķiras alergēni, kas izraisa alerģisko rinītu dažāda vecuma pacientiem.
6. Apkopot informāciju par medikamentiem, kas tiek lietoti alerģiskā rinīta terapijai.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Alerģiskā rinīta izplatība Pasaulē, Latvijā.

Saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas datiem, aptuveni 30 – 40% iedzīvotāju visā pasaulē cieš no alerģiskām slimībām. Viena no izplatītākām alerģiskām reakcijām ir alerģiskais rinīts, tā ir arī viena no visbiežāk sastopamajām hroniskām slimībām. Pēdējos gados konstatēts straujš saslimstības pieaugums, kura iemesls ir arvien pieaugošais atmosfēras piesārņojums, globālā sasilšana, tehnoloģiskais progress. Zināms, ka ar AR pasaulē slimo aptuveni 500 miljoni cilvēku. Kaut arī uzskata, ka no alerģiskām iesnām cieš visu rasu pārstāvji visos kontinentos, precīzu statistikas datu trūkuma un atšķirīgās veselības aprūpes pieejamības un līmeņa dēļ, alerģiskās iesnas biežāk diagnosticē attīstītās valstīs (1). Ar alerģisko rinītu slimo aptuveni 20 % amerikāņu, vēl biežāk to novēro bērniem (pat 40%) (2).

Alerģiskās iesnas skar 15 – 30 % astmas pacientu, dažās valstīs pat vairāk, savukārt astmas izpausmes vērojamas gandrīz 50% alerģiskā rinīta pacientiem. Ja rūpīgi izmeklē alerģiskās astmas pacientus, tad alerģisko iesnu simptomus konstatē pat 80% pacientu. Tas ļauj apgalvot, ka alerģiskais iekaisums nav izolēts kādā līmenī, bet būtībā tiek iesaistīti visi elpceļi (3).

Saskaņā ar Pasaules Alerģijas organizāciju, viens no četriem bērniem Eiropā saskaras ar alerģijas izpausmēm. Eksperti paredz, ka līdzīgas saslimšanas tendences ir arī Latvijā. Turklāt saslimstība ar alerģijām strauji palielinās, un tās izpausmes kļūst smagākas un grūtāk ārstējamas. Kopumā 39% Latvijas iedzīvotāju cieš no dažādu alerģēnu ierosinātas alerģijas, kas atbilst vidējiem Eiropas valstu saslimstības rādītājiem. Saskaņā ar *Neutral* akadēmijas veikto aptauju, Latvijas iedzīvotājiem alerģiskās reakcijas visbiežāk izraisa mazgāšanas līdzekļi, atsevišķi pārtikas produkti, medikamenti, kosmētika un ziedputekšņi. Katrs piektais respondents norāda, ka alerģiskās problēmas tiem rodas no atsevišķiem produktiem uzturā un tikpat daudz respondentu cieš no medikamentu izraisītas alerģijas. Interesanti, ka no medikamentu izraisītām alerģijām visvairāk cieš nevis veci cilvēki, bet gan iedzīvotāji vecumā no 30 līdz 50 gadiem. Turklāt medikamentu izraisītas alerģijas divreiz vairāk novēro sievietēm nekā vīriešiem. 16% iedzīvotāju ir novērojuši, ka alerģiskās reakcijas tiem rodas no ziedputekšņiem, 15% no putekļu ērcītēm, bet 13% - no atsevišķām smaržvielām. Katrs ceturtais aptaujātais norāda, ka alerģiskās reakcijas tiem rodas no mazgāšanas līdzekļiem un 17% no kosmētikas un ķermeņa kopšanas līdzekļiem. Un aptuveni 15% iedzīvotāji saskaras ar alerģiju, ko izraisa uzturēšanās saulē un ūdenī. Šis alerģijas veids arvien vairāk ir novērojams gados jauniem cilvēkiem. No visiem aptaujātajiem 31% apgalvo, ka būtu gatavi

pārcelties uz dzīvi laukos, ja tas mazinātu viņu vai viņu ģimenes locekļu alergiskās izpausmes. Kopumā šajā pētījumā tika iesaistīti 1001 respondents, kas dod nelielu ieskatu Latvijas iedzīvotāju alergiju novērtēšanā (4).

1.2. Respiratoro alerģiju patoģenēze

1.2.1. Alerģisko reakciju raksturojums

Ar vārdu alerģija (no grieķu valodas *allos* – cits + *ergon* – darbība), ko definēja 1906. gadā austriešu ārsts Klemenss Pirkē, parasti saprot organisma paaugstinātu jutību jeb sensibilizāciju pret noteiktiem antigēniem (alerģēniem). Alerģēnu skaita pieaugums palielina arī indivīdu daudzumu ar alerģiskajām reakcijām (5).

Atkarībā no veidošanās un atrašanās vietas alerģēnus iedala eksogēnos (putekļi, putekšņi, siens, uzturs, medikamenti, krāsvielas, vīrusi, sēnītes, spalvas u.c.) un endogēnos jeb autoalerģēnos, kas rodas pašā organismā kaitīgu faktoru ietekmē (aukstums, karstums, jonizējošais starojums, infekcijas, mehāniska ietekme u.c.).

Atkarībā no sensibilizētā organisma reakcijas ātruma uz alerģēnu, iedala:

1. **agrīna tipa alerģiskās reakcijas**, kas sākas pēc dažām sekundēm līdz 8 stundām pēc kontakta ar alerģēnu. Tās ir humorālas imunitātes reakcijas, kur klīniskā izpausme visbiežāk ir vispārēja. Pie šādām reakcijām var pieskaitīt anafilaksi, bronhiālo astmu, polinozi, nātreni, Kvinkes tūsku, asins autoimūnslimības u.c.;
2. **vēlīnā tipa alerģiskās reakcijas**, kas sākas apmēram 8 stundas pēc kontakta ar alerģēnu un sasniedz maksimumu pēc 24 - 72 stundām vai vēl vēlāk. Šo reakciju pamatā ir celulārās imunitātes reakcijas. Vēlīnās reakcijas bieži izpaužas vietēji kontakta vietā ar alerģēnu, šeit var minēt kontakta dermatītu pēc saskares ar kosmētiku, krāsām, mazgāšanas līdzekļiem, bakteriālo alerģiju pēc vakcinācijas, atsevišķu infekciju slimību gadījumos (piemēram, tuberkulozes, sifilisa, masalu, difterijas utt.), kā arī tremi un autoimūnslimības;
3. **jaukta tipa alerģiskās reakcijas**, kas daļēji atbilst abām iepriekšējām. Te pieder serumslimība, kas ir agrīna tipa humorāla alerģiska reakcija, bet ar vēlāku izcelšanās laiku, kas ir 7 – 14 dienas pēc vienreizējas lielas sveša seruma devas.

Alerģisko reakciju attīstībā izšķir 3 stadijas:

1. **imūnreakciju stadiju**, kurā rodas specifiski aktivētas antivielas un limfocīti, kā arī sensibilizējas organisms;
2. **bioķīmisko pārmaiņu stadiju**, kurā alerģēns reaģē ar antivielu vai T limfocītu un veido kompleksu, kas adsorbējas uz “mērķa šūnas” komplementa klātienē.

Tā rezultātā no tuklajām šūnām atbrīvojas alergisko reakciju iekaisuma mediatori – histamīns, serotonīns, bradikinīns, “anafilakses lēni reaģējošā substance” – ALRS un heparīns. Tie rada “mērķa šūnas” bojā eju (citolīzi, nekrozi) vai arī tikai atgriezeniskas izmaiņas tajās;

3. **patoloģiski fizioloģisko pārmaiņu stadija**, kurā pazeminās arteriālais asinsspiediens, palielinās asinsvadu caurlaidība, rodas audu tūska, nātrene, petehijas, bronhu un zarnu muskulatūras spazmas, parādās nieze, sāpes, dedzinoša sajūta, samazinās asinsreces spējas (5).

Alerģiskās reakcijas gadījumā organisms atbild uz antigēnu iekļūšanu organismā ar specifisku humorālo faktoru (antivielu) sintēzi un šūnu (sensibilizētu T un B limfocītu) imūnreakcijām. Par alergēnu var būt jebkura viela ar stabilu telpisku konfigurāciju, kas ir sveša un specifiska organismam, makromolekulāra (molekulmasai jābūt virs 10 000), tiek ievadīta parenterāli nonākot kontaktā ar imūnkompetentajām šūnām. Atbilstoši minētajam, pie antigēniem var piederēt olbaltumvielas, nukleotīdi, lielmolekulāri polisaharīdi, lipīdu mākslīgie polimēri, augu un dzīvnieku izcelsmes makromolekulas. Arī vielas, kuras nav makromolekulāras, bet ir organismam svešas spēj izsaukt imūnreakciju. Tās tiek sauktas par haptēniem. Haptēni, veidojot kompleksus ar makromolekulām, piemēram, ar olbaltumvielām, spēj izsaukt organisma alergisku reakciju. Pie haptēniem pieder mazmolekulārie peptīdi, monosaharīdi, jods, broms, medikamenti (piemēram, penicilīns, amidopirīns u.c.), kā arī neorganiski savienojumi.

Organisma imūnās atbildes reakcijās uz antigēnu ir iesaistītas imūnkompetentās šūnas - T un B limfocīti, kas par imūnkompetentajām šūnām nobriest primārajos imunitātes orgānos (aizkrūts dziedzerī, mandelēs, aklās zarnas piedēklī, kaulu smadzenēs un zarnu Peijera plātnītēs) no kaulu smadzenēs producētajām cilmsūnām. Pēc tam šīs šūnas pārvietojas uz sekundārajiem imunitātes orgāniem, kas ir liesa un limfmezgli, kuros atrodas gan T, gan B limfocīti (5, 6).

1.2.1.1. I tipa hipersensitivitātes reakcija

Par hipersensitīvu atbildes reakciju uz antigēnu jeb alergēnu, sauc pārāk lielu imūnās sistēmas aktivitāti. Šādu reakciju var izsaukt nekaitīgs ārējs antigēns, piemēram, dzīvnieku epitēlijs vai putekšņi siena laikā citreiz īsts patogēns. Hipersensitivitātes reakcijas ir klasificējamās 4 grupās, atkarībā no reakcijas ātruma un iesaistītajiem imūnajiem

mehānismiem. Pie pirmā tipa hipersensitivitātes reakcijām pieder, piemēram, plaši izplatītais siena drudzis, astma, nātrene, pārtikas alerģijas, anafilaktiskais šoks. Šeit ir iesaistīti tādi komponenti kā IgE, IL - 4, T un B šūnas, notiek tuklo šūnu aktivācija un degranulācija.

Pirmā tipa hipersensitivitātes reakciju sauc arī par anafilaktisko jeb tūlītējo reakciju, tā ir imunoloģiska reakcija, kas strauji attīstās iepriekš sensibilizētiem pacientiem pēc atkārtota kontakta ar specifisko antigēnu. T_{H2} limfocīti plazmas šūnās ierosina antivielas IgE veidošanos. Sākotnēji organismā nonākušo alergēnu piesaista antigēnu prezentējošās šūnas - makrofāgi. Makrofāgi pasniedz alergēna nesadalītās daļiņas T_{H2} un notiek to aktivācija. T_{H2} sekojoši izdala IL - 3, 4, 5. IL - 4 stimulē B šūnu pārveidošanu par plazmas šūnām un IgE veidošanos. IL - 3 un 5 veicina eozinofilo leukocītu migrāciju alergēna iekļūšanas vietā. Izveidotais IgE piesaistās pie tuklajām šūnām un bazofilajiem leukocītiem. Šādā veidā notiek organisma sensibilizācija. Ja alergēns organismā nonāk atkārtoti, tas tieši saistās ar IgE uz tuklajām šūnām, izsaucot to momentānu degranulāciju. No tuklo šūnu granulām izdalās virkne bioloģiski aktīvu produktu, kas izsauc tūlītējas alerģiskās reakcijas pazīmes. Svarīgākais no tiem ir histamīns, kas veicina arteriolu dilatāciju, bet lielo artēriju kontrakciju, palielina venulu caurlaidību, gļotu sekrēciju no deguna, bronhu un kuņģa dziedzeriem (6, 7).

1.2.1.2. Histamīna izraisītie efekti

Histamīnu pirmo reizi sintezēja vācu ķīmiķis Ādolfs Vindauss jau 1907. gadā. Savukārt 1927. gadā angļu farmakologs un fiziologs Henrijs Halets Deils ar līdzautoriem pierādīja, ka histamīns ir dabisks audu komponents, kas sastopams visos organisma audos. Šeit arī veidojies tā nosaukums, grieķiski "*histos*" nozīmē audi. Histamīns, mazmolekulāra bioloģiski aktīva viela, kas sintezējas šūnu Goldži kompleksā no aminoskābes L-histidīna ar histidīna dekarboksilāzes palīdzību. Histidīna dekarboksilāze atrodama visā organismā, galvenokārt tuklajās šūnās, bazofilajos leukocītos, kuņģa gļotādas parietālajās šūnās un centrālās nervu sistēmas neironos. Histamīna galvenais avots organismā ir augstas afinitātes IgE receptoru pozitīvās šūnas, kas ir tuklās šūnas, bazofilie leukocīti, histamīnergiskās nervu šūnas un zarnu enterohromafīnās šūnas, kur tas arī uzkrāj rezerves neaktīvā veidā saistoties ar proteīniem. Aktīvs histamīns atbrīvojas un uzrāda savu farmakoloģisko darbību dažādu faktoru un vielu ietekmē, kurus sauc par histamīnliberatoriem. Tie var būt ķīmiski faktori, piemēram, antigēna un antivielas reakcija, lielmolekulāri savienojumi, virsmas aktīvās vielas,

zemmolekulāri medikamenti – tubokumarīns, atropīns, morfīns, citi kairinoši līdzekļi. Fizikālie faktori kā augsta un zema temperatūra, starojums un mehāniskie faktori, piemēram, audu traumatizācija (5, 8).

Histamīns organismā pastāv nestabilā formā, ko noārda enzīms histamināze (diamīnoksidāze) līdz imidazoltiķskābes produktiem, kas izdalās no organisma ar urīnu.

Histamīna farmakoloģiskā darbība organismā ir divējāda:

1. **vietējā jeb preresorbīvē darbība (uz ādas)**, kas izpaužas kā apsārtums, uztūkums, nieze vai pat sāpes. Šīs parādības atgādina iekaisuma un alerģijas ainu, tāpēc histamīnu reizēm sauc arī par iekaisuma un alerģijas mediatoru;
2. **vispārējā jeb resorbīvē darbība**, kas izpaužas kā gludās muskulatūras spazmas bronhos, kuņģa un zarnu traktā, dzemdē un pastiprināta siekalu, kuņģa un zarnu sulu sekrēcija. Histamīns paplašina kapilāros asinsvadus un samazina arteriālo asinsspiedienu, var izraisīt vemšanu un alerģijas parādības tādas kā anafilaksi un anafilaktisko šoku. Histamīna šokogēnā darbība izskaidrojama ne tikai ar asinsvadu paplašinošo darbību, bet arī ar asinsvadu caurlaidības palielināšanos, kuras rezultātā rodas audu tūska un samazinās cirkulējošā šķidruma daudzums asinsvados (5).

Histamīna daudzveidīgie efekti rodas, iedarbojoties tam uz sev atbilstošiem histamīnreceptoriem, kurus pagaidām iedala 4 tipos, visplašāk izplatītie ir H_1 un H_2 receptori. Alerģiskās reakcijas gadījumā lielākā daļa histamīna fizioloģisko efektu realizējas ar H_1 receptoru starpniecību. H_1 tipa receptori galvenokārt sastopami bronhu un zarnu gludajā muskulatūrā, asinsvados, sirdī, artēriju sienīņu gludajā muskulatūrā, leukocītos un centrālajā nervu sistēmā vemšanas centrā. Apsārtuma jeb eritēmas veidošanās uz ādas saistīta ne tikai ar histamīna ietekmi uz H_1 , bet arī uz H_2 receptoriem, kas lielā daudzumā atrodami asinsvadu gludajos muskuļos, sirdī, kuņģa gļotādas parietālajās jeb klājšūnās arī leukocītos, centrālajā nervu sistēmā un dzemdē. Ādas niezes un deguna blokādes patoģenēzē līdztekus H_1 receptoriem iesaistīti H_3 receptori, kuri pārsvarā atrodami tikai centrālajā nervu sistēmā histamīnerģiskos neironos. Savukārt H_4 tipa receptori atrodas galvenokārt kaulu smadzenēs un perifērajās asinsrades šūnās.

Kopumā histamīna galvenās funkcijas organismā ir iekaisuma reakcijas regulācija, sālsskābes sekrēcija un tādu organisma pamatfunkciju kā miegs, endokrīnā homeostāze, izziņas procesi un atmiņas regulācija. Agrīnās alerģiskās reakcijas laikā histamīns stimulē citokīnu un adhēzijas molekulu sintēzi, kam ir nozīme vēlīnās alerģiskās reakcijas laikā (8).

1.2.1.3. Alerģiskā rinīta patoģenēze un izpausmes

Alerģiskais rinīts ir alergēnu ierosināts deguna gļotādas iekaisums. AR izpaužas ar vienu vai vairākiem simptomiem — aizliktu degunu, izdalījumiem no deguna, niezi un šķaudīšanu. Alerģiskā rinīta patoģenēzes pamatā ir alergisks iekaisums (klasiska 1. tipa hipersensitivitātes reakcija). 1. tipa alergiskai reakcijai raksturīga tūlītējā un vēlīnā fāze. Klīniski alergijas agrīnā fāze izpaužas ar stipru rinoreju, šķaudīšanu, deguna un acu niezi. Vēlīnai fāzei raksturīga gļotādas infiltrācija ar leukocītiem, kas fiksējas pie tiecamšūnām un pēc to aktivācijas atbrīvo mediatorus, kuri pastiprina un paldzina alergisko iekaisumu. Tieši alergiskās reakcijas vēlīnai fāzei ir daudz lielāka nozīme alergisko iesnu simptomātikā, rodas stiprāks deguna aizlikums un hiperreaktivitāte. Vēlīnās fāzes galvenā klīniskā izpausme ir apgrūtināta elpošana caur degunu. Daži atbrīvojušies, asinsritē un CNS iekļuvušie citokīni, ierosina tādus vispārējus organisma simptomus kā nespēku, apātiju, miegainību un aizkaitināmību. Šai fāzē aktivētie iekaisuma mediatoru bojā gļotādas epitēliju, kas jau ir hroniskas slimības pazīme (1).

Alerģiskais rinīts ir daudzfaktoru slimība, jābūt vismaz 3 – 4 faktoru mijiedarbībai, lai tas attīstītos. Svarīgākie predispozīcijas faktori ir ģenētika, deguna gļotādas bojājumi, sārņu vai kaitīgu arod faktoru iedarbība un ilgstoša alergēna iedarbība. Šo faktoru mijiedarbība nosaka ne tikai augšējo, bet arī dziļo elpceļu iesaistīšanos alergiskajā procesā.

Alerģiskās iesnas vispēcīgāk izpaužas jaunības un brieduma gados, bet bērībā un vecumdienās simptomātika ir mazāk izteikta. Hronisko slimību kopainā, alergiskās iesnas ir visbiežāk sastopamais hroniskas veselības traucēklis bērniem līdz 18 gadu vecumam. Vidēji astoņi no desmit pacientiem ar alergisko rinītu saslimst līdz 25 gadu vecumam. Alerģiskās iesnas biežāk tiek diagnosticētas cilvēkiem, kas dzīvo pilsētvidē ar piesārņotu gaisu, un tiem, kas dzimuši ziedputekšņu sezonā (1, 9).

Ievērojama nozīme ir iedzimtībai. Zēni ar alergisko rinītu saslimst agrīnākā dzīves posmā, meitenes – pusaudža gados. Liela nozīme ir arī tam, vai bērnam bijusi saskare ar alergēniem grūtniecības periodā un pirmajos dzīvības mēnešos. Dažu pētījumu rezultāti liecina, ka alergisko iesnu risks paaugstinās, ja bērns īsāku laiku saņēmis mātes pienu un agrāk sācis ēst parastos pārtikas produktus, mātes piena vietā saņēmis piena aizstājējus, agrāk nonācis saskarsmē ar dzīvniekiem, kā arī ja māte smēķējusi bērna pirmajā mūža gadā un pašiem bērniem konstatēts augstāks seruma IgE līmenis t.i. līdz 6 gadu vecumam – vairāk nekā 100SV/ml (10, 11).

Nav specifiska testa, lai diagnosticētu alerģisko rinītu, bet IgE līmenis plazmā var kalpot kā marķieris alerģijas diagnostikā. IgE līmenis cilvēka serumā normāli ir vismazākais, salīdzinot to ar pārējiem imūnglobulīniem. IgE eliminācijas periods ir īss (2 – 3 dienas), tāpēc alerģēnspecifiskā IgE mērījumi atspoguļo nesenu izveidojušās antivielas un atklāj pašreizējo imūnaktivitāti. Kopējais IgE ir dažādu IgE maisījums ne tikai pret eksogēnajiem alerģēniem, bet arī pret sēnīšu, mikrobu un organisma bojātiem audiem. Paaugstinātu kopējā IgE līmeni konstatē tikai 33% cilvēku ar alerģisku rinītu, 66% ar bronhiālo astmu (1).

Atsevišķi pētījumi parāda IgE saistību ar samazinātu D vitamīna daudzumu alerģiskā rinīta pacientiem. Cilvēks 10% no vajadzīgā D vitamīna daudzuma nodrošina ar pārtiku (galvenokārt zivju eļļu), 90% sintezējas pēc saules ekspozīcijas. D vitamīns ir nozīmīgs komponents imūnsistēmas tolerances un epiteliālās barjeras nodrošināšanā. Tā deficīts (zem 15 ng/ml) tiek saistīts ar lielāku IgE jutīguma izraisīšanu pret pārtikas un sadzīves epidermāliem alerģēniem gan bērniem, gan pieaugušajiem. Ar ko varētu skaidrot augsto alerģijas izplatību ziemeļu valstīs, kur saulaino dienu skaits gadā ir krietni mazāks (12).

AR būtiski pasliktina pacientu dzīves kvalitāti, šiem pacientiem biežāk vērojams pastiprināts nogurums, simptomu dēļ pacienti naktī bieži neizguļas pietiekami, novērojama obstruktīva miega apnoja, kas ietekmē dienas aktivitātes, izraisot biežas garastāvokļa svārstības, depresiju, kā arī grūtības koncentrēties gan darbu veikšanai, gan skolēniem skolā.

Pēc 15 000 mājāsaiņniecību iemītnieku aptaujas datiem, personas, kam diagnosticētas alerģiskās iesnas, vairāk cieš no bezmiega un 10 reizes biežāk naktī pamostas, jo ir apgrūtināta elpošana caur degunu, vājināta gaisa plūsma augšējos elpceļos un traucēta elpošana kā process. Pastiprinās aizkaitināmība, ir miegainība pa dienu, vājinās koncentrēšanās spējas un uzmanība, mainās arī vispārējā uzvedība (13, 14).

Alerģiskās iesnas saistās ar sinusītu un konjunktivītu, tāpēc var veicināt, bērniem – vidusauss iekaisumu, pieaugušajiem – deguna blakusdobumu iekaisuma un polipu veidošanās. Turklāt klīniski pierādīts, ka AR būtiski var pasliktināt dzirdi, bet regulāri deguna blakusdobuma iekaisumi – veicināt saslīpstību ar astmu. Biežākā blakus slimība, ko konstatē AR pacientiem, ir bronhiālā astma, 15 - 38% gadījumu (10, 15).

1.2.1.4. Bronhiālās astmas patoģenēze un izpausmes

Bronhiālā astma ir hroniska elpceļu iekaisuma slimība ar pieaugošu hiperreaktivitāti un elpceļu obstrukciju, ierobežojot gaisa plūsmu, ko izsauc dažādi riska faktori. Kopējais plaušu slimību īpatsvars ar katru gadu attīstītajās valstīs pieaug, un bronhiālā astma ir vadošā hroniskā respiratorā slimība visa vecuma pacientiem. Pēc statistikas attīstītajās valstīs ar bronhiālo astmu slimo 8 - 12 % bērnu, saslimstībai ar astmu joprojām ir tendence pieaugt. Tā var sākties jebkurā vecumā, bet lielākajai daļai bērnu pirmie simptomi parādās līdz 5 gadu vecumam. Bērnišķībai astmai var novērot pilnīgu remisiju (16, 17).

Bronhiālā astma raksturojas ar hronisku iekaisumu plaušās, kurā iesaistītas tādas šūnas, kā eozinofīlie leikocīti, tuklās šūnas, T – limfocīti. Šis iekaisums izraisa bronhu gludo muskuļu spazmu, gļotādas tūsku, pastiprināta sekrēta veidošanos plaušās un neatgriezeniskas elpceļu pārmaiņas, kas izsauc elpceļu obstrukciju. Bronhu obstrukcija raksturojas ar elpas trūkumu, spiedošu sajūtu krūtīs, klepus lēkmēm, sēkšanu, kas īpaši izpaužas naktīs vai agri no rīta.

Astmai bieži mēdz būt ģenētiska izcelsme, to var iedalīt alerģiskā (atopiskā) astma un nealerģiskā astma. Alerģiskā astma raksturojas kā pirmā tipa hipersensitivitātes reakcija. Tās ierosinātāji ir vides alerģēni, piemēram, dzīvnieku epitēlijs, putekšņi, pārtika, parazīti un citi. Antigēnu saskares rezultātā notiek tuklo šūnu aktivācija, eozinofīlo leikocītu infiltrācija un epitēlija noslāņošanās.

Alerģiskās reakcijas gadījumā no tuklajām šūnām sāk izdalīties iekaisuma mediatori. Šo mediatoru izdalīšanās organismā izsauc gludās muskulatūras spazmu, asinsvadu sastrēgumu un palielinātu to caurlaidību, tūsku un krēpu veidošanos. Rezultātā veidojas elpceļu obstrukcija, kas samazina gaisa plūsmu un nomāc elpošanas muskulatūras darbu.

Astmātiskās reakcijas vēlīnās fāzes reakcijā iesaistās eozinofīlie leikocīti, kuri papildus jau izdalītajiem iekaisuma mediatoriem vēl izdala proteīnus, kas nomāc elpceļu bārkstiņu kustības un bojā epitēlija šūnas. Par bronhu spazmu atbildīgie iekaisuma mediatori ir prostoglandīni, leukotriēni, trombocītu aktivējošais faktors, tromboksāni, kas izsauc elpceļu gludās muskulatūras kontrakcijas un palielina asinsvadu caurlaidību radot gļotādas tūsku.

Nealerģiskā astma raksturīga pacientiem, kas vecāki par 35 gadiem un tai nav alerģiskas izcelsmes. Nealerģisko astmu izsauc elpošanas sistēmas infekcijas, medikamenti, slodze, emocionāls stress, vides kairinātāji (gaisa piesārņojums, cigarešu dūmi, auksts un mitrs gaiss, sadzīves ķīmija). Slimības rašanās iemeslu skaidro ar izmaiņām autonomajā

neirālajā regulācijā. Simpatiskās nervu sistēmas aktivācija izraisa bronhu dilatāciju, savukārt parasimpatiskās - kontrakciju. Elpceļu obstrukciju izsauc līdzsvara zudums starp abām nervu sistēmām. Paaugstināto parasimpatiskās nervu sistēmas aktivitāti izraisa jušanas nervu galu kairinājums, kuru izsauc iekaisušais un bojātais epitēlijs. Savukārt samazināto simpatiskās nervu sistēmas aktivitāti skaidro ar palielinātu alfa – adrenerģisko receptoru reaktivitāti un samazinātu beta receptoru daudzumu (16).

1.3. Alerģēnu raksturojums un preventīvie pasākumi

Pastāv divu veidu alerģiskās iesnas. Kā vienas no tām ir sezonālās alerģiskās iesnas, kuru primārā izcelsme saistīta ar ārpus telpas alerģēniem dabas sezonu maiņas laikā, visbiežāk tie ir ziedputekšņi (Latvijā visbiežāk alksnis, bērzs, ozols, timotiņš, vērmeles) un pelējums. Kā otrs veids ir pastāvīgās alerģiskās iesnas, ko ierosina iekštelpu alerģēni visa gada garumā, visbiežāk putekļu ērcīte, mājdzīvnieku olbaltumi, prusaki, tarakāni un grauzēji. Pacienti, kas cieš no alerģiskā rinīta, kuru ierosina telpu alerģēni, ziemas laikā jūt simptomu pastiprināšanos, jo vairāk laika tiek pavadīts telpās.

Viena no izplatītākām alerģiskām reakcijām no agrā pavasara līdz rudenim ir polinoze jeb siena drudzis. Agrā rudenī (galvenokārt augustā, septembrī) vēl turpinās ziedputekšņu sezona – zied nezāles: vērmeles, vībotnes un balandas. Katrs augs var saražot vienu miljardu ziedputekšņu sezonā. Tiem ir izteikta alergenitāte. Nezāļu ziedputekšņi var palikt gaisā dienām ilgi, ar gaisa plūsmu tie var nokļūt simtiem kilometru attālumā. Šie augi pieder anemofilu (vējapputes) grupai, to ziedēšana samazinās, iestājoties vēsākam laikam. Ja relatīvais mitrums pārsniedz 70%, putekšņi salīp, kļūst smagāki, un to nokļūšana gaisā ir apgrūtināta (18).

Lai mazinātu polinozes risku, cilvēkiem, kas ir alerģiski iesaka neatrasties ārā īpaši sausā, vējainā laikā, ārpus pilsētām no plkst. 7.00 līdz 9.00, bet pilsētā no plkst. 15.00 līdz 19.00, jo tad gaisā ir vislielākā ziedputekšņu koncentrācija. Tāpat iesaka lietot saulesbrilles un deguna gļotādu ieziest ar kādu krēmu, lai mazinātu alerģēna piekļuvi gļotādai. Vēlams biežāk mainīt apģērbus un vairīties no saskares ar mājdzīvniekiem, jo to apmatojums ir piesātināts ar alerģēniem.

Alerģiskās reakcijas var izraisīt arī pārtikas produkti, īpaši cilvēkiem, kuriem jau ir kāda alerģija vai gremošanas trakta slimības. Alerģisku reakciju galvenokārt izraisa organismam sveši olbaltumi, ar ko agrāk nekad nav bijusi saskare. Iespējamie pārtikas alerģijas izraisītāji visbiežāk ir vēži, zivis, austeres, sojas produkti, rieksti, citrusi, zirga gaļa,

arī zemenes, medus, piens, salāti un dažādas pārtikas piedevas. Jāņem vērā, ka pārtikas produktu izraisītu alerģisku reakciju var sajaukt ar citām slimībām, jo tās arī sākas ar gremošanas traktu un līdzinās vispārējām alerģiskām reakcijām, kā nātrene, nieze, iesnas, bronhiālās astmas paasinājums vai pat anafilaktiskais šoks, mēdz būt arī gremošanas trakta darbības traucējumi, kā slikta dūša, vemšana, atraugas, sāpes pakrūtē, meteorisms, caureja, paaugstināta ķermeņa temperatūra un arī gastrīta vai čūlas slimības paasinājums.

Visbiežāk ziemā telpu alerģijas ierosina putekļi un to ērcītes. Putekļi sastāv no dzīvnieku un cilvēku matiem, ēdienu daļiņām, dabiskām un sintētiskās šķiedrām u.c. gružiem. Putekļu ērcīte ir mikroskopiska zirnekļveidīgo pārstāve, kas no telpu gaisa absorbē ūdeni un barojas no organiskas izcelsmes gružiem, piemēram, cilvēku un dzīvnieku epitēlija un matiem. Putekļu ērcītes atrodamas paklājos, gultas veļā, matračos, mēbelēs, kā arī dzīvnieku izbāzeņu un putnu spalvās. Putekļu ērcītēm patīk vairoties mitrā vidē, kur ir blaugznas, mati un cilvēku un dzīvnieku atmirušās ādas šūnas, tādēļ pēc iespējas jāmazina putekļu ērcīšu klātie vai iespēja ar tām saskarties. Gultas piederumus un spilvendrānas iesaka mazgāt pietiekami bieži augstā temperatūrā, telpu mitruma koeficientam vajadzētu būt 30-50%. Atsegta grīda bez paklāja mazina putekļu ērcīšu iespēju pielipt pie grīdas seguma. Ja tomēr grīda klāta ar paklāju, tad vismaz divas reizes nedēļā tā jākopj ar putekļsūcēju, kam ir speciāli filtri ērcīšu uzsūkšanai.

Cilvēkiem, kas cieš no pelējuma ierosināta AR, ir būtiski regulāri pārbaudīt telpu, vai neveidojas lieks mitrums un pelējums, un to laikus novērst. Lai notīrītu bojātās vietas, var lietot īpaši šim nolūkam paredzētu līdzekli vai pašgatavotu galda etiķa un sāls maisījumu vai citrona sulu. Lai telpā saglabātu vēlamo mitruma pakāpi, tajā var ievietot mitruma regulētājus (19, 20).

Statistikas dati liecina, ka apmēram 40% alerģisko iesnu slimnieku ir pastāvīgā forma, 20% - sezonas iesnas, bet atlikušajiem 40% ir pastāvīgas alerģiskās iesnas ar sezonālu stāvokļa pasliktināšanos (13).

Pētījumi pierāda, ka alerģijas attīstība saistīta ar pastiprinātu gaisa piesārņojumu (ozons, sēra dioksīds, oglekļa oksīds, slāpekļa oksīds). Lai ietekmētu deguna gļotādu, pietiek ar niecīgu piemaisījumu koncentrāciju. Cigarešu dūmi tieši bojā deguna skropstiņas, visi pētījumi liecina, ka smēķēšana veicina IgE un IL - 4 izdalīšanos, radot lielāku alerģijas risku (1).

Vislabākais veids, kā nodrošināt alerģisko iesnu simptomu mazināšanu un ārstniecību, ir nemedikamentozo pasākumu apvienošana ar zāļu lietošanu. Par nemedikamentozu komponenti var uzskatīt visas tās darbības, kuru gaitā tiek mazināta konkrētās personas, kas cieš no alerģiska rinīta, saskare ar alergēnu. Piemēram, sezonālo alerģisko iesnu gadījumā

attiecīgās sezonas laikā pēc iespējas vairāk vajadzētu uzturēties iekštelpās ar aizvērtiem logiem un durvīm. Ziedputekšņi apkārtējā vidē visvairāk izplatās sausā, vējainā un saulainā laikā, bet vismazāk – lietainā un mitrā laikā. Tāpat pacientiem ar sezonālām alerģiskām iesnām vislabāk ir uzturēties ārā pēc lietus, ūdenskrātuvju tuvumā, kur ir pietiekami mitrs gaiss, kā arī telpās ar gaisa mitrinātājiem (21).

Savukārt pacientiem, kas cieš no pastāvīgām alerģiskām iesnām iekštelpu alergēnu dēļ, ieteicams nopietni pārdomāt, vai viņiem būtu jāiegādājas kāds mājdzīvnieks. ASV 10% ģimeņu, kam ir mājdzīvnieks, kāds ģimenes loceklis cieš no dzīvnieku alergēna, turklāt jāreķinās, ka apmēram 30% astmas slimnieku izpaužas mājdzīvnieku alerģija. Pretēji sabiedrības viedoklim, visbiežāk alerģisku reakciju ierosina mājdzīvnieka sekrēti, siekalas, urīns un blaugznas vai atmirušas šūnas, nevis spalvas un kažoks. Pat tā saucamo hipoalerģisko dzīvnieku šķirņu individu, kas nemet spalvu, ādas alergēni var iespieties apģērbā, mēbelēs, paklājos un citur telpās. Šie alergēni var ierosināt alerģiskus simptomus pat tad, ja pats dzīvnieks neatrodas šajās telpās. Svarīgi ir saprast, ka nav 100% hipoalerģisku dzīvnieku, tāpēc alerģiskiem cilvēkiem ieteikts izvēlēties akvārijos dzīvojošās sugas (19).

Cilvēkiem, kuri cieš no alerģijas, profilaktiski būtu jāvairās dzīvojamā un darba vidē no saskares ar paklājiem, ekskluzīvām un nemazgājamām tapetēm, pildītām mīkstām rotaļlietām, polsterētām, grūti mazgājamām mēbelēm, to vietā izvēloties gultas veļu un spilvenus ar mazalerģisku auduma šķiedru un sastāvu. Visiem priekšmetiem, mēbelēm un iekštelpu interjeram jābūt viegli kopjamiem un tīrāmiem ar parastu karstu ūdeni (9). Alerģiskiem pacientiem labvēlīgākas ir telpas, kur relatīvais gaisa mitrums ir 40 - 60%.

Ja neizdodas izvairīties no alerģijas, nākas lietot medikamentus. Līdz sintētisko līdzekļu ieviešanai lietoja dabas līdzekļus. Arī mūsdienās tie nav pilnībā aizmirsti. Dabas līdzekļi, kas mazina alerģisko reakciju izpausmes, ir trejdaivu sunīša laksti, kliņģerītes ziedi, lakricas saknes, pelašķu laksti un ziedi, zaķpēdiņas laksti, salvijas lapas, kā arī kalcija preparāti – hlorīds, laktāts (22 – 24).

Lielākā daļa pētījumu nepierāda tiešu saistību starp alergēnu ekspozīciju un alerģiskās astmas attīstību (25 – 28). Tomēr telpu alergēni ir riska faktors plaušu funkciju samazinājumam sensibilizētiem bērniem un astmas simptomu pieaugumam (29).

1.4. Respiratoro alerģiju terapija

Alerģiskā rinīta saistība ar astmu ir labi zināma, līdz pat 50% dažādu autoru pētījumos alerģiskā rinīta pacientiem konstatē astmu, savukārt astmas pacientiem alerģisko rinītu atrod

vairāk nekā 80% gadījumu (30). Pētījumos pierādīts, ka AR ir nozīmīgs astmas attīstības riska faktors pieaugušajiem (31) un bērniem (32). Pacientam ar AR ir trīs reizes lielāks astmas attīstības risks nekā vispārējā populācijā, savukārt tiem pacientiem, kam konstatē paaugstinātus bronhu reaktivitātes rādītājus ir gandrīz neiespējami, ka astma neattīstīsies.

Alerģiskā rinīta un astmas attīstībā ir kopīgi ģenētiskie un vides faktori. Kopīgie alerģiskā rinīta un astmas izraisošie bioloģiskie faktori ir alergēni tai skaitā arodalergēni, aspirīns un rinovīrusi. Nozīmīgs alerģiskā rinīta un astmas riska faktors ir arī atopiskās slimības ģimenes anamnēzē. Ir noteikti vairāki iespējamie gēni, kuru ekspresija tiek novērota paaugstinātu alerģisko slimību gadījumā.

Pēdējo gadu laikā tiek attīstīta „vienoto elpceļu” jeb alerģiskā rinobronhīta koncepcija. Augšējā un apakšējā elpošanas trakta epidemioloģiska, klīniska, funkcionāla, patoģenētiska, imunoloģiska vienotība ir pierādīta vairākos simtos pētījumos, kas apvienoti 2001. gadā izdotajās ARIA vadlīnijās (3). Augšējie un apakšējie elpceļi jāuztver kā vienota sistēma, tas jāatceras gan pacienta izmeklēšanā, gan ārstēšanā. Pacients, kam ir alerģiskas iesnas, noteikti jāizvaicā par iespējamiem astmas simptomiem: par klepu, elpas trūkumu, apgrūtinātu elpošanu miera stāvoklī, fiziskas slodzes un respiratoro vīrusu saslimšanas laikā. Un otrādi, pacientiem, kam ir astma, mērķtiecīgi jāuzdod jautājumi par iespējamajām iesnām, jānovērtē to smagums. Atsevišķās klīnikās ir iespējams veikt deguna gļotādas iztriepes mikroskopisku izmeklēšanu, nosakot eozinofilo leikocītu skaitu, kas ir vērtīga laboratorās izmeklēšanas metode iesnu rakstura noteikšanai, kā arī ļauj izvērtēt terapijas efektivitāti. Normāli deguna gļotādā atrod līdz 5% eozinofilo leikocītu.

Ir pētījumi, kas apliecina, ka AR pacientiem, kam līdz šim nav diagnosticēta astma, būtu vēlams veikt nespecifiskās bronhu reaktivitātes testēšanu, lai noteiktu subklīnisku elpceļu iekaisumu. Paaugstināta nespecifiskā elpceļu reaktivitāte ir astmas riska rādītājs. Sezonāla alerģiska rinīta pacientiem nespecifiskā bronhu reaktivitāte var būt paaugstināta ne tikai alerģēnu sezonas laikā, bet arī ārpus tās (33, 34).

Ir veikts interesants pētījums: sezonāla AR pacientiem, kam nav astmas, bezsimptomu periodā, tika izdarīta endobronhiāla provokācija ar ziedputekšņu ekstraktu un tika novērota iekaisuma reakcija deguna gļotādā. Vairākas izmaiņas deguna gļotādā alerģiskā rinīta pacientiem ir līdzīgas tām izmaiņām, ko atrod bronhu gļotādā astmas pacientiem. Deguna gļotādā tiek novērota pārstrukturēšanās – deguna epitēlija gļotādas sabiezīšanās. Arī veicot bronhu biopsiju AR pacientiem, histoloģiski var atrast tādas pašas izmaiņas elpceļos kā astmas pacientiem. Iekaisums bronhu gļotādā sezonāla alerģiska rinīta pacientiem ārpus sezonas varētu būt indikators astmas attīstībai nākamā sezonā laikā.

Abos gadījumos gļotādā atrod gan eozinofilos leukocītus, gan tuklās šūnas, gan T-limfocītus, kā arī iekaisuma mediatorus – histamīnu, leukotriēnus, citokīnus, hemokīnus, adhēzijas molekulas. Pacienti, kam līdztekus ir gan astma, gan rinīts, atrod sakarību – jo izteiktāks rinīts, jo smagāka astmas pakāpe (35, 36).

1.4.1. Alerģiskā rinīta terapija

Pastāv trīs galvenās alerģiskā rinīta ārstēšanas stratēģijas:

- izvairīties no alergēnu iedarbības;
- farmakoloģiskā terapija – H₁ receptoru blokatori, dekonjestanti, intranazālie steroīdi;
- imūnterapija – vēlama tikai smagos slimības gadījumos, kad iepriekšējie pasākumi, ārstēšana nav izrādījusies efektīva, pacientiem ar nopietnām blakus slimībām (10).

Perorālie un lokālie prethistamīna līdzekļi ir visbiežāk lietojamās zāles, lai ārstētu samērā vieglas un pārejošas alerģiskās iesnas, no kurām cieš vairums pacientu. Histamīns ir labi iepazīts iekaisuma mediators, kas ierosina pastiprinātu gļotu sekrēciju, asinsvadu caurlaidību, gludās muskulatūras kontrakcijas, kā arī veicina alerģisku iesnu un citu alerģisku reakciju izpausmi (21).

Sezonāla AR un konjunktivīta simptomātiskai ārstēšanai un profilaksei pieejami lokāli antihistamīnu līdzekļi acu pilienu un deguna aerosola veidā (piemēram, azelastīns, levokabastīns, olopatadīns). Tos dēvē arī par kromolīniem jeb tuklo šūnu stabilizatoriem. Šīs grupas medikamentiem novēro nelielas blaknes: lokāls kairinājums, dedzināšanas sajūta, šķaudīšana. Kromolīnus drīkst lietot grūtnieces un bērni. To darbība ir efektīva, ātra un sniedz iespēju izvairīties no perorāli lietojamo zāļu sistēmiskām blaknēm, bet neietekmē organisma kopējo alerģizēto stāvokli. Lai iedarbība būtu labāka, tos ieteicams lietot pirms kontakta ar alergēnu. Intranazālie antihistamīni mazina aizlikta deguna simptomus, tomēr arī ne tik efektīvi kā intranazālie glikokortikoīdi (37, 38).

Savulaik lietotie pirmās paaudzes prethistamīna preparāti (difenhidramīns, prometazīns, hlorpiramāns, klemastīns) kvalitatīvi atvieglo alerģiskos simptomus 15 – 30 min laikā pēc to uzņemšanas. Tomēr to izraisītā miegainība, nepieciešamība bieži lietot un potenciālā mijiedarbība ar citohroma P450 izoenzīmiem veicināja otrās un trešās paaudzes preparātu izstrādi, kas 1. paaudzi nobīdīja rezerves zāļu statusā. 2. paaudzes prethistamīna līdzekļi (piemēram, cetirizīns, bilastīns, abstīns, loratadīns, rupatadīns, kvifenadīns) jau ir selektīvi H₁ receptora antagonisti bez sedatīva efekta, kas veicināja to plašu izmantošanu arī

alerģisko iesnu simptomu atvieglošanai. Tiek uzskatīts, ka visiem perorāli lietojamiem 2. un 3. paaudzes prethistamīna preparātiem piemīt līdzvērtīgas īpašības un tie sekmīgi izmantojami īsu kursu veidā alerģisko iesnu simptomu atvieglošanai (5, 39).

Otrās un trešās paaudzes antihistamīna līdzekļi šobrīd ir pirmās izvēles medikamenti viegla līdz vidēji smaga alerģiska rinokonjunktivīta terapijā gan pieaugušajiem, gan bērniem. Medikamentiem ir ātrs darbības sākums – no 20 minūtēm līdz 2 stundām. To efektivitāte pierādīta daudzos randomizētos divkārši aklos, placebo kontrolētos, paralēlu grupu klīniskos pētījumos. Lietojot regulāri simptomu laikā un pirms saskarsmes ar alergēnu, tie efektīvi mazina šķaudīšanu, deguna niezi un tecēšanu (40). Pētījumi liecina, ka jaunās paaudzes antihistamīni mazina aizlikta deguna simptomus, jo tiem ir pretiekaisuma darbību. Tomēr tā ir stipri mazāka nekā intranazālajiem glikokortikoidiem (37, 41, 42).

1.4.1.1. Antihistamīna līdzekļi

Kopš pagājuša gadsimta 40. gadiem medicīnā tiek lietoti sintētiskie pretalerģijas līdzekļi. Pirmo antihistamīna vielu sintezēja D. Bovets un A. Staubs 1937. gadā Pastēra institūtā. Šis savienojums izrādījās ļoti toksisks un ar diezgan vāju antihistamīna efektu (10). Paplašinājusies izpratne par alerģisku reakciju cēloņiem un norises mehānismiem, pavērs ceļš jaunu medikamentu meklējumiem.

20. – 30. gados histamīna pētījumi deva pārlicību, ka tam ir nozīmīga vieta alerģijas procesā. Tika radīti pirmie prethistamīna līdzekļi – anterģāns (1942. gadā), prometazīns (1945. gadā) un difenhidramīns (1946. gadā), arī plašāk pazīstamais medikaments *Tavegyl*, ko lieto vēl tagad (5, 22). Turpmākos desmit gados tika atklāts vairākums no antihistamīna līdzekļiem. Kopš 1981. gada H₁ receptoru blokatorus iedala divās paaudzēs. Pirmās paaudzes antihistamīniem raksturīga diezgan zema selektivitāte, īss darbības laiks, izteiktas sedatīvas un antiholīnērgiskas īpašības. Pie tiem pieder difenhidramīns, prometazīns, hloropiramīns, klemastīns.

Pēdējo 30 gadu laikā tika sintezēti otrās paaudzes antihistamīna līdzekļi ar augstāku selektivitāti un izteiktāku antihistamīna aktivitāti, ilgāku darbības laiku un minimālām sedatīvām un antiholīnērgiskām īpašībām. Pie otrās paaudzes preparātiem pieder kvifenadīns, azelastīns, levokabastīns, rupatadīns, bilastīns u.c.

Pētījumos pierādījies, ka antihistamīna īpašības piemīt otrās paaudzes preparātu metabolītiem. Sintezējot šos metabolītus un lietojot tos kā izejvielu jauniem antihistamīna līdzekļiem, tika radīta jauna antihistamīnu paaudze. Šie preparāti ir vēl selektīvāki un drošāki

par otrās paaudzes līdzekļiem, praktiski tie nemetabolizējas organismā, tiem ir vēl mazāk mijiedarbību ar citām zālēm. Pie trešās paaudzes preparātiem pieder desloratadīns (loratadīna atvasinājums), levocetirizīns (cetirizīna aktīvākais izomērs), feksofenadīns (43).

Pretalerģijas līdzekļus var iedalīt vairākās grupās, viena no tām – farmakokinētiskie antagonisti, šie preparāti kavē vai nu histamīna izdali no šūnām, vai pastiprina histamīna inaktivāciju. Histamīna izdales kavētājus sauc par tuklo šūnu stabilizatoriem, jo histamīns visvairāk atbrīvojas tieši no šīm šūnām. Pētījumos pierādīts, ka antihistamīna līdzekļi samazina histamīna un triptāzes izdali no tuklajām šūnām un bazofiliem leukocītiem (membrānstabilizējoša darbība), samazina prostoglandīnu (PgD2), leukotriēnu un hemotakses molekulu (TAF – trombocītu aktivācijas faktors) izdali no aktivētām šūnām, kā arī samazina adhēzijas faktoru ekspresiju uz endoteliālo un epiteliālo šūnu virsmu. Antihistamīna līdzekļi inhibē eozinofilo, neitrofilo un bazofilo leukocītu migrāciju uz iekaisuma vietām. Antihistamīna līdzekļu pretiekaisuma darbība ir izteiktāka un progresīvi pieaug, lietojot preparātus regulāri un ilgstoši. Visizteiktākā antihistamīna līdzekļu darbība izpaužas ādā, mazāk izteikti deguna gļotādā un minimāli – bronhu gļotādā. Šai grupā pazīstamākais līdzeklis ir kromolīnnātrijs. Ketotifēns arī kavē histamīna izdalīšanos no tuklām šūnām un bazofiliem leukocītiem, taču atšķirībā no kromolīnnātrija tas neietekmē histamīna izdalīšanos antigēna - antivielas reakcijas laikā, bet ietekmē citu alergēnu izraisīto histamīna atbrīvošanos. Ketotifēnam piemīt arī histamīna H₁ receptoru blokatora īpašības. H₁ receptorus bloķējoša un histamīnu atbrīvošanos kavējoša darbība piemīt arī cetirizīnam, azelastīnam, olopatadīnam (22, 43 - 45).

Farmakodinamiskie konkurenti – histamīna antagonisti. Šīs grupas preparāti neietekmē histamīna izdalīšanos un noārdīšanos, bet konkurē par saistīšanos ar histamīna receptoru. Tie ir strukturāli līdzīgi histamīnam un aizņem tā piesaistes vietu pie receptora, līdz ar to neļaujot tur piesaistīties pašam histamīnam, tādējādi neizraisa audu atbildi uz tālāko alerģisko reakciju. Tādi ir pirmie prethistamīna preparāti, arī jaunākie, kuru skaits jau sasniedz vairākus desmitus. Tie visi bloķē H₁ receptorus, taču savstarpēji ir atšķirīgi pēc to ķīmiskās uzbūves, un arī to farmakoloģiskā darbība ir dažāda. Piemēram, prometazīnam piemīt fotosensibilizējoša un pretvemšanas darbība, bet kvifenadīnam piemīt mērena pretserotonīna, antiaritmiska darbība un nav holinolītiskas aktivitātes, tas aktivē arī histamīna noārdošo enzīmu diamīnoksidāzi mazinot histamīna koncentrāciju audos. Ar to skaidro kvifenadīna hidrohlorīda efektivitāti slimniekiem, kad citi prethistamīna preparāti ir neefektīvi. Savukārt rupatadīns bloķē ne tikai H₁-receptorus, bet vienlaikus kavē TAF darbību (22, 46 - 48).

Lai gan pirmās paaudzes antihistamīni klīniskā praksē plaši tiek lietoti jau daudzus desmitus gadu, paradoksāla ir situācija, ka tie nav pietiekami labi izpētīti, jo ar šiem medikamentiem veiktie pētījumi neatbilst pašlaik pieņemtajiem standartiem. Turpretī otrās paaudzes antihistamīnu efektivitāte alerģiskā rinīta un hroniskas nātrenes ārstēšanā ir labi pierādīta ar randomizētiem, dubultakliem, placebo kontrolētiem pētījumiem (47). Jaunākie antihistamīna līdzekļi - desloratidīns (49, 50), cetirizīns (51, 52) pateicoties pretiekaisuma īpašībām, labvēlīgi ietekmē arī apakšējos elpceļus. Šādas īpašības citiem antihistamīna līdzekļiem nav konstatētas.

1.4.1.1.1. Antihistamīna līdzekļu blaknes

Pirmās paaudzes H₁ antihistamīniem augstās lipofilitātes dēļ raksturīga spēja bloķēt histamīna darbību centrālajā nervu sistēmā un izraisīt izteiktu sedatīvu efektu (klorfeniramīnam, difenhidramīnam, klemastīnam, hidroksizīnam un prometazīnam). Pozitronu emisijas tomogrāfija ar radioaktīvo doksepīnu parāda, ka pirmās paaudzes antihistamīni ieņem 50 - 90% H₁ - receptoru galvas smadzenēs. Otrās paaudzes H₁ - antihistamīni ir salīdzinoši lipofobi un hematoencefalisko barjeru šķērso vāji. P - glikoproteīnu sūkņi atpazīst otrās paaudzes antihistamīnu molekulas un nepieļauj šo molekulu iekļūšanu CNS. H₁-receptoru ieņemšanas spēja feksofenadīnam svārstās ap 0%, bet cetirizīnam līdz 30%.

Visvājākā sedatīvā ietekme no otrās paaudzes antihistamīniem ir loratadīnam, desloratadīnam un feksofenadīnam. Pārsteidzoši zemu sedatīvo efektu novēro arī kvifenadīnam, kas būtiski neatšķiras no placebo, turpretī levocetirizīns izraisa statistiski ticamu miegainības palielināšanos, vērtējot pēc vizuālās analogijas skalas (53).

Pirmās paaudzes antihistamīna līdzekļu pacientiem novēro ne tikai dažādas pakāpes miegainību, bet arī samazinātu uzmanību, vājākas koncentrēšanās spējas un kognitīvās funkcijas, pagarinās reakcijas laiks, reizēm var novērot arī paradoksālu uzbudināmību. Pārdozējot var iestāties centrālās ģenēzes elpošanas traucējumi un koma. Lai izvairītos no CNS blaknēm, ko atstāj pirmās paaudzes antihistamīna līdzekļi, rekomendē lietot preparātus tikai vienu reizi dienā vakarā vai, lietojot ilgstoši gaidīt, kamēr izveidosies tolerance pret CNS blaknēm. Tomēr prakse pierāda, ka lielākai daļai pacientu sedācija saglabājas arī nākamajā dienā pēc vakarā ieņemtās zāļu devas un pētījumi parāda, ka terapeitisko devu robežās nav raksturīga tolerances veidošanās.

Antiholīnerģiskie efekti arī raksturīgi tikai pirmās paaudzes antihistamīna preparātiem. Pie šādiem efektiem parasti novēro gremošanas trakta darbības traucējumus, sausuma sajūtu mutē, redzes traucējumus, urīna retenci un pat impotenci, tahikardiju.

Pirmās paaudzes antihistamīni ar antimuskarīnerģisku un α – adrenobloķējošu darbību var provocēt QT intervāla pagarināšanos elektrokardiogrammā.

Otrās paaudzes antihistamīniem kardiotsksiskos efektus novēro reti un neatkarīgi no iedarbības uz H_1 -receptoriem. Tomēr proaritmogēnās iedarbības dēļ klīniskā praksē vairs netiek lietoti divi vecākie otrās paaudzes antihistamīni, kvifenadīna vienaudzī – terfenadīns un astemizols. Terfenadīnam ir ietekme uz miokarda kālija jonu kanāliem un spēja pagarināt kardiomiocītu repolarizācijas fāzi. Elektrokardiogrāfiski novēro QT intervāla pagarināšanos, polimorfās ventrikulāras aritmijas, ventrikulāro tahikardiju, atrioventrikulāro blokādi un sirds apstāšanos. Terfenadīna kardiotsksiskais efekts ir devas atkarīgs, risks pieaug paaugstinot preparāta diennakts devu. Ar sirdi saistītu blakņu iespējamība pieaug pārdozējot terfenadīnu, kā arī lietojot to kombinācijās ar medikamentiem, kas bloķē aknu oksigenāzes citohroma P450 sistēmu. Tie ir, piemēram, makrolīdu grupas antibiotiskie līdzekļi (eritromicīns, klaritromicīns, azitromicīns) un imidazola grupas pretstēnīšu grupas medikamenti (itrakonazols, ketokonazols). Sirds blakņu risks ir sevišķi palielināts pacientiem ar aknu bojājumiem, hipomagnezēmiju, hipokaliēmiju un sirds slimībām ar pagarinātu QT intervālu, pacientiem, kas saņem pirmās un trešās klases antiaritmiskos līdzekļus. Atšķirībā no iepriekš minētajiem līdzekļiem kvifenadīnam nepiemīt proaritmogēna iedarbība, tieši pretēji – pat antiaritmisks efekts.

Pirmās paaudzes antihistamīna līdzekļiem novēro arī citas blaknes tādas, kā ēstgribas palielināšanās, svara pieaugums, kas raksturīgs diezgan izteikti ketotifēnam un ciproheptadīnam. Samērā reti pirmās paaudzes antihistamīna preparāti izraisa aknu bojājumus, dzelti un citopēnijas (43, 54, 55).

1.4.1.1.2. Bilastīns

Bilastīns ir viens no jaunākajiem otrās paaudzes antihistamīna līdzekļiem, ko lieto Latvijā ar medikamenta nosaukumu Opexa. Tas tiek ieteikts sezonālā vai pastāvīga rinokonjunktīva un hroniskas nātrene ārtēšanai pacientiem no 12 gadu vecuma. Bilastīns mazina alerģiska rinokonjunktivīta simptomus tāpat kā citi antihistamīni. Pacienti, kas saņēma bilastīna terapiju, atzinuši ne tikai simptomu mazināšanos, bet arī subjektīvu dzīves kvalitātes uzlabošanos. Attiecībā uz hroniskas nātrene simptomiem kā nieze, papulas mazināšanos

pierādīts, ka bilastīns jau otrā lietošanas dienā mazina minētos simptomus, citi pētījumā lietotie antihistamīna līdzekļi nebija ar tik ātru darbību. Jāatceras, ka bilastīnu nebūtu vēlams lietot maltītes laikā (nedrīkst lietot vienlaikus ar augļu sulu), lai netiktu traucēta tā optimālā absorbcija. Vēlamais bilastīna lietošanas laiks ir stunda pirms maltītes vai divas stundas pēc tās. Pētījumos bilastīns tika labi panests, sirds ritma pārmaiņas un miegainība bija vienlīdz bieži kā placebo grupā. Bilastīna lietotāju grupā nedaudz biežāk novēroja galvassāpes.

Svarīga ir arī medikamentu lietošana un dozēšana pacientiem ar pazeminātu glomerulārās filtrācijas ātrumu. Tika pētīta bilastīna 20 mg devas farmakokinētika pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Atvērta tipa paralēlo grupu pētījumā bija iesaistīti 24 pacienti 18 - 80 gadu vecumā, sadalot tos grupās atkarībā no GFĀ. Netika konstatētas nozīmīgas atšķirības ne attiecībā uz maksimālo koncentrāciju plazmā (C_{max}), ne arī izkļedes apjomā. Plazmas klīrenss bija tieši atkarīgs no GFĀ. Plazmas klīrensa attiecība pret nieru klīrensu bija aptuveni vienāda visās pētītās grupās, tāpēc var secināt, ka bilastīna izvade lielā mērā notiek renāli un pat smagas nieru mazspējas gadījumā nenotiek zāļu uzkrāšanās. Bilastīna līmenis plazmā nevienā pētījuma grupā nepārsniedza pieļaujamo maksimumu, tāpēc 20 mg bilastīna var droši ordinēt pacientiem ar dažādas pakāpes nieru mazspēju un nav nepieciešamības mazināt ieteicamo devu. Bilastīns organismā netiek būtiski metabolizēts – 95% tiek izvadīti nemainītā veidā ar urīnu un izkārnījumiem.

20 pacientiem ar aukstuma izraisītu nātrēni randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, 12 nedēļu ilgā pētījumā tika vērtēta placebo, 20, 40, 80 mg bilastīna darbība. Katra deva un placebo tika lietots nedēļu, pēc tam ievērojot divas nedēļas ilgu līdzekļa izvadīšanās periodu. Bilastīns efektīvi uzlaboja kritiskās temperatūras līmeni ar aukstuma stimulācijas testiem. Ādā mazinājās histamīna, IL - 6 un 8 un audzēja nekrozes faktora līmenis, kas liecina par bilastīna iekaisuma mazinošām īpašībām (56 - 58).

Taču arī jaunāko antihistamīna līdzekļu pretiekaisuma efekts nelīdzinās intranazāli lietotiem glikokortikoīdiem.

1.4.1.2. Intranazālie steroidi alergiskam rinītam

Glikokortikoīdiem piemīt spēcīga pretiekaisuma darbība, veicinot pretiekaisuma gēnu aktivāciju un inhibējot iekaisuma gēnu transkripciju (2). Šīs grupas zāles aerosolu veidā inhibē iekaisuma reakciju augšējos elpceļos, kā rezultātā notiek asinsvadu sašaurināšanās, gļotādas tūskas mazināšanās, tiek nomākta iekaisuma mediatoru (citokīnu) veidošanās un inhibēta iekaisumu šūnu infiltrācija. INGK mazina acu un deguna simptomus – šķaudīšanu,

niezi, rinoreju, aizlikumu un novērš elpceļu simptomus pacientiem ar astmu un alerģisku rinītu (40). Pierādīts, ka IN GK, lietojot AR ārstēšanai pacientiem ar bronhiālo astmu, mazina bronhu hiperreaktivitāti ziedputekšņu sezonas laikā, kā arī hospitalizāciju astmas uzliesmojuma dēļ (38, 59).

INGK preparāti ir pirmās izvēles medikamenti pacientiem ar vidēji smagu līdz smagu slimības norisi, kā arī gadījumos, ja prevalē aizlikta deguna simptomātika. Stipru un pastāvīgu simptomu gadījumā tiek ieteikta šāda kombinācija: intranazāls glikokortikoīds ar perorālu un intranazālu prehistamīna līdzekli, perorāli lietojamu leukotriēnu receptoru antagonistu vai intranazālu kromolīnu. IN GK, ja tiek lietoti regulāri, vairākumā gadījumu ir visefektīvākā polinozes ārstēšanas metode (16).

Glikokortikoīdiem kā virsnieru hormonpreparātiem ir plašs darbības spektrs, tie ietekmē ogļhidrātu un olbaltumvielu, ko dēvē par katabolisko darbību. Glikokortikoīdi palēnina reģeneratīvos procesus, nomāc šūnu proliferāciju, kavē kalcija resorbciju. No šīm īpašībām izriet to vēlamā terapeitiskā darbība, kas ir antialerģiskā, imūndepresīvā, pretiekaisuma, pret šoka un antitoksiska darbība, kā arī daudz nevēlamu blakņu. Glikokortikoīdus alerģisku reakciju novēršanai izmanto gadījumos, kad citas grupas medikamenti nav līdzējuši (22).

INGK darbība sākas vidēji pēc 12 stundām, dažiem pacientiem klīnisku efektu novēro jau pēc 3 - 4 stundām. IN GK terapiju ieteicams uzsākt lietot pirms saskarsmes ar alergēnu, jo to maksimālā iedarbība vērojama pēc dažām dienām, pat 2 - 3 nedēļām. Lai labi iedarbotos, šie medikamenti jālieto regulāri (37).

Pētījumos apstiprinājies, ka IN GK ir droši, tos var lietot ilgstoši. Raksturīgākās intranazālo glikokortikoīdu blaknes ir lokāls deguna dobuma gļotādas kairinājums, faringīts, galvassāpes, deguna asiņošana, retāk deguna starpsienas perforācija. Pētījumi parāda, ka pacienti mēdz pārtraukt šo līdzekļu lietošanu vietēju blakņu dēļ, ko diemžēl izraisa nepareiza aerosola lietošana. Lai novērstu deguna starpsienas perforāciju, zāles jāklāj virzienā no deguna starpsienas. Sistēmiskas blaknes pieaugušajiem, kas saistītas ar hipofīzes-hipotalāma-virsnieru ass nomākumu, lietojot rekomendētajās devās, netiek novērotas. Latvijā pieejami IN GK preparāti tādi kā *Rhinocort*, kas satur budenozīdu, *Flixonase* (flutikazona propionāts), *Avamys* (flutikazona furoāts), *Nasonex* (mometazons), *Beconase* (beklometazons) un *Dymista* kombinācijā flutikazons ar azelastīnu. Mometazonu, flutikazona propionātu un flutikazonu furoātu saturošos IN GK preparātus droši var lietot arī bērni, jo pierādīts, ka tie neietekmē augšanu. Savukārt, lietojot beklometazonu, jābūt piesardzīgiem, jo ir pierādījumi, ka tie sekmē bērna augšanas aizturi (38, 60). Kopumā pētījumi parāda, ka IN GK ir pārāki deguna

simptomu mazināšanā, salīdzinot ar kombinētu orālo antihistamīnu un leukotriēnu antagonistu terapiju.

Vadoties pēc simptomiem “tekoša” deguna gadījumā, izvēle būs par labu prethistamīna preparātiem, “bloķēta” – intranazālam glikokortikoīdam (19).

1.4.1.3. Dekongestanti

Dekongestanti, piemēram, pseidoefedrīns, fenilefrīns ir medikamenti, kas iedarbojas uz alfa adrenoreceptoriem, izraisot asinsvadu vazokonstrikciju un mazinot aizlikta deguna simptomus pacientiem ar AR. Tie pieejami gan orāli, gan lokāli deguna pilienu veidā. Orālie dekonjestanti ir lēnākas darbības nekā intranazāli lietojamā grupa. Efekts ilgst no 30 minūtēm līdz 6 stundām. Iesaka lietot kombinācijā ar perorāli lietojamiem antihistamīna preparātiem labāka efekta gūšanai. Intranazālie dekonjestanti netiek rekomendēti AR monoterapijā, lietojami tikai īslaicīgi, ne ilgāk par 5 - 10 dienām, jo var izraisīt medikamentozo rinītu (61).

Šīs grupas medikamentu ilgstoša perorāla lietošana var izraisīt bezmiegu, galvassāpes, uzbudinājumu, sirdsklauves. Tie uzmanīgi jālieto gados vecākiem cilvēkiem, bērniem, kā arī pacientiem ar sirds aritmijām, cerebrovaskulārām slimībām, hipertensiju, glaukomu, hipertireoīdismu (37, 38, 40).

Izplatītākie intranazālie dekonjestanti ir ksilometazolīna hidrohlorīds (*Xymelin*, *Otrivin*, *Olynth*) un oksimetazolīna hidrohlorīds (*Afrin*, *Sinex*) saturoši preparāti. Latvijā pieejami arī perorāli lietojamie medikamenti, kas satur gan dekonjestantu, gan antihistamīnu (piemēram, pseidoefedrīna hidrohlorīds ar triprolidīna hidrohlorīds, pazīstamākais preparāts *Actifed* un pseidoefedrīna hidrohlorīds ar loratadīnu zem nosaukuma *Clarinase*). Šie preparāti vēl efektīvāk mazina aizlikta deguna simptomus. Tomēr šo medikamentu regulāra un ilgstoša lietošana nav ieteicama.

1.4.1.4. Leikotriēnu receptoru antagonisti

Leikotriēnu receptoru antagonisti ir jaunākās klases medikamenti AR terapijā, tie bloķē leikotriēnus, kas izraisa iekaisumu augšējos un apakšējos elpceļos, bet to pretiekaisuma efekts nelīdzinās inhalējamiem glikokortikoīdiem. Pētījumos pierādīta šo medikamentu spēja mazināt iekaisumu un novērst dienas un nakts simptomus AR pacientiem, uzlabojot dzīves

kvalitāti kopumā. Latvijā pieejams viens šāds preparāts montelukasts ar medikamenta nosaukumu *Singulair*.

Leikotriēnu receptoru antagonistu un orālo antihistamīnu kombinēta terapija ir efektīva sezonāla AR gadījumā. Pierādīts, ka montelukasta un loratadīna kombinēta terapija mazina acu simptomus pacientiem ar sezonālu AR (38, 60, 62, 63). Lielākoties efekts pamanāms gan tikai pēc 30 - 45 dienām. Ja līdz šim brīdim nav nekādu uzlabojumu, jāapsver medikamenta maiņa. Analīzēs var būt paaugstināts bilirubīna, aspartāta transamināzes, alanīna transamināzes līmenis (61, 64).

Leikotriēnu receptoru antagonistu lietošanu polinozes terapijā apsver gadījumos, kad pacients slikti panes orālos antihistamīnus un/vai INGK nav pietiekami terapeitiski iedarbīgi, kā arī pacientiem ar sezonālu AR un BA (40).

1.4.1.5. Omalizumabs

Omalizumabs ir monoklonāla antivielas, kas selektīvi saistās pie cirkulējošām IgE antivielām un samazina IgE daudzumu, kas var saistīties pie receptoriem tuklo šūnu, bazofilu, makrofāgu un citu šūnu virspusē, mazinot mediatoru izdalīšanu un kavējot alerģisku reakciju attīstību. Omalizumaba terapijai ir pierādīts pozitīvs efekts astmas un alerģiskā rinīta pacientiem (65). Pielietojot šīs monoklonālās anti IgE antivielas, nozīmīgi mazinās eozinofīlija krēpās astmas pacientiem. Pētījumos pieaugušajiem un bērniem ar vidēji smagu līdz smagu sezonālu AR iegūtie dati liecina, ka omalizumabs samazina slimības simptomus, nepieciešamību pēc atvieglojošiem medikamentiem un uzlabo dzīves kvalitāti kopumā.

Iespējamās blakusparādības: sāpes injekcijas vietā, bronhospazmas, hipotensija, sinkope, nātrene un/vai angioedēma (Kvinkes tūska) kakla vai mēles apvidū (38, 60, 66).

Pašreiz vienīgā omalizumaba lietošanas indikācija ir smaga bronhiāla astma pieaugušajiem un bērniem no 12 gadu vecuma. Lai gan omalizumabs ir dārgs medikaments, Latvijā zāļu reģistrā iekļauts ar preparāta nosaukumu *Xolair*.

1.4.2. Bronhiālās astmas terapija

Astmas pacientu ārstēšanas mērķis ir laba astmas kontrole. Terapijas iznākumu nosaka pacienta stāvoklis, slimības smagums, izvēlēto medikamentu terapija, inhalācijas paņēmiens un pacienta līdzestība.

Medikamentu klāsts bronhiālās astmas ārstēšanai ir ļoti plašs, taču, kā rāda pētījumi, liela daļa pacientu tomēr nesaņem atbilstošu ārstēšanu. Šo parādību ietekmē daudzi faktori – slimība netiek savlaicīgi diagnosticēta, novēloti tiek uzsākta ārstēšana, pacients pats nevēlas ārstēties, nepareiza terapijas taktika, sociālie apstākļi un citi iemesli.

Medikamentus, kurus ordinē bronhiālās astmas ārstēšanā iedala divās lielās grupās:

1. lēkmes stāvokli atvieglotie jeb glābjošie medikamenti, kas ātri mazina bronhu obstrukciju;
2. kontrolējošie medikamenti ilgstošai, uzturošai pretiekaisuma terapijai.

Glābjošie medikamenti ātri samazina akūtos astmas simptomus – bronhu obstrukciju, čīkstēšanu, smaguma sajūtu krūškurvī un klepu. Pie šādiem medikamentiem pieder beta – 2 adrenoreceptoru agonisti. Bronhu tonuss ir atkarīgs no simpātiskās un parasimpātiskās inervācijas. Ja tiek uzbudināti simpātiskie nervi, tiek stimulēti bronhu gludās muskulatūras beta - 2 adrenoreceptori, kā rezultātā bronhu muskulatūra atslābst. Selektīvas darbības beta - 2 adrenomimētiskie līdzekļi ar ātru darbības sākumu ir salbutamols (medikamenta nosaukums *Ventolin*), fenoterols, terbutalīns un formoterols (arī ilgstošas darbības), bet ar lēnu darbības sākumu un ilgstošu efektu – salmeterols.

Savukārt kontrolējošie medikamenti pacientam tiek piemēroti lietot katru dienu un ilgstošā periodā, ar mērķi panākt ilgstošu astmas kontroli. Kontrole pār bronhiālo astmu tiek panākta, kad novēro iekaisuma procesa regresu, samazinās bronhu hiperreaktivitāte un tiek novērsti bronhiālās astmas uzliesmojumi. Atkarībā no pieejamā medikamenta veida un pacienta stāvokļa, medikamentus var ievadīt dažādi – inhalācijās, perorāli un parenterāli. Vairums gadījumu izvēlas inhalējamus preparātus (5, 16, 67).

1.4.2.1. Inhalējamie steroīdi bronhiālai astmai

Inhalējamie kortikosteroīdi tiek uzskatīti par efektīvāko terapiju bronhiālās astmas iekaisuma ārstēšanā un simptomu mazināšanā. IKS kontrolē iekaisuma procesu plaušās,

paaugstinot beta - 2 adrenoreceptoru daudzumu, un samazinot citokīnu, adhēzijas molekulu gēnu transkripciju, kas atbild par iekaisuma veidošanos. Kortikosteroīdi inhibē arī slāpekļa oksīda sintēzes, ciklo - oksigenāzes un fosfolipāzes A₂ gēnu transkripciju. Savukārt IKS pretalerģiskās un imūndepresīvās darbības pamatā ir to spēja nomākt imūnšūnu (limfocītu un plazmocītu) attīstību un samazināt antivielu veidošanos. IKS kavē arī tuklo šūnu degranulāciju un alerģijas mediatoru izdalīšanos no tām.

IKS terapija būtu jālieto visiem pacientiem ar persistējošu bronhiālo astmu, jo tiem ir izteikta iedarbība uz iekaisuma šūnām un mediatoriem. Viena mēneša terapijas laikā tie ievērojami samazina elpceļu iekaisumu, taču, lai samazinātu bronhu hiperreaktivitāti, ir nepieciešams ilgāks terapijas laiks. Ir pierādīts, ka savlaicīgi uzsākta inhalējamo kortikosteroīdu terapija aizkavē elpceļu remodelācijas attīstību.

Pēc statistikas datiem inhalējamās kortikosteroīdus lieto apmēram 25% no astmas pacientiem, kam šī terapija būtu nepieciešama. Kā pacienti, tā arī ārsti bieži baidās no kortikosteroīdu izraisītajām blaknēm. Tāpēc reizēm pareizi nozīmētā ārstēšana netiek pielietota. Blakusparādību attīstības iespēja katram pacientam ir individuāla. Pētījumi pierāda, ka IKS ir devas atkarīga, tas ir, dažādiem pacientiem nepieciešamas dažādas devas astmas simptomu kontrolei. Tāpēc svarīgi katram pacientam ir individuāli un ļoti rūpīgi piemeklēt atbilstošo zāļu devu. Ja pacientam simptomi tiek kontrolēti, deva var būt arī zemāka par rekomendācijās noteikto. Daudziem pacientiem devas paaugstināšana var nedot klīnisko efektu, bet var palielināties sistēmisko blakusefektu attīstības risks.

Nav efektīvi pacientam nozīmēt ļoti augstas inhalējamo kortikosteroīdu devas. Pareizāk būtu papildināt terapiju ar citiem medikamentiem – ilgstošas darbības beta - 2 agonistiem, ilgstošas darbības teofilīnu, leikotriēnu receptoru antagonistiem vai arī ilgstošas darbības bronhodilatatoriem perorāli. Vislielākā efektivitāte pierādīta, pievienojot terapijā ilgstošas darbības beta - 2 agonistus. Latvijā izplatītākie IKS kopā ar beta – 2 agonistiem ir beklametazona kombinācija ar ilgstošas darbības beta – 2 agonistu formoterolu (zem medikamenta nosaukuma *Foster*). Budezonīds ar formoterolu (*Bufomix Easyhaler* un *Symbicort Turbuhaler*) un flutikazons kombinācijā ar ilgstošas, lēnas darbības beta – 2 agonistu salmeterolu (*Seretide Diskus*) un kombinācijā ar jaunu ilgstošas un ātras darbības beta – 2 agonistu vilanterolu (*Relvar Ellipta*). Pētījumos novērots, ka sistēmisko blakusefektu attīstības risks ir zemāks pacientiem, kuri lieto flutikazonu vai budezonīdu. Blakusefekti ir retāk, ja lieto modernākas inhalatoru ierīces vai, lietojot dozētos aerosolus, izmanto krājtelpu (5, 67 - 69).

Inhalējamie ilgstošas darbības beta - 2 agonisti ir efektīvākie bronhodilatatori, un inhalējamie kortikosteroīdi ir efektīvākie medikamenti bronhiālās astmas hroniska iekaisuma

ārstēšanā. Vairāki publicētie pētījumi pierāda kortikosteroīdu un beta - 2 adrenomimētiķu kombinācijas efektivitāti astmas ārstēšanā (69 - 71).

Preparātu kombinācijas efektivitāti var izskaidrot ar inhalējamo ilgstošas darbības beta - 2 agonistu un inhalējamo kortikosteroīdu savstarpējās iedarbības potenciējošo efektu. Ir pierādīts, ka kortikosteroīdi ietekmē jaunu beta - 2 adrenoreceptoru veidošanos. Kortikosteroīdi palielina beta - 2 receptoru gēnu transkripciju, līdz ar to, lietojot kortikosteroīdus, beta - 2 receptoru skaits dubultojas. Savukārt ilgstošas darbības beta - 2 agonisti palielina kortikosteroīdu efektu. Tie veicina glikokortikoīdu receptoru pārveidošanos un palielina to lokālo jutību pret kortikosteroīdiem (67).

Ilgstošas darbības beta - 2 agonistiem ir arī supresīvs efekts uz granulocītu makrofāgu stimulējošo faktoru un intracelulārām adhēzijas molekulām fibroblastos. Līdz ar to ilgstošas darbības beta - 2 agonisti pastiprina arī IKS pretiekaisuma efektu (69).

Terapiju ar ilgstošas darbības beta - 2 agonistu un kortikosteroīdu kombināciju iesaka vidējas un smagas norises bronhiālās astmas gadījumā, ja iepriekšējā IKS monoterapija nepietiekoši kontrolēja slimības gaitu. Pētījumi parāda, ka, kombinējot IKS un ilgstošas darbības beta - 2 agonistus vienā ierīcē, tiek panākts labāks terapeitiskais efekts, nekā paaugstinot IKS devu monoterapijā. Tā iemesls varētu būt ne tikai abu preparātu sinerģiskā darbība, bet labāka pacientu līdzestība, jo nepieciešams lietot tikai vienu aerosolu. Līdzestības uzturēšanā svarīga ir terapijas vienkāršošana, piemēram, samazināt lietošanas biežumu. Pētījumā tika pierādīts, ka līdzestība inhalējamiem kortikosteroīdiem, ko lietoja divas, trīs un četras reizes dienā, bija 71%, 34% un 18%, norādot, ka lietošanas biežums samazina līdzestību (68, 69, 72).

2. MATERIĀLI UN METODEDES

2.1. Materiālu apkopošana

Retrospektīvajā pētījumā tika izmantota un analizēta Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas plaušu funkcionālās diagnostikas kabineta datu bāze. Datu bāzē tika atlasīta informācija par alerģiskā rinīta un bronhiālās astmas pacientiem, laika posmā no 2013. gada marta līdz 2015. gada jūnijam.

Darbam tika izmantota datu bāzes informācija par pacienta vecumu, dzimumu, alergēniem, kas izraisa alerģiju, AR, BA un attiecīgi pielietotiem medikamentiem, šo slimību ārstēšanā. Iegūto datu informācijas ievadīšanai, analizēšanai un grafiskai apstrādei tika izmantotas MS Office Excel datorprogramma un statistikas programma "Statistika 7".

2.2. Datu apstrāde

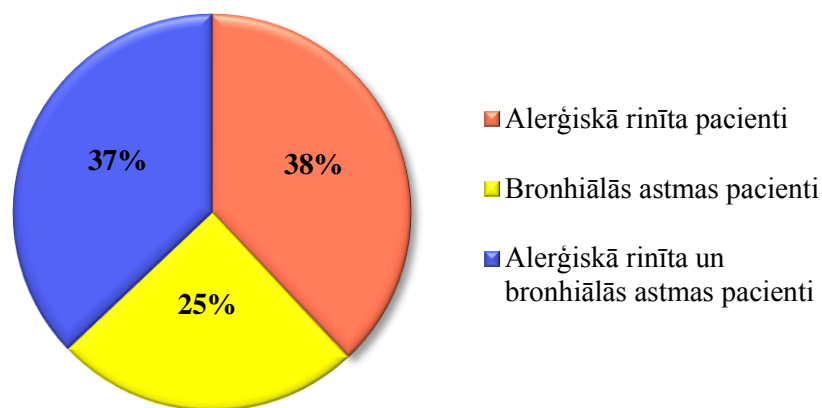
Datu apstrāde notika programmā "Statistika 7". Pacientu grupas tika savstarpēji salīdzinātas izmantojot loģiskās regresijas analīzi. Atšķirība starp grupām tika uzskatīta par ticamu, ja $p < 0,05$. Rezultāti tika izteikti procentos no kopējā pētījuma dalībnieku skaita ar +/- 95% ticamības intervālu.

Datorprogrammā MS Office Excel ievadītā informācija tika sistematizēta un veikts procentuāls attiecību aprēķins, kas bija nepieciešams vizualizējot attēlus. Informācija apkopota attēlu veidā.

3. REZULTĀTI

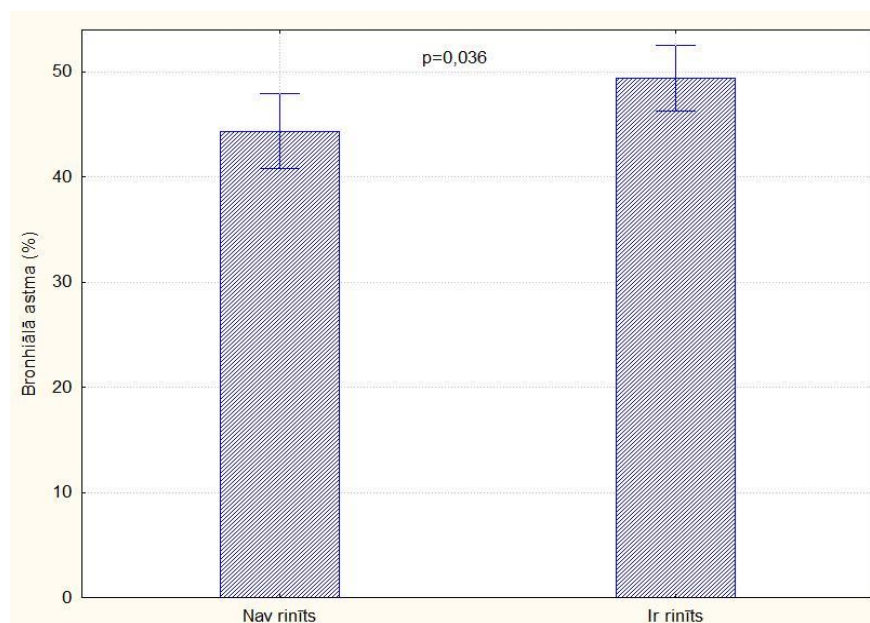
3.1. Pacientu raksturojums

Kopumā pētījumā tika apkopota informācija par 1340 pacientiem ar respiratorajām alerģijām. No tiem 1002 bija sievietes, bet 338 vīrieši vecumā no 13 līdz 90 gadiem. 509 pacientiem bija diagnosticēts AR, 334 BA, bet 497 jeb 37% abas diagnozes pārklājās (skat. 3.1. att.).



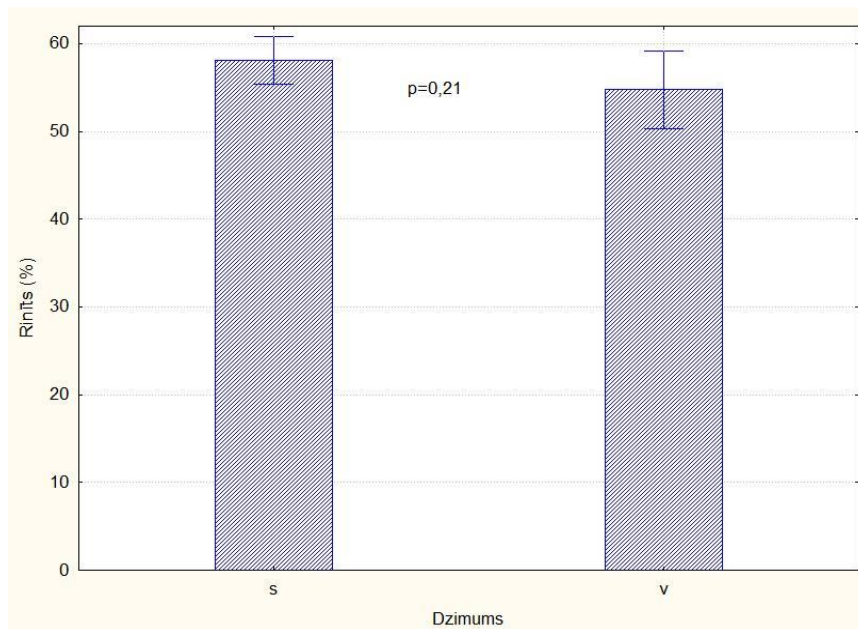
3.1.attēls Pacientu procentuālais sadalījums atkarībā no respiratoro alerģiju izpausmēm

Kā redzams 3.2. attēlā, pacientiem ar bronhiālo astmu alerģiskais rinīts pievienojas gandrīz 50% gadījumos, tā kā $p = 0,036$, tas pierāda, ka BA kombinācijā ar AR ir ticami biežāk sastopama nekā atsevišķa BA.

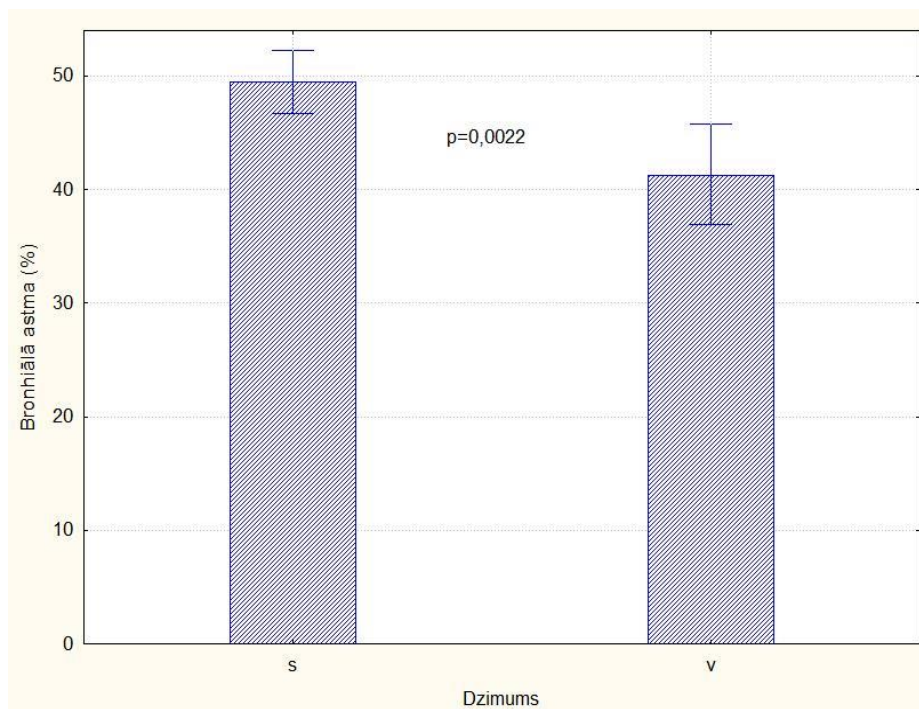


3.2.attēls Alerģiskā rinīta un bronhiālās astmas diagnožu pārklāšanās biežums pacientiem ar respiratorajām alerģijām

Izpētot AR un BA izplatību abu dzimumu starpā, var konstatēt, ka AR biežums statistiski starp abiem dzimumiem neatšķiras ($p = 0,21$) (skat. 3.3. att.) Savukārt BA statistiski ticami biežāk ir sievietēm ($p = 0,0022$) (skat. 3.4. att.).



3.3.attēls Alerģiskā rinīta izplatība starp dzimumiem



3.4.attēls Bronhiālās astmas izplatība starp dzimumiem

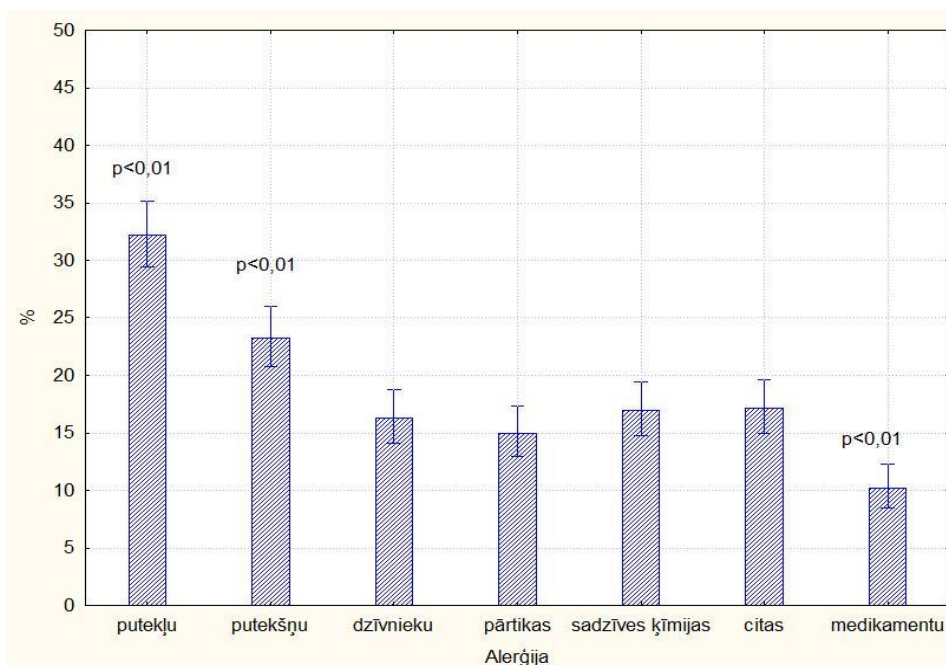
3.2. Biežākie respiratoro alergiju izraisošie alergēni

Pacientu grupā ar AR statistiski ticami visbiežāk alergiju izraisa putekļi (32% pacientu) un putekšņi (23% pacientu) (skat. 3.5. att. un 3.6. att.). No putekļu izraisītajām alergijām pacienti visbiežāk bija minējuši tādus alergēnus, kā putekļu ērcītes un remonta - celtniecības putekļus. Savukārt, no alergiju izraisošajiem putekšņiem, tika minēti alkšņa, bērza, lazdas, kumelītes, vērmeles, papeles un vībotnes ziedputekšņi. Vairums pacientu minēja, ka AR sākas līdz ar pavasara un ziedēšanas sezonas iestāšanos, nenosaucot konkrētus putekšņu alergēnus.

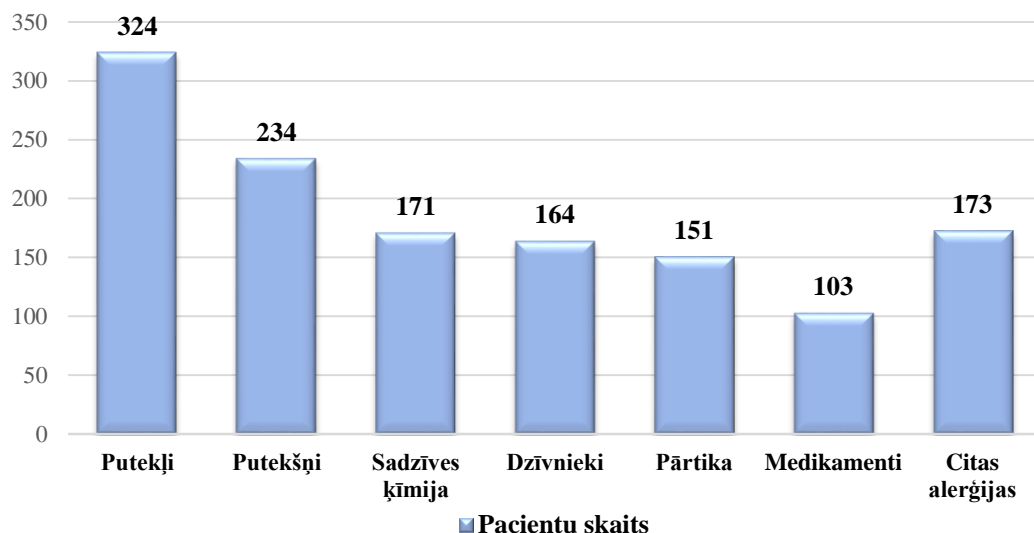
Retākais alergijas ierosinātājs bija medikamenti, atbilstoši 10% AR pacientiem. Pārējie pacientu minētie alergēni – dzīvnieku izcelsmes alergēni, pārtika, sadzīves ķīmija aptuveni vienlīdz bieži izraisīja alergiskās reakcijas.

No retākām alergijām, kas izraisa AR, pacienti bija minējuši pelējumu, strauju gaisa maiņu, mitru gaisu, cigarešu dūmus. Šos alergiju izraisītājus apkopojām attēlos ar nosaukumu citas alergijas.

Daļai pacientu bija alergijas uz vairākiem alergēniem, bet dažādo kombināciju dēļ nebija iespējams veikt šādu datu apkopojumu un analīzi.

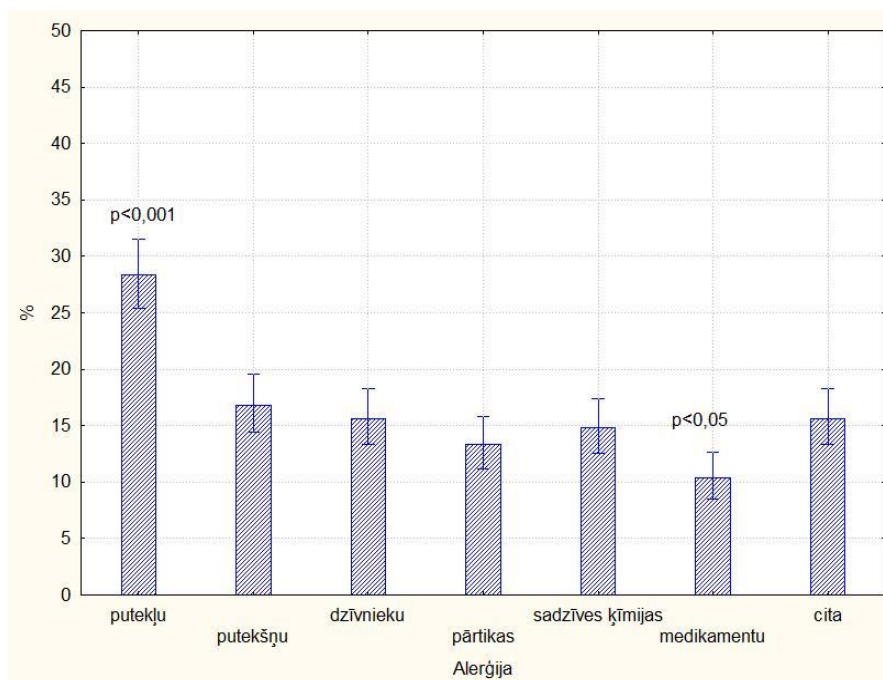


3.5.attēls Biežākie alergisko rinītu izraisošie alergēni (%)

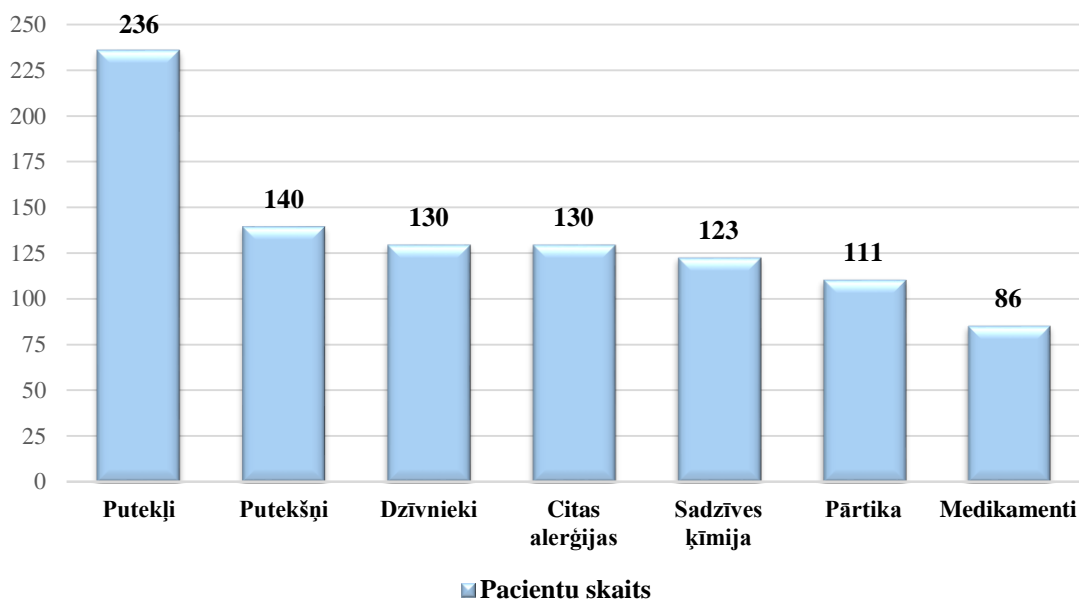


3.6.attēls Biežākie alerģisko rinītu izraisošie alerģēni

Līdzīgi rezultāti tika konstatēti arī pacientiem ar BA (skat. 3.7. att. un 3.8. att.). Biežākie astmātiskās reakcijas izraisītāji bija putekļi ($p < 0,001$), par ko sūdzējās 28% no visiem grupas pacientiem, savukārt visretāk bronhospazmu ierosināja medikamenti ($p < 0,05$), aptuveni 10%. Pārējie pacientu minētie alerģēni, bronhospazmu izraisa vienlīdz bieži visiem pacientiem. Daļai pacientu bija astmātiska reakcija uz vairākiem alerģēniem, bet dažādo kombināciju dēļ nebija iespējams veikt šādu datu apkopojumu un analīzi.

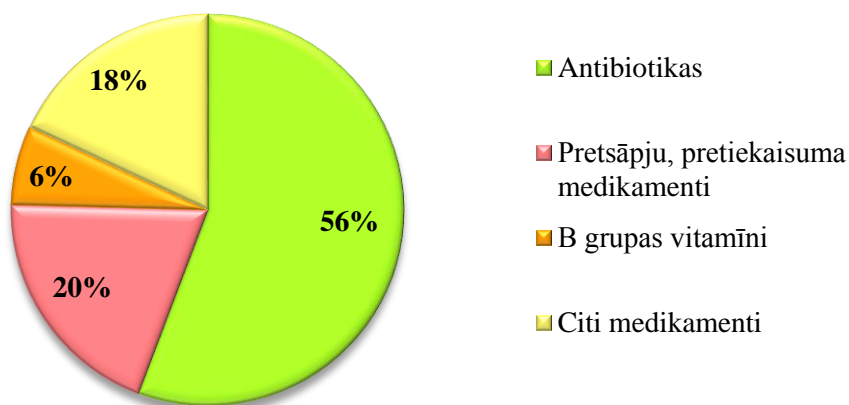


3.7.attēls Biežākie bronhiālo astmu izraisošie alerģēni (%)



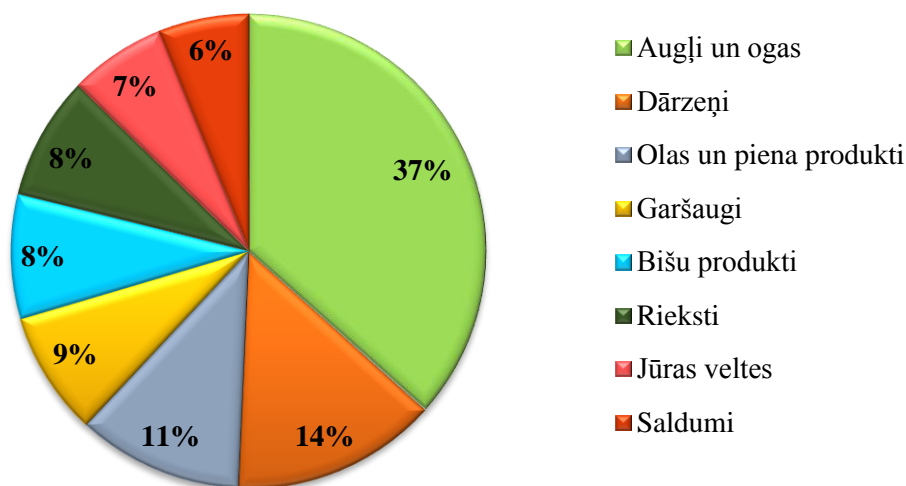
3.8.attēls Biežākie bronhiālo astmu izraisošie alergēni

Neskatoties uz to, ka medikamenti visretāk izraisīja AR, apkopojām informāciju par biežāk minētajiem nevēlamo reakciju izraisītājiem. Biežāk minētā medikamentu grupa, kas izsauc alerģijas AR pacientiem, bija antibiotikas, kas sastāda vairāk nekā pusi no visiem alerģiju izraisošiem medikamentiem 56%. No antibiotikām, visbiežāk alerģijas izraisīja penicilīna grupas medikamenti, aptuveni 40%. Otra biežākā alerģiju izraisošā medikamentu grupa bija pretsāpju, pretiekaisuma līdzekļi, kas atbilda 20%. No pretsāpju un pretiekaisuma medikamentiem izplatītākie bija nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (diklofenaks, ibuprofēns), paracetamolu saturoši medikamenti un analgīns. Samērā izplatīti bija arī B grupas vitamīni, kas alerģiskās reakcijas izraisīja 6% pacientu. Pie citiem medikamentiem tika pieskaitīti tādi līdzekļi kā joda un magnija preparāti, kampareļļa, amonjaks, zivju eļļas u.c. (skat. 3.9. att.).



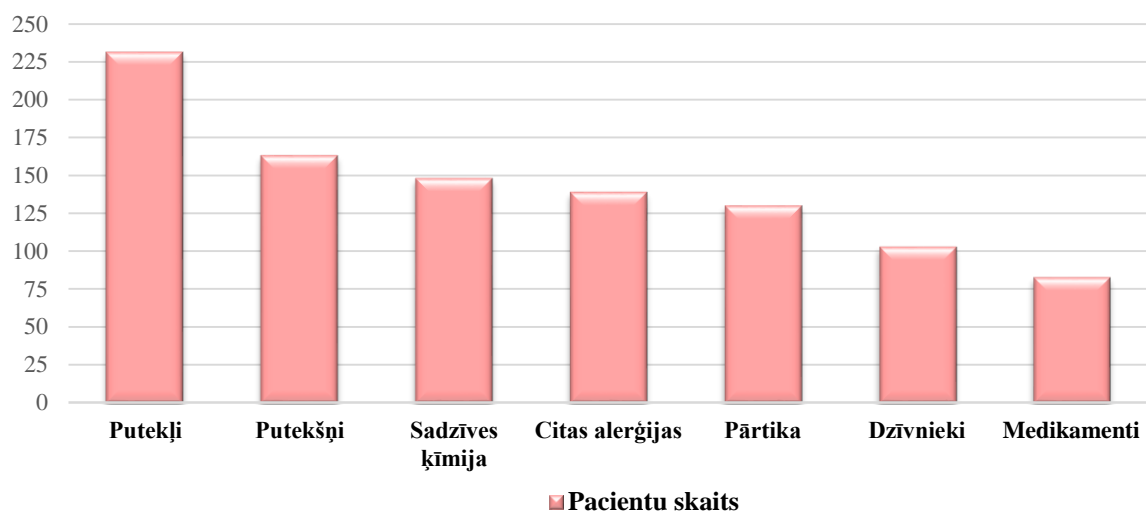
3.9. attēls Medikamentu grupas, kas visbiežāk izraisa alerģisko rinītu

No pārtikas produktiem, kas izraisa alerģiskās reakcijas, pacienti visbiežāk bija minējuši augļus un ogas (biežāk nosauktie no šīs grupas bija citrusaugļi 43% un zemenes 13%). Nākamie biežāk minētie alerģijas izraisītāji bija dārzeņi (14%). No dārzeņiem visbiežāk tika nosaukti - tomāti, paprika, bietes (53%), kā arī mārrutki, sīpoli, ķiploki un selerija. No jūras produktiem visbiežāk (64%) tika minētas zivju izraisītās reakcijas, bet no saldumiem, kas izraisa alerģijas, visbiežāk tika minēta šokolāde (62%) (skat. 3.10. att.).

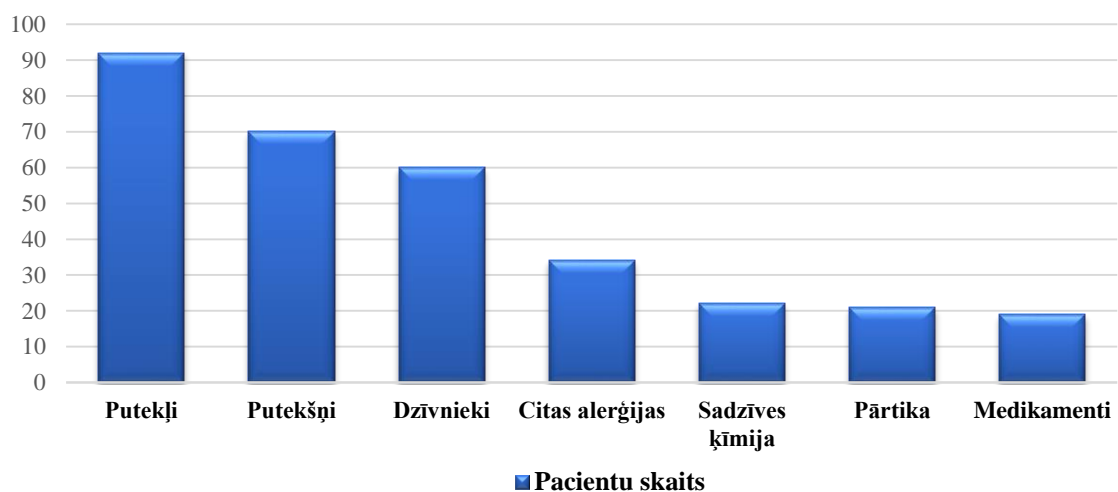


3.10. attēls **Biežākie alerģisko rinītu izraisošie pārtikas alergēni**

Pacientiem ar AR par biežākajiem alerģiju izraisošajiem alergēniem abiem dzimumiem tika konstatēti putekļi un putekšņi (skat. 3.11. un 3.12. att.). Sieviešu grupā alerģija uz putekļiem bija 31% pacienšu, bet uz putekšņiem 22%. Vīriešiem alerģija uz putekļiem procentuāli tika konstatēta nedaudz biežāk 35% gadījumu, arī uz putekšņiem alerģija bija izplatītāka 27% pacientu. Ja aplūko abas diagrammas, tad var konstatēt, ka salīdzinoši biežāk vīriešiem tiek konstatētas alerģijas uz dzīvniekiem nekā sievietēm. No dzīvnieku alergēnu ierosināta AR cieš 23% vīriešu, savukārt sievietes vien 14%. Alerģija uz sadzīves ķīmiju ir krietni izplatītāka sieviešu vidū, procentuāli no šīs alerģijas cieš 20 % pacienšu, savukārt vīrieši vien 8%, iespējams to varētu skaidrot, ka sievietes savā ikdienā vairāk sastopas ar tīrīšanas līdzekļiem, kosmētiku, matu krāsām un lakām, smaržām u.t.t. Visretāk alerģisku rinītu gan vīriešiem, gan sievietēm izraisa medikamenti, kas procentuāli ir 7% vīriešu grupā un 11% sieviešu grupā.

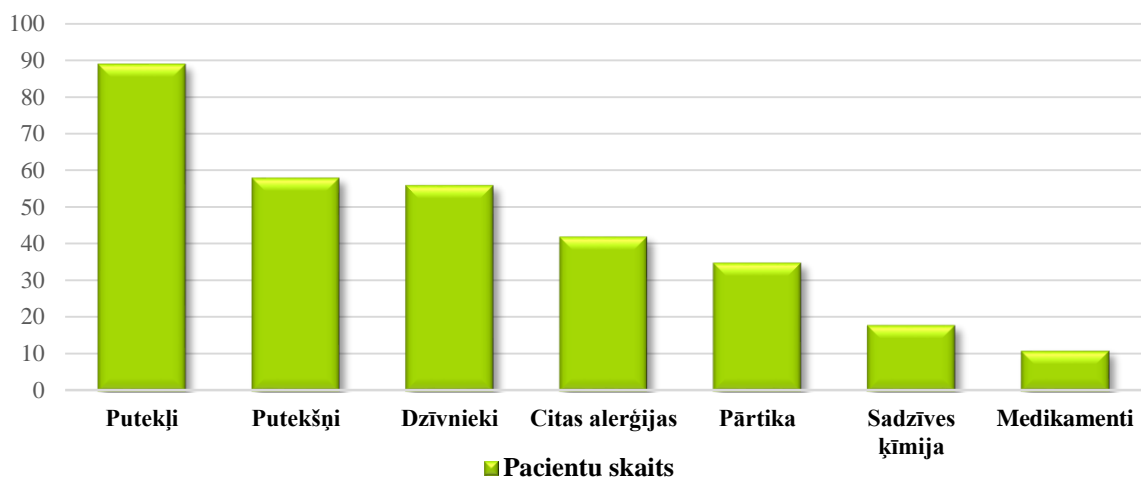


3.11. attēls Alerģisku rinītu izraisošo alerģēnu salīdzinājums sievietes grupā

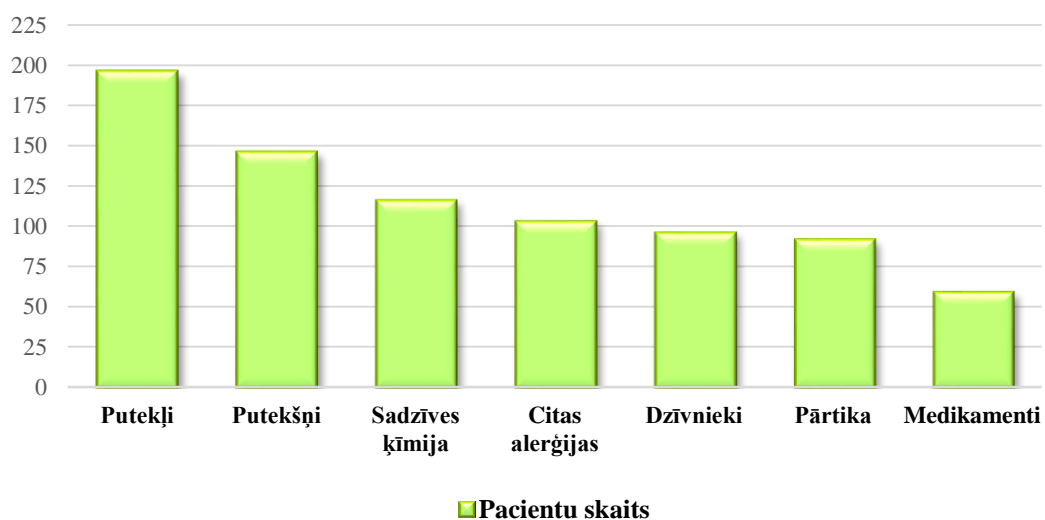


3.12. attēls Alerģisku rinītu izraisošo alerģēnu salīdzinājums vīriešu grupā

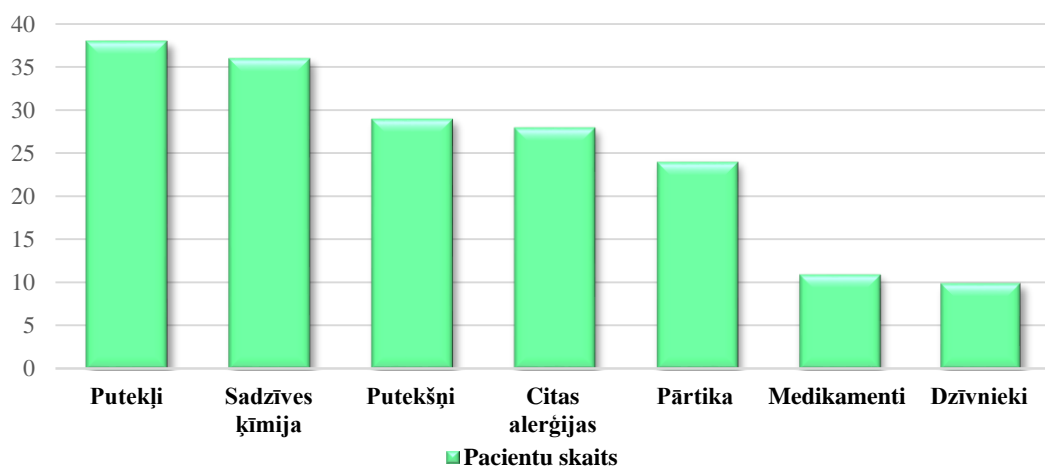
Iedalot visus AR pacientus trīs vecuma grupās: no 13 – 30 gadiem; 31 – 60 gadiem; 61 – 90 gadiem, var konstatēt tendenci, ka ar vecumu alerģija uz putekļiem, putekšņiem un dzīvniekiem ir retāka, taču pieaug uz sadzīves ķīmiju (skat. 3.13., 3.14. un 3.15. att.). Visās vecuma grupās biežākie alerģijas izraisītāji bija putekļi. Visvairāk uz šiem alerģēniem reaģē jauni cilvēki, procentuāli uz putekļiem 43%, putekšņiem 28% un uz dzīvniekiem 27%. Vecuma grupā no 31 – 60 gadiem, kas ir lielākā vecuma grupa, šī attiecība ir salīdzinoši mazāka 32% uz putekļiem, 24% uz putekšņiem un 16% uz dzīvniekiem. Savukārt gados vecākiem cilvēkiem alerģija uz putekļiem ir vairs tikai 18% pacientu, uz putekšņiem 14%, bet uz dzīvniekiem 5%. To varētu skaidrot ar to, ka cilvēkam kļūstot vecākam, arī imūnā sistēma noveco, nedarbojas tik efektīvi. Imūnās sistēmas šūnas vājāk atšķir sava organisma šūnas no svešajām, un līdz ar to alerģiskā atbildes reakcija ir lēnāka.



3.13. attēls Alerģēnu salīdzinājums alerģiskā rinīta pacientiem, vecuma grupā no 13 līdz 30 gadiem



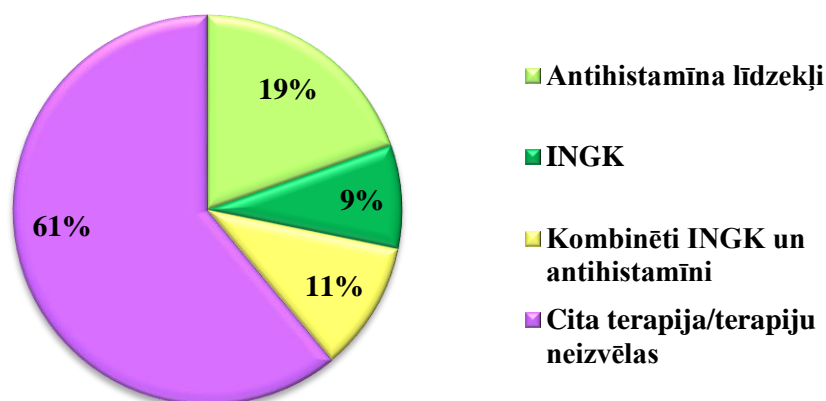
3.14. attēls Alerģēnu salīdzinājums alerģiskā rinīta pacientiem, vecuma grupā no 31 līdz 60 gadiem



3.15. attēls Alerģēnu salīdzinājums alerģiskā rinīta pacientiem, vecuma grupā no 61 līdz 90 gadiem

3.3. Medikamentozā terapija pacientiem ar alerģisko rinītu

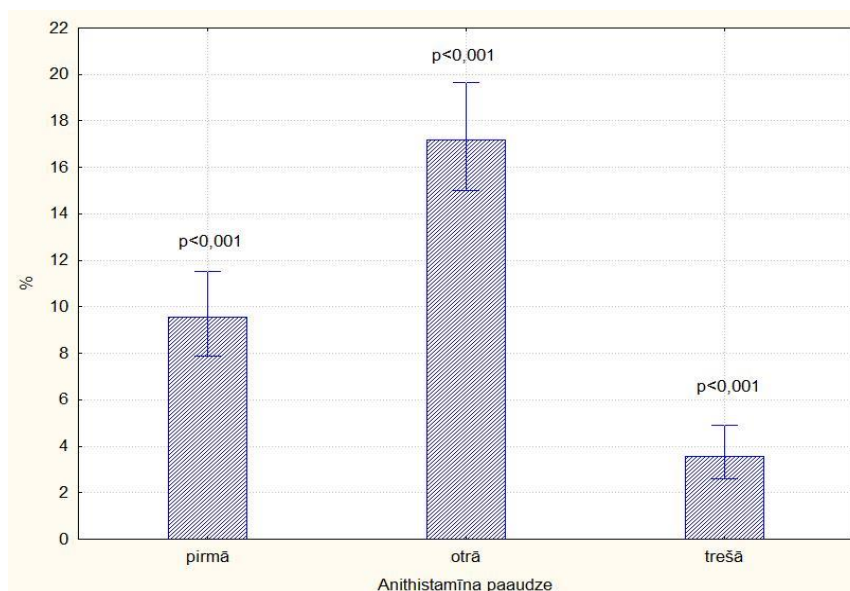
Pārsvarā respiratoro alerģiju ārstēšanai pacienti izmanto kādu no antihistamīna līdzekļiem vai INGK, visbiežāk alerģijas netiek vispār ārstētas vai tiek piemērota cita terapija, ko pierāda 3.16.attēls. Analizējot datus par biežāk izvēlēto terapiju AR gadījumā, konstatējām, ka visplašāk tiek izmantoti antihistamīni, ko lieto aptuveni piektā daļa jeb 197 AR pacienti, INGK lieto 87 jeb 9% pacientu, bet 11% jeb 108 pacienti izvēlas kombinētu terapiju lietojot gan INGK, gan antihistamīna līdzekļus. Biežo antihistamīna līdzekļu pielietojumu varētu skaidrot ar receptes nepieciešamību iegādāties INGK, antihistamīna līdzekļi aptiekās ir pieejami daudz plašākā klāstā, un tiem lielākoties nav nepieciešama ārsta izrakstīta recepte. Pacientu lielākā daļa, kas ir 61% jeb 614 cilvēki, izvēlas citu terapiju vai AR vispār netiek ārstēts. Datu bāze neietvēra informāciju par citām pacientu izvēlētām terapijām AR gadījumā (piem., dekongestantiem, leikotriēnu antagonistiem, dabīgajiem līdzekļiem u.c.).



3.16.attēls Medikamentozās terapijas salīdzinājums pacientiem ar alerģisko rinītu

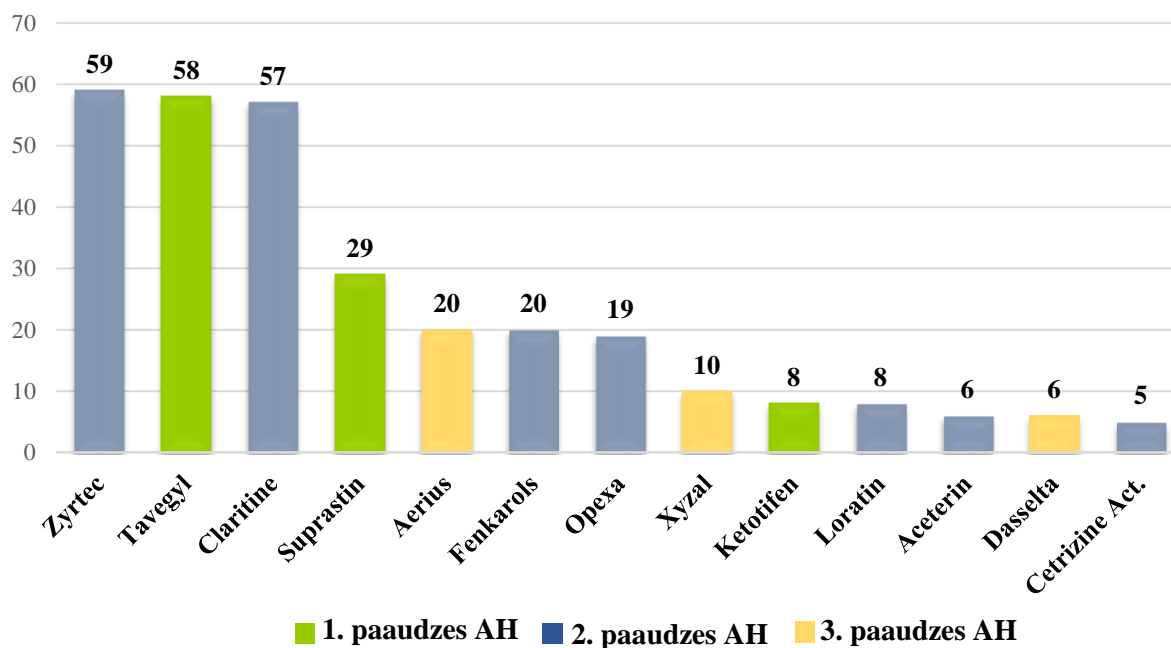
Lai gan vecākās paaudzes antihistamīna līdzekļus pēc ARIA vadlīnijām vairs neiesaka, tie joprojām tiek salīdzinoši plaši izmantoti (skat 3.17. att.).

Analizējot datus par AR pacientiem ar programmu “Statistika 7”, tika noteikta būtiska atšķirība starp trīs antihistamīna medikamentu paaudžu grupu izmantošanas biežumu, statistiski ticami visbiežāk tiek lietoti otrās paaudzes AH līdzekļi 17% gadījumos, savukārt trešās paaudzes AH preparāti, kuriem pierādīta viszemākā sedatīvā ietekme, tiek lietoti vien 3,5% gadījumos. Rezultāts uzskatāms par statistiski ticamu, jo $p < 0,001$.



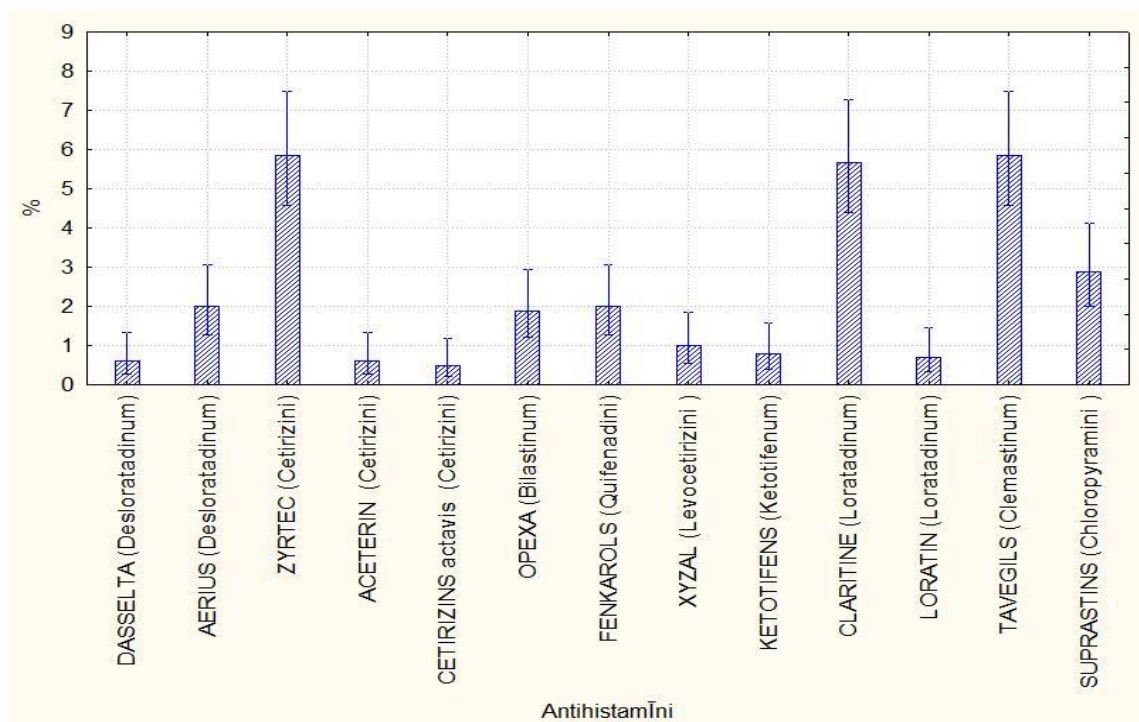
3.17.attēls Dažādu paaudžu antihistamīna medikamentu pielietojuma biežuma salīdzinājums pacientiem ar alerģisko rinītu (%)

Latvijā ir pieejami aptuveni 30 dažādi antihistamīna medikamenti. Pētījuma dati par biežāk lietotajiem ir apkopoti 3.18. attēlā. Visplašāk izmantoti ir 2. paaudzes AH preparāti *Zyrtec* un *Claritine*, ko lieto gandrīz 6% no visiem AR pacientiem. Tāpat 5,7% pacientu lieto *Tavegyl* un 2,9% *Suprastin*, kuri pieder pie 1. paaudzes AH preparātiem. Tikai ļoti neliela pacientu daļa izvēlas jaunākos 3. paaudzes AH preparātus, *Aerius* 2%, *Xyzal* 1% un *Dasseltu* 0,6% AR pacientu.



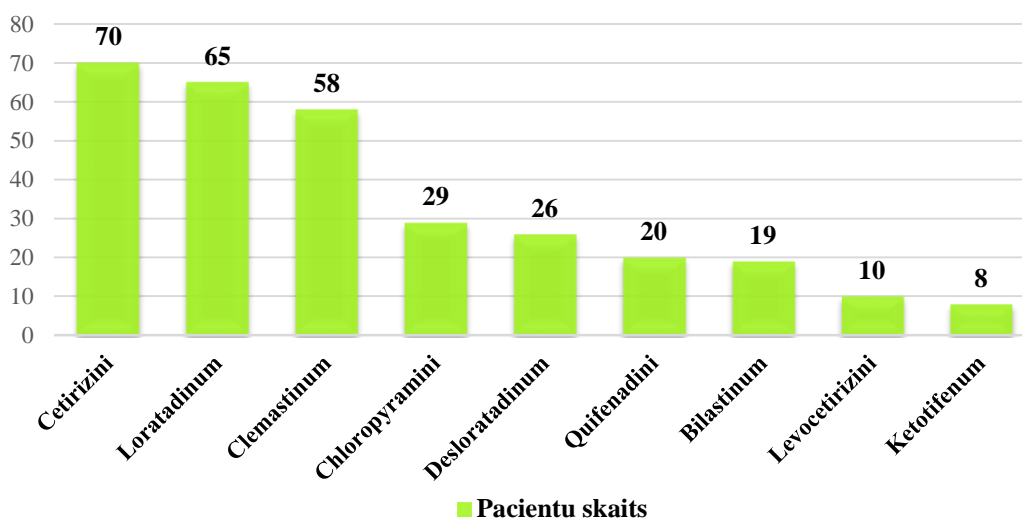
3.18.attēls Antihistamīna preparātu lietošanas salīdzinājums pacientiem ar alerģisko rinītu

Minētie rezultāti tika apkopoti arī statistikas programmā, kas ticami pierādīja, ka visbiežāk AR pacienti lieto preparātus *Zyrtec*, *Claritine* un *Tavegyl*, salīdzinoši bieži tiek lietots arī *Suprastin* (skat 3.19. att.).



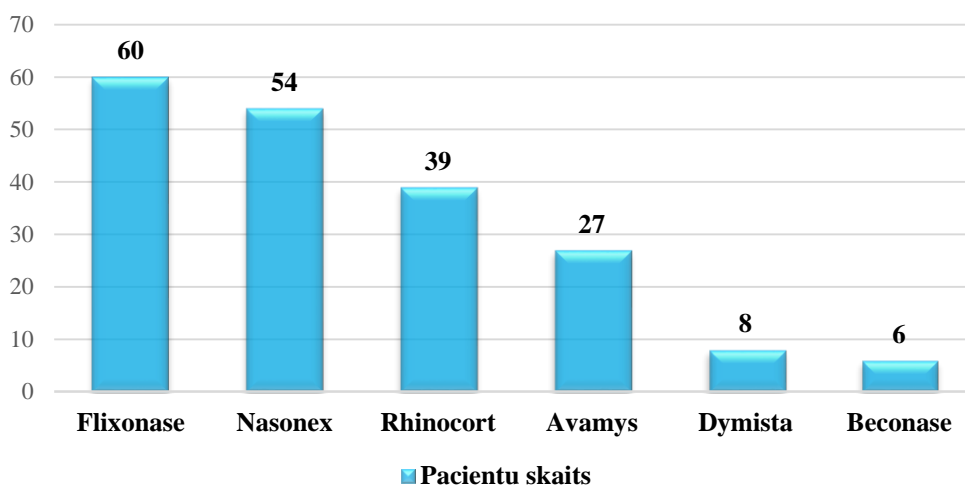
3.19.attēls Antihistamīna preparātu lietošanas salīdzinājums pacientiem ar alergisko rinītu (%)

Salīdzinot preparātu aktīvās zāļu vielas AR pacientu vidū, var konstatēt, ka visplašāk tiek lietoti cetirizīnu saturoši medikamenti (*Zyrtec*, *Aceterin*, *Cetirizine Act.*), ko lieto 7% pacientu, arī loratadīnu saturošus preparātus (*Claritine*, *Loratin*) lieto visai bieži 6,5% pacientu, abas aktīvās vielas pieder pie otrās paaudzes AH līdzekļiem. Tikai 2,6% pacientu izvēlas lietot trešās paaudzes AH līdzekli desloratadīnu (*Dasselta un Aerius*) (skat. 3.20. att.)



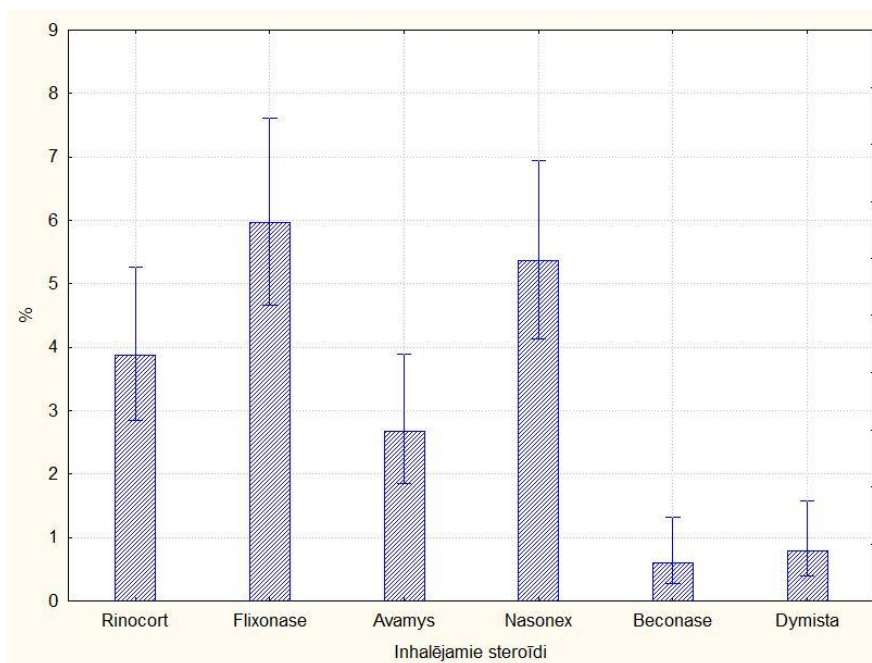
3.20.attēls Antihistamīna preparātu aktīvo zāļu vielu lietošanas salīdzinājums alergiskā rinīta pacientiem

Analizējot visus AR pacientus, kuri terapijā izvēlas INGK, tika konstatēts, ka visbiežāk 6% gadījumu jeb 60 pacienti, izvēlas lietot preparātu *Flixonase*, ko aptiekā iespējams iegādāties bez ārsta receptes, kas varētu izskaidrot šī preparāta plašo lietošanu (skat. 3.21. att.). Salīdzinoši tikpat bieži 5,4% gadījumos, tiek lietots preparāts *Nasonex*, kas savukārt reģistrēts kā recepšu medikaments. Preparāts *Avamys*, kas atšķirībā no *Flixonase* satur flutikazona furoātu, nevis propionātu un reģistrēts kā recepšu medikaments, tiek lietots 2,7% gadījumos. Kombinēts intranazāls steroīds flutikazons un antihistamīns azelastīns, ko satur preparāts *Dymista*, lieto vien 0,8% pacientu, ko varētu izskaidrot ar terapijas augstajām izmaksām. Viens oriģināls *Dymista* iepakojums ar 120 devām, vidēji aptiekās maksā 33 eiro, kas salīdzinoši ar pārējiem nazālajiem steroīdiem ir ļoti dārgs (vidējās izmaksas pārējiem INGK 10 – 17 eiro par oriģinālu). Savukārt vismazāk 0,6% pacienti lieto preparātu *Beconase*.



3.21.attēls Intranazālo glikokortikoīdu preparātu lietošanas salīdzinājums alerģiskā rinīta pacientiem

Analizējot šos datus ar statistikas programmu, tika noteikts, ka ticami mazāk AR ārstēšanai tiek lietoti preparāti *Dymista* un *Beconase*, taču salīdzinoši vienlīdz bieži pārējie INGK līdzekļi (skat. 3.22. att.).



3.22.attēls Intranazālo glikokortikoīdu preparātu lietošanas salīdzinājums alerģiskā rinīta pacientiem

4. DISKUSIJA

Respiratoro alerģiju izplatība Latvijā un Pasaulē aizvien turpina pieaugt. Pēdējos gados ir novērojama tendence, ka saslimšanas ar alerģijām kļūst smagākas un grūtāk ārstējamas. Pieaugoša tendence tiek novērota jaunu cilvēku vidū, tomēr arī gados vecākiem cilvēkiem alerģijas diagnosticē aizvien biežāk (73).

Vairākos pētījumos, kas veikti Skandināvijas valstīs liecina, ka alerģiskā rinīta kopējā izplatība vīriešiem ir 15%, bet sievietēm - 14% (74). Veiktajā pētījumā tika pierādīts, ka AR izplatība abu dzimumu starpā būtiski neatšķiras, kas ir salīdzinoši līdzīgi kā citos veiktajos pētījumos, taču BA ticami biežāk tiek konstatēta sievietēm nekā vīriešiem. Arī pasaulē bronhiālā astma biežāk tiek novērota sievietēm. Mediķiem gan joprojām nav konkrētas atbildes, kāpēc līdz pat 2/3 no kopējā astmas pacientu skaita ir tieši sievietes. Ir vairāki iespējamie cēloņi. Atsevišķos pētījumos tiek konstatēts, ka sievietes reproduktīvie hormoni (progesterons un estrogēns) izmaina bronhu muskulatūras funkcijas un ietekmē alerģisko iekaisumu elpceļos. Arī anatomiski sievietēm tiek konstatētas mazākas plaušas un šaurāki bronhi kā vīriešiem, kas samazina kopējo gaisa ventilāciju elpceļos. Liela loma ir arī vides atšķirībām, sievietes biežāk nekā vīrieši laiku pavada mājās vidē, kur alergēnu skaits ir plašāks (putekļu ērcītes, prusaki, tarakāni, mājdzīvnieki un citi) (75).

Alerģiskā rinīta saistība ar bronhiālo astmu ir labi zināma. Līdz pat 50% dažādu autoru pētījumos AR pacientiem tiek diagnosticēta astma, savukārt astmas pacientiem alerģisko rinītu konstatē vairāk nekā 80% gadījumu. Pacientiem, kam līdztekus ir gan astma, gan rinīts, atrod sakarību - jo spēcīgāks rinīts, jo smagāka bronhiālās astmas pakāpe (36). Pētījumā tika noskaidrots, ka bronhiālās astmas pacientiem alerģiskais rinīts pievienojas gandrīz 50 % gadījumos. Pasaulē veiktie pētījumi liecina, ka 65 – 88 % pieaugušo un apmēram 75 % bērnu, kuri slimo ar astmu, tiek diagnosticētas alerģiskās iesnas. Ir klīniski pierādīts, ka neārstēts alerģiskais rinīts var veicināt astmas attīstīšanos. Ja elpošana caur degunu ir apgrūtināta, ieelpojot caur muti, tieši plaušās nokļūst lielāks alergēnu skaits. Ar ko izskaidrojama bronhiālās astmas pievienošanās AR pacientiem (76).

Pasaulē veiktajos pētījumos, cilvēki, kas cieš no respiratorajām alerģijām, par biežākiem alerģiju izraisošajiem alergēniem min putekļainu vidi, pelējumu, mājdzīvniekus un putekšņus. Ikviens astmas slimnieks ar AR ir jutīgs arī pret sadzīves kairinātājiem – veļas pulveriem, cigarešu dūmiem, asām smakām un smaržām. Nonākot ar tiem saskarsmē, pacientam var sākties paasinājums vai pat lēkme (17). Veiktajā pētījumā AR pacientu izplatītākie alerģiju izraisošie alergēni bija putekļi (visbiežāk putekļu ērcītes) un putekšņi,

salīdzinoši izplatītas bija arī pacientu individuālās alerģijas, no kurām visbiežāk tika minēts pelējums, cigarešu dūmi un straujas gaisa maiņas. Gan BA, gan AR pacientiem izplatītas alerģijas bija uz sadzīves ķīmiju, krietni izplatītākas gan sieviešu vidū, ko varētu skaidrot ar to, ka sievietes savā ikdienā vairāk sastopas ar tīrīšanas līdzekļiem, kosmētiku, matu krāsām, smaržām u.t.t. Savukārt vīrieši bija jutīgāki uz dzīvnieku alergēniem nekā sievietes, par biežāk minētajiem alerģiju izraisošiem dzīvniekiem tika minēti suņi, kaķi un truši. Citos līdzīgos pētījumos tiek minētas arī jūrascūciņas, kāmiši un papagaiļi.

Latvijā izplatītākie ziedputekšņi, kas ziedēšanas sezonā izraisa alerģiskās reakcijas, ir bērzs, alksnis, lazda, ozols, kļava, papele, osis, goba un citi, no graudzālēm populāri ir timotiņš, auzene, skarene, kviešu zāle, rudzi, griķi, kvieši, savukārt no nezālēm pienene, kaņepe, nātre, vērmele, gundega un citas (17, 38). Arī veiktajā pētījumā pacienti par biežākiem AR izraisošajiem koku un krūmu ziedputekšņiem min alkšņa, bērza, lazdas un papeles putekšņus. Biežākās graudzāles, kas tika minētas, bija timotiņš, auzenes un kvieši, no nezālēm - vērmeles un pienešes. Vēl pacienti minēja maijpuķītes, margrietiņas, kumelītes, hiacintes u.c. Vairums gan pacientu apgalvoja, ka AR sākas līdz ar pavasara un ziedēšanas sezonas iestāšanos, nenosaucot konkrētus putekšņu alergēnus, jo nav tos noskaidrojuši.

Par retākiem alerģijas ierosinātajiem AR pacientiem tika konstatēti medikamenti un pārtika. No medikamentiem visbiežāk AR izsauca antibiotikas, 40% gadījumu penicilīna grupas preparāti, salīdzinoši bieži arī pretsāpju un pretiekaisuma medikamenti un B grupas vitamīni. Pie citiem medikamentiem tika minēti joda un magnija preparāti, kampareļļa, amonjaks, zivju eļļas u.c. Diemžēl literatūrā netika atrasti līdzīgi pētījumi, kuros būtu pētīts medikamentu izraisīts AR. Atsevišķos gadījumos tiek minēts jodisms – nepanesamība uz jodu saturošiem ārstniecības līdzekļiem (piemēram, Lugola šķīdums). Cilvēkiem, kam ir šāda alerģija pēc saskares ar jodu parādās iesnas, nātrene, tūska un acu asarošana.

Savukārt par pārtikas izraisītu AR, tiek atrasti daudz pētījumi. Pārtikas alerģiju definē kā klīnisko simptomu kopumu, kas veidojas neatbilstīgas imūnas atbildes rezultātā uz pārtikas proteīniem vai pārtikas piedevām. Pārtikas alerģija skar arvien vairāk cilvēku industriāli attīstītās valstīs - alerģija pret pārtikas produktiem ir apmēram 25% bērnu un desmitdaļai pieaugušo. Pārtikas alerģija var izpausties ar respiratoriem, ādas un gastrointestināli simptomiem (77). Teorētiski jebkura uzturviela, kas satur proteīnu, var izraisīt alerģiskās reakcijas, taču zināmi astoņi alergēni, kas izraisa pārtikas alerģijas vairāk nekā 90% gadījumu. Tie ir govju piens, olas, zemesrieksti, rieksti, zivis, vēžveidīgie, kvieši un soja (78, 79). Dažādos pētījumos konstatēts, ka pārtikas alerģijas klīniskie simptomi uz govju pienu, olām un soju izpaužas galvenokārt agrā bērnībā un bieži ar laiku mītējas, turpretim alerģija pret riekstiem un zivīm turpinās arī pusaudža un pieaugušo vecumā (80).

Veiktajā pētījumā pacientiem pārtikas izraisītas respiratorās alerģijas visbiežāk izraisīja citrusaugļi (43% no visiem augļiem un ogām), otrajā vietā dārzeņi, sevišķi bieži tieši sarkanie dārzeņi (tomāti, bietes, paprika), trešajā vietā olas un piena produkti, ceturtajā vietā garšaugi, no kuriem biežāk izplatītākie bija mārrutki, sīpoli, ķiploki un selerija, piektajā vietā bišu produkti, sestajā vietā rieksti. Savukārt vismazāk alerģijas izraisīja saldumi no tiem 62% gadījumu šokolāde un jūras veltes, tai skaitā zivis un vēžveidīgie. Šādu atšķirību no pasaules alerģēnu topa, var skaidrot ar ģeogrāfisko novietojumu, kas ierobežo augu un dzīvnieku daudzveidību. Latvijā vairāk tiek lietota gaļa un tās izstrādājumi un mazāk jūras produktu, kā tas salīdzinoši, piemēram, ir Vidusjūras reģionā un citur.

Pētījumā tika apskatīta arī AR terapija. Pēc pasaules vadlīnijām viegla AR gadījumā rekomendē lietot otrās un trešās paaudzes AH vai INGK. Vidēji smagas un smagas slimības norises gadījumā vai tad, kad pacientam dominējošais simptoms ir aizlikts deguns, INGK ir pirmās izvēles medikamenti (38). Pēc veiktā pētījuma datiem, biežāk lietotie AH preparāti bija *Zyrtec*, *Tavegyl* un *Claritine*. Salīdzinoši retāk tiek lietoti preparāti *Suprastin*, *Aerius*, *Fenkarols* un *Opexa*. Apkopojot datus konstatējām, ka nedaudz biežāk tiek lietoti otrās nekā pirmās paaudzes AH līdzekļi. Trešās paaudzes preparāti tiek lietoti salīdzinoši ļoti reti, lai gan tiem ir pierādīts vismazākais iespējamais blakusparādību risks. Citos Latvijā veiktajos pētījumos par AH apriti aptiekās, dominē četri biežāk lietotie preparāti *Tavegyl*, *Suprastin*, *Zyrtec*, un *Claritine*. Pacientu un ārstu sliktās informētības dēļ, vecākās paaudzes AH preparāti vēl aizvien tiek plaši lietoti AR ārstēšanā, lai gan pēc ARIA vadlīnijām tos vairs neiesaka lietot kā pirmās izvēles preparātus, dēļ to izteiktajām blakusparādībām. Savukārt INGK preparātus pacienti izvēlas kopumā retāk nekā AH. Visbiežāk tiek lietots preparāts *Flixonase*, ko aptiekā iespējams iegādāties bez ārsta izrakstītas receptes, kas varētu izskaidrot šī preparāta plašo lietošanu pacientu vidū. Salīdzinoši tikpat bieži, tiek lietots arī preparāts *Nasonex*, kas savukārt reģistrēts kā recepšu medikaments. Kombinētais flutikazona un antihistamīna preparāts *Dymista*, kas pētījumos uzrādījis vislielāko efektivitāti AR ārstēšanā (81), lieto vien neliela pacientu daļa, ko varētu skaidrot ar augstajām terapijas izmaksām. Viens oriģināls *Dymista* iepakojums ar 120 devām, vidēji aptiekās maksā 33 eiro, kas salīdzinoši ar pārējiem nazālajiem steroīdiem ir ļoti dārgs (vidējās izmaksas pārējiem INGK 10 – 17 eiro par oriģinālu).

Secinājumi

1. Latvijas populācijā pusei pacientu ar bronhiālo astmu ir arī alerģiskais rinīts.
2. Alerģiskais rinīts ir vienlīdz bieži abu dzimumu pacientiem, bet bronhiālā astma ir biežāk sievietēm.
3. Biežākie alergēni, kas izraisa alerģisko rinītu, ir putekļi (putekļu ērcītes un celtniecības putekļi) un putekšņi (alkšņa, bērza, lazdas, kumelītes, vērmeles, papeles un vībotnes ziedputekšņi).
4. Izplatītākā medikamentu grupa, kas izraisa alerģisko rinītu, ir antibiotikas (penicilīna grupa).
5. Abiem dzimumiem visbiežāk alerģisko rinītu izraisa putekļi un putekšņi, bet salīdzinoši biežāk vīriešiem ir alerģija uz dzīvniekiem, bet sievietēm uz sadzīves ķīmiju.
6. Pastāv tendence, ka ar vecumu alerģiskais rinīts uz putekļiem, putekšņiem un dzīvniekiem ir retāk, taču pieaug uz sadzīves ķīmiju.
7. Visbiežāk alerģiskā rinīta terapijai tiek lietoti otrās paaudzes antihistamīna medikamenti (*Zyrtec - cetirizini dihydrochloridum* un *Claritine - loratadinum*) un *Tavegil (clemastinum)*, kas ir pirmās paaudzes AH līdzeklis. Trešās paaudzes AH medikamenti tiek lietoti reti.
8. No INKG alerģiskā rinīta terapijā visbiežāk tiek izmantots *Flixonase* (bezrecepšu medikaments) un *Nasonex*.

Pateicības

Vēlos izteikt lielu pateicību savai darba vadītājai un asociētai profesorei Guntai Strazdai par palīdzību darba izstrādāšanas procesā, veltīto laiku un sirsnību!

Izmantotā literatūra un avoti

1. **Vilnīte, I., Grīse, I.** Alerģiskais rinīts. Patogēnēze, diagnostika un ārstēšana [tiešsaiste]. *Doctus*, 2014, N 5. [atsauce 16.12.2015.]. Pieejams internetā: <http://www.doctus.lv/2014/5/alergiskais-rinits-patogeneze-diagnostika-un-arstesana>.
2. **Kariyawasam, H. H., Scadding, G. K.** Seasonal allergic rhinitis: fluticasone propionate and fluticasone furoate therapy evaluated. *J Asthma Allergy*, 2010, N 3, p. 19 - 28.
3. **Bousquet, J., et. al.** Allergic rhinitis and its impact of asthma. Position Paper in cooperation with WHO. *Allergy Clin Immunol*, 2001, vol. 108, p. 147-336.
4. **Neutral akadēmija.** Aptaujā kā galvenos alerģijas izraisītājus iedzīvotāji min mazgāšanas līdzekļus, pārtiku un medikamentus [tiešsaiste]. 2015, aprīlis. [atsauce 26.01.2016.]. Pieejams internetā: http://neutralakademija.lv/neutral_akademija/page/31.
5. **Purviņš, I., Purviņa, S.** *Praktiskā farmakoloģija*. Rīga: SIA "Nordik", 2011. 84-85; 430-433 lpp.
6. **Abul, K. A., Andrew, H. L., Shiv, P.** *Cellular and molecular immunology*. Philadelphia: SAUNDERS elsevier, 2007. 75, 189, 215 lpp.
7. **Strazda, G.** *Iedzimtā un iegūtā imunitāte*. E-kurss, 8 – 11 lpp.
8. **Tirzīte, M., Strazda, G., Jurka, N., et. al.** H1-antihistamīnu ietekme uz histamīna izraisīto papulas un eritēmas reakciju un asins perfūzijas pieaugumu ādā, Lāzerdoplerogrāfijas metode [tiešsaiste]. *Doctus*, 2007, N 5. [atsauce 12.12.2015.]. Pieejams internetā: <http://www.doctus.lv/2007/5/h1-antihistaminu-ietekme-uz-histamina-izraisito-papulas-un-eritemas-reakciju-un-asins-perfuzijas-pieaugumu-ad-lazerdoplerografijas-metode>.
9. **Liepīna, A.** Pavasaris un alerģiskās iesnas. *Materia Medica*, 2015, N 4, 14 – 16 lpp.
10. **Farooque, S.** Allergic rhinitis: guide to diagnosis allergen avoidance and treatment. *Prescriber*, 2012, N 5, p. 42 – 46.
11. **Fuiano, N.** Allergic rhinitis: A challenge diagnosis. *Minerva Pediatric*, 2006, N 3, vol. 58, p. 269 - 272.
12. **Sharief, S., Jariwala, S., et. al.** Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *Allergy Clin Immunol*, 2011, vol. 127, p. 1195-1202.
13. **Blaiss, M. S., Meltzer, E. O., Derebery, J., et. al.** Patient and healthcare-provider perspectives on the burden of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.*, 2007, N 1, vol. 28, p. 4 – 10.

14. **Nathan, R. A.** The Burden of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.*, 2007, N 1, vol. 28, p. 3 – 9.
15. **Seedat, R. Y.** Allergic rhinitis – more than just a nuisance. *Current Allergy Clinical Immunology*, 2013, N 3, vol. 26, p. 28-36.
16. **Strazda, G.** Bronhiālā astma. E-kurss, 1 – 4 lpp.
17. **Žentiņa, D.** Alerģiska bronhiālā astma. Sezonālie un nesezonālie alergēni un ārstēšanas iespējas [tiešsaiste]. *Doctus*, 2015, N 3. [atsauce 23.01.2016.]. Pieejams internetā: <http://www.doctus.lv/2015/4/alergiska-bronhiala-astma-sezonalie-un-nesezonalie-alergeni-un-arstesanas-iespejas>.
18. **Sebre, D.** Alerģiskās problēmas rudenī [tiešsaiste]. *Doctus*, 2013, N 10. [atsauce 26.01.2016]. Pieejams internetā: <http://www.doctus.lv/2013/10/alergiskas-problemas-rudeni>.
19. **Petropula, D.** Alerģisks rinīts ziemā. *Materia Medica*, 2014, N 12, 12-14 lpp.
20. **Reisacher, W. R.** Allergy treatment: environmental control strategies otolaryngol. *Clinical North Am.*, 2011, vol. 44, p. 711-725.
21. **Wallace, D. V., Dydewicz, M. S., Bernstein, D. J., et. al.** The diagnosis and management of rhinitis. *Allergy Clinical Immunol*, 2008, N 2, vol. 122, p. 551-584.
22. **Skutelis, A., Pakalns, D.** Ārstniecības augu farmakoloģija. Rīga, 2005, 55 lpp.
23. **Rubine, H., Eniņa, V.** Ārstniecības augi. Rīga: SIA “Zvaigzne ABC”, 2004, 142, 167, 213, 276 lpp.
24. **Skutelis, A.** Alerģija un antialerģisko līdzekļu salīdzinājums, *Materia Medica*, 2013, N, 7-12 lpp.
25. **Ahluwalia, S. K., Matsui, E. C.** The indoor environment and its effect on childhood asthma. *Allergy Clin Immunol*, 2011, N 11, p. 137 - 143.
26. **Arshad, S. A., Tariq, S. M., et. al.** Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years: a whole population cohort study. *Pediatrics*, 2001, vol.108, p. 33 - 39.
27. **Lau, S., Illi, S., et. al.** Early exposure to house dust mite and cat allergens and the development of childhood asthma. *Lancet*, 2000, vol. 356, p. 1392 - 1397.
28. **Squillace, S. P., Sporik, R. B., et. al.** Sensitization to dust mites as a dominant risk factor for asthma among adolescents living in central Virginia: multiple regression analysis of a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997, vol. 156, p. 1760 - 1764.
29. **Illi, S., von Mutius, E., et. al.** Perennial allergen sensitization early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet*, 2006, vol. 368, p. 763 - 770.

30. **Lombardi, C., Gani, F., Landi, M., et. al.** Quantitative assessment of the adherence to sublingual immunotherapy. *Allergy and Clinical Immunology*, 2004, N 6, vol. 113, p. 1219 – 1220.
31. **Guerra, S., Sherrill, D. L., Martinez, F. D., et. al.** Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *Allergy and Clinical Immunology*, 2002, N 3, vol. 109, p. 419 – 425.
32. **Leynaert, B., Neukirch, F., Demoly, P., et. al.** Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *Allergy and Clinical Immunology*, 2000, N 5, vol. 106, p. 201 - 205.
33. **Ricca, V., Landi, M., Ferrero, P., et. al.** Minimal persistent inflammation is also present in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy and Clinical Immunology*, 2000, N 1, vol. 105, p. 54 - 57.
34. **Foresi, A., Leone, C., Pelucchi, A., et. al.** Eosinophils, mast cells, and basophils in induced sputum from patients with seasonal allergic rhinitis and perennial asthma: Relationship to methacholine responsiveness. *Allergy and Clinical Immunology*, 1997, N 1, vol. 100, p. 58 - 64.
35. **Braunstahl, G. J., Kleinjan, A., Overbeek, S. E., et. al.** Segmental Bronchial Provocation Induces Nasal Inflammation in Allergic Rhinitis Patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2000, N 6, vol. 161, p. 2051 - 2057.
36. **Puriņa, S.** Vienotā elpceļu slimība [tiešsaiste]. *Doctus*, 2009, N 5. [atsauce 27.01.2016.]. Pieejams internetā: <http://www.doctus.lv/2009/5/vienota-elpcelu-slimiba>.
37. **Lambert, M.** Practice parameters for managing allergic rhinitis, *Farm Phycican*, 2009, N 7, vol. 80, p. 79 - 85.
38. **Aleksejeva, E., Pakalne, R.** Polinozes ārstēšanas iespējas [tiešsaiste]. *Doctus*, 2012, N 5. [atsauce 23.01.2016.]. Pieejams internetā: <http://www.doctus.lv/2012/5/polinoze>.
39. **Greiner, A. N., Hellings, P. W., Rotirotic, G., et. al.** Allergic rhinitis. *Lancet*, 2011, vol. 378, p. 212 - 222.
40. **Small, P., Kim, H.** Allergic rhinitis. *J Allergy Asthma Clinical Immunology*, 2011, N 7, p 15 - 22.
41. **Potter, P. C.** Effectiveness and safety of new-generation antihistamines in allergenic rhinitis and urticaria. *SA Fam Pract*, 2005, N 7, vol. 47, p. 24 - 28.
42. **Motala, C.** H1 antihistamines in allergic disease. *J Current Allergy Clinical Immunology*, 2009, N 6, vol. 22, p. 71 - 74.
43. **Allergic Rhinitis and its Impact on asthma (ARIA)** in collaboration with the World Health Organization, *J Current Allergy Clinical Immunology*, 2001, 108: SL, p. 47 - 336.

44. **Ciprandi, G., Buscaglia, S., Pesce, G., et. al.** Cetirizine reducēs inflammatory cell recruitment and ICAM-1 expression on conjunctival epithelium in both early and late phase reactions after allergen specificē challange, *Current Allergy Clinical Immunology*, 1995, N 4, vol. 95, p.612 – 621.
45. **Gordins, P.** Antihistamīni alergoloģijā [tiešsaiste]. *Doctus*, 2002, N 3. [atsauce 20.12.2015.]. Pieejams internetā: <http://iaptieka.lv/?lapa=doctus2&id=545>.
46. **Fenkarol 10 mg, 25 mg, 50 mg** zāļu apraksts [tiešsaiste]. Zāļu valsts aģentūra. [atsauce 10.01.2016.]. Pieejams internetā: <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/attachments/file.php?id=181304&src=description>.
47. **Tirzīte, M.** Jaunākie perorālie prethistamīna līdzekļi. Rupatadīns. *Materia Medica*, 2014, N 4, 29 - 30 lpp.
48. **Alevizos, M., Karagkouni, A., Vasiadi, M., et. al.** Rupatadine inhibitis inflammatory mediator relase from human laboratory of allergic diseases 2 cultured mast cells stimulated by platelet-activating factor. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2013, N6, vol. 111, p. 542 - 547.
49. **Baena-Cagnani, C. E., Berger, W. E., DuBuske, L. M., et. al.** Comparative effects of desloratadine versus montelukast on asthma symptoms and use of beta 2-agonists in patients with seasonal allergic rhinitis and asthma. *Int Arch Allergy Immunol*, 2003, N 4, vol. 130. p. 307 - 13.
50. **Reinartz, S. M., Overbeek, S. E., Kleinjan, A., et. al.** Desloratadine reduces systemic allergic inflammation following nasal provocation in allergic rhinitis and asthmapatients. *Allergy*, 2005, N 10, vol. 60, p. 1301 - 7.
51. **Warner, J. O.** A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, N 6, vol. 108, p. 929 - 37.
52. **Aubier, M., Neukirch, C., Peiffer, C., et. al.** Effect of cetirizine on bronchial hyperresponsiveness in patients with seasonal allergic rhinitis and asthma. *Allergy*, 2001, N 1, vol. 56, p. 35 - 42.
53. **Bukovskis, M.** H1-antihistamīni: aizmirsta vēsture un jaunākās tendences klīniskajā praksē [tiešsaiste]. *Doctus*, 2010, N 1. [atsauce 16.12.2015.]. Pieejams internetā: <http://www.doctus.lv/2010/1/h1-antihistamini-aizmirsta-vesture-un-jaunakas-tendences-kliniskaja-prakse>.
54. **Kubes, P., Kauwar, S.** Histamine induces leukocyte rolling in postcapillary venules. AP – seletion - mediated event. *Immunol*, 1994, N 4, vol. 152, p. 357 - 364.

55. **Makrov, L., Balykova, L., Soldatova, O., et al.** The antiarrhythmic properties of guifenadine, H-1 histamine receptor blocker in children with premature beats; a randomized controlled pilot trial. *Asthma Journal Therapy*, 2009, N 5, p 12 - 19.
56. **Sadaba, B., Azanza, J. R., Gomez-Guiu, A., et al.** Critical appraisal of bilastine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. *Ther. Clin. Risk Manag.*, 2013, N 9, p. 197 - 205.
57. **Lasseter, K. C., Sologuren, A., La Noce, A., et al.** Evaluation of the single-dose pharmacokinetics of bilastine in subjects with various degrees of renal insufficiency. *Clinical Drug Investig.*, 2013, N 9, vol. 33, p. 665 - 673.
58. **Krause, K., Spohr, A., Zuberbier, T., et al.** Up-dosing with bilastine results in improved effectiveness in cold contact urticaria. *Allergy*, 2013, N 7, vol. 68, p. 921-928.
59. **Leung, Y. M. D., Sampson, H., Geha, R. S., et al.** Pediatric Allergy Principles and Practice. *Mosby. Inc USA*, 2003, N 10, vol. 13, p. 412 - 420.
60. **DeGuzman, D. A., Bettcher, C. M., Van Harrison, R., et al.** UMHS Allergic Rhinitis Guidelines for Clinical Care [tiešsaiste]. 2007, N 10. [atsauce 20.01.2016.]. Pieejams internetā: <http://www.med.umich.edu/1info/FHP/practiceguides/allergic/allergic.pdf>.
61. **Scadding, G. K., Durham, S. R., Mirakian, R., et al.** BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clinical & Experimental Allergy*, 2008, vol. 38, p. 19 - 42.
62. **Delves, P. J.** Seasonal Allergies [tiešsaiste]. *Merck Manual*, 2008, N 9. [atsauce 20.01.2016.]. Pieejams internetā: http://www.merckmanuals.com/home/immune_disorders/allergic_reactions/seasonal_allergies.html.
63. **Meltzer, E. O., Malmstrom, K., Lu, S., et al.** Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized placebo controlled clinical trial. *Current Allergy Clinical Immunology*, 2000, N 5, vol. 105, p. 917 – 922.
64. **ARIA pocket guide** [tiešsaiste]. [atsauce 26.01.2016.]. Pieejams internetā: http://www.whiar.org/docs/ARIA_PG_08_View_WM.pdf.
65. **Vignola, A. M., Humbert, M., Bousquet, J., et al.** Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy*, 2004, N 7, vol. 59, p.709 - 17.
66. **Kopp, M. V.** Omalizumab: Anti – IgE Therapy in allergy. *Current Allergy Asthma Rep.*, 2011, N 11, p. 101 – 106.

67. **Beķere, A.** Bronhiālās astmas ārstēšanā izmantoto medikamentu raksturojums [tiešsaiste]. *Doctus*, 2002, N 10. [atsauce 20.01.2016]. Pieejams internetā: <http://iaptieka.lv/?lapa=doctus2&id=453>.
68. **Global Strategy for Asthma Management and Prevention.** Establish medication plans for long-term asthma management in adults [tiešsaiste]. *GINA*, 2015, p. 28 - 29. [atsauce 20.01.2016.]. Pieejams internetā: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report2015_Tracked.pdf.
69. **Barness, P. J.** Scientific rationale for inhaled combination therapy with acting beta 2 agonists and corticosteroids. *Eur. Respir. Journal*, 2002, vol. 19, p. 182 – 191.
70. **Van der Molen, T., et. al.** Effects of the long acting beta agonist formoterol on asthma control in asthmatic patients using inhaled corticosteroids. *Thorax*, 1996, N 2, vol. 24, p. 535 - 539.
71. **Knox, A. J., Zhu, Y. M.** Do-long-acting beta 2 adrenoreceptor agonists enhance the antiinflammatory effect of glucocorticoids in asthma. *Eur. Rerspir. Journal*, 2001, vol. 17, p. 1059 - 1061.
72. **Kroiča, I.** Bronhiālās astmas ārstēšana. Kā uzlabot pacientu līdzestību [tiešsaiste]. *Doctus*, 2014, N 10. [atsauce 22.01.2016.]. Pieejams internetā: <http://www.doctus.lv/2014/10/bronhialas-astmas-arstesana-ka-uzlabot-pacientu-lidzestibu>.
73. **World Allergy Organization** [tiešsaiste]. [atsauce 06.03.2016.]. Pieejams internetā: <http://www.worldallergy.org/>.
74. **Pildava, S., Grīle, I.** Jaunākie pētījumi alergiska rinīta pārvaldībā [tiešsaiste]. *Doctus*, 2013, N 5. [atsauce 07.03.2016.]. Pieejams internetā: <http://www.doctus.lv/2013/5/jaunakie-petijumi-alergiska-rinita-parvaldiba>.
75. **Asthma Center Partners Healthcare** Asthma in Women [tiešsaiste]. [atsauce 21.03.2016.]. Pieejams internetā: <http://www.asthma.partners.org/NewFiles/BoFACChapter18.html>.
76. **The Global Asthma Report 2014** [tiešsaiste]. [atsauce 07.03.2016.]. Pieejams internetā: <http://www.globalasthmareport.org/burden/burden.php>.
77. **Bischoff, S. C.** Food allergies. *Curr Gastroenterol Rep*, 2006, N 5, vol. 8, p. 374 - 382.
78. **Kurowski, K., Boxer, R. W.** Food allergies: Detection and management. *Am Fam Physician*, 2008, N 12, vol. 77, p. 1678 - 1686.
79. **Helm, R. M. et. al.** Nonmurine animal models of food allergy. *Environmental Health Perspectives*, 2003, N 2, vol. 111, p. 239 - 244.
80. **Zeiger, R. S.** Prevention of food allergy and atopic disease. *Journal of the royal society of medicine*, 1997, N 30, vol. 90, p. 21 - 33.

81. **Price, D., Shah, S., Bhatia, S., et. al.** A new therapy (MP29-02) is effective for the long-term treatment of chronic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2013, N 7, vol. 23, p. 495 - 503.

Dokumentārā lapa

Maģistra darbs “**Respiratoro alergisko reakciju novērtējums Latvijas populācijā**”
izstrādāts LU Medicīnas fakultātē.

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

Autore: **Elīna Žūkure** _____

(paraksts)

Rekomendēju/nerekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītāja: Asociētā profesore Gunta Strazda Dr. biol. _____

(paraksts)

(datums)

Recenzents: _____

(amats, vārds, uzvārds, grāds)

(paraksts)

(datums)

Darbs iesniegts LU Medicīnas fakultātē 20.05.2016.

Vecākā lietvede Juta Bārtule _____

(paraksts)

Maģistra darbs aizstāvēts maģistra studiju programmas „Farmācija” Maģistra gala pārbaudījuma komisijas sēdē _____2016., prot. Nr. _____.

Komisijas sekretāre: _____

(amats, vārds, uzvārds, grāds)

(paraksts)