

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE
FARMĀCIJAS MAĢISTRA STUDIJU PROGRAMMA

**PERORĀLO H₁-ANTIHIŠTAMĪNA MEDIKAMENTU APRITE
“TIRGUS APTIEKA TUKUMĀ – MANA APTIEKA”**

MAĢISTRA DARBS

Autore: Megija Mertena
Studenta apliecības Nr.: mm16081
Darba vadītāja: Dr. pharm. Zane Dzirkale

RĪGA 2018

ANOTĀCIJA

Maģistra darba mērķis ir izpētīt populārāko perorālo H₁-antihistamīnu medikamentu apriņķi "Tirgus aptieka Tukumā – Mana aptieka". Veikt pacientu un farmaceitu anketēšanu par alerģiju un H₁-antihistamīna medikamentiem.

Veicot pētījumu tika noskaidrots, ka pārdotākie perorālie H₁-antihistamīna medikamenti "Tirgus aptieka Tukumā – Mana aptieka" bija gan pirmās, gan otrās paaudzes H₁-antihistamīni: Tavegil 1 mg N20, Aceterin express 10 mg N10, Zyrtec 10 mg N10.

Pacientu anketēšanā tika noskaidrots, ka 70,67% no respondentiem ir saskārušies ar alerģiska veida reakcijām.

Farmaceitu, farmaceitu asistentu un farmācijas studentu anketēšanā tika noskaidrots, ka liela daļa speciālistu vēlētos apgūt papildus zināšanas par H₁-antihistamīniem.

Iegūtie dati liecina, ka pirmās paaudzes H₁-antihistamīni tiek plaši izmantoti un ieteikti alerģisku simptomu samazināšanai, neskatoties uz to, ka tiem ir vairāk nevēlamu blakusparādību un salīdzinoši mazāk klīnisko pētījumu nekā otrās paaudzes H₁-antihistamīna preparātiem.

Atslēgvārdi: H₁-antihistamīni, alerģija, histamīns, perorāli

ANNOTATION

The aim of this Master's thesis was to research the most popular oral H₁-antihistamine movement in "Market Pharmacy Tukums – Mana pharmacy", survey patients and pharmacists about allergies and H₁-antihistamine.

Survey results reveal that the peroral H₁-antihistamines sold at the Market Pharmacy Tukums – Mana pharmacy were both first and second generation H₁-antihistamines: Tavegyl 1 mg N20, Aceterin express 10 mg N10, Zyrtec 10 mg N10.

In patient's survey, 70,67% of the respondents were found to have experienced allergic reactions.

Survey of pharmacists, pharmacist assistants and pharmaceutical students shown that a large group of specialists would like to learn additional knowledge of H₁-antihistamine.

Obtained data show that first-generation H₁-antihistamines are widely used and recommended for reducing allergic symptoms, despite having more adverse reactions and relatively less clinical trials than second-generation H₁-antihistamines.

Key words: H₁-antihistamines, allergy, histamine, oral

SATURA RĀDĪTĀJS

APZĪMĒJUMU SARAKSTS.....	5
IEVADS.....	6
1. LITERATŪRAS APRAKSTS	8
1.2. Vispārējs alergijas raksturojums.....	8
1.2.1. Alerģijas patoģenēze	8
1.2.2. I tipa (anafilaktiskā) hipersensitivitāte	9
1.2.2.1. Alerģēna sensibilizācija	9
1.2.2.2. Tūlītēja fāzes reakcija	10
1.2.2.3. Vēlīnās fāzes reakcijas.....	11
1.2.3. II tipa (citotoksiskā) hipersensitivitāte	11
1.2.4. III tipa (imūnkompleksa mediēta) hipersensitivitāte	12
1.2.5. IV tipa (T šūnu mediēta) hipersensitivitāte.....	12
1.2.6. IgE un alergisku traucējumu saasināšanās.....	13
1.3. Histamīns un tā receptoru antagonisti	14
1.3.1. Histamīns un tā receptori	14
1.3.2. H ₁ - antihistamīni, to darbības mehānisms un klasifikācija.....	15
1.3.3. Pirmās paaudzes H ₁ –antihistamīna medikamenti.....	16
1.3.4. Otrās paaudzes H ₁ –antihistamīna medikamenti	18
1.3.4.1. <i>Cetirizinum</i>	19
1.3.4.2. <i>Levocetirizinum</i>	20
1.3.4.3. <i>Loratadinum</i>	21
1.3.4.4. <i>Desloratadinum</i>	21
1.3.4.5. <i>Bilastum</i>	23
1.3.5. Trešās paaudzes H ₁ –antihistamīna medikamenti	24
2. MATERIĀLI UN METODEDES	25
3. REZULTĀTI UN DISKUSIJA	26
3.1. Perorālo H ₁ -antihistamīna preparātu aprites analīze un salīdzinājums	26
3.2. Anketēšanas rezultāti.....	31
3.2.1. Aptaujā Nr.1. iegūtie rezultāti.....	31
3.2.2. Aptaujā Nr.2. iegūtie rezultāti.....	39
4. SECINĀJUMI	46
PATEICĪBA.....	47
IZMANTOTĀ LITERATŪRA	48
PIELIKUMI	54
DOKUMENTĀRĀ LAPA.....	60

APZĪMĒJUMU SARAKSTS

AF – augšanas faktors
CCL2 – CC-hemokīna ligands 2
CD4 – glikoproteīns (diferenciācijas klasteris 4)
CD8 – transmembrānais glikoproteīns (diferenciācijas klasteris 4)
 C_{\max} – maksimālā zāļu koncentrācija plazmā pēc ievadīšanas
CNS – centrālā nervu sistēma
CYP450 – citohroms P450 enzīms
EKG – elektrokardiogramma
FcεRI – augstas afinitātes IgE receptori
GI – kuņģa un zarnu trakts
H – histamīns
H₁R – H₁ receptors
HDC – enzīms histidīna – dekarboksilāze
HLA – histosaderības komplekss
IgE - imūnglobulīns E
IL - interleikīns
INF – interferons
NO – slāpekļa oksīds
 $t_{1/2}$ – eliminācijas pusperiods
TGF-β - transformējošs augšanas faktors beta
T_H – T helperi
T_{H2} – T helperu 2
 t_{\max} – laiks līdz C_{\max}
TNF-α - tumornekrozes faktors alfa

IEVADS

Alerģiskas reakcijas joprojām ir visbiežāk sastopamās imunoloģiskās slimības un vienas no izplatītākajām un strauji augošajām, hroniskām veselības problēmām (De Martinis et al., 2017), ietekmējot vairāk kā 30% visa vecuma, dzimuma un rases iedzīvotājus (Recto et al., 2017). Šis procents pēdējo 60 gadu laikā ir strauji audzis, sasniedzot epidēmijas stāvokli (Kuna et al., 2016). Cilvēku dzīvildzei palielinoties, nākotnē alerģisku simptomu izpausmes saasināsies alergēnu klātbūtnes dēļ, un pacienti ar alerģijām slimos visu gadu, ar vidēji smagiem vai smagiem simptomiem, kas rezultātā samazinās pacienta dzīves kvalitāti (De Martinis et al., 2017). Eiropas savienībā alerģisku simptomu dēļ darbaspējīga persona vidēji gadā kavē 51 darba dienu (Kuna et al., 2016). Pēc jaunākajiem statistiskās datiem vairāk kā 600 miljoni cilvēki cieš no alerģiska rinīta, aptuveni 25% no tiem ir Eiropā (Kuna et al., 2016).

Ir divu veidu alergēni. Pirmais veids ietver jebkuru neinfekciozu vides vielu, izraisot sensibilizāciju, un vēlāk šīs vielas atkārtota iedarbība izraisa alerģisku reakciju. Otrais veids ir neinfekcioza vides viela, kas izraisa adaptīvu imūnreakciju un lokālu iekaisumu (Galli et al., 2008).

Galvenais alerģiskas reakcijas veicinātājs ir imūnglobulīns E (IgE). Alerģēna mijiedarbība ar IgE, un kopā ar tā receptoru kompleksu izraisa šo šūnu aktivēšanos un tostarp vielas histamīna (H) izdalīšanos, kas izraisa alerģijas simptomus (Recto et al., 2017). Histamīns ir viens no svarīgākajiem iekaisuma mediatoriem, un, kavējot tā izdalīšanos, var samazināt alerģiskas reakcijas simptomus (Recto et al., 2017). H₁-antihistamīni traucē histamīna iedarbību un mazina alerģisko iekaisumu (Galli et al., 2008). H₁-antihistamīni ir visbiežāk lietotie medikamenti pasaulē, un ir pieejamas vairāk kā 40 aktīvās vielas (Kuna et al., 2016).

Veselības speciālisti un antihistamīna medikamentu patērētāji lielākoties domā, ka visi H₁-antihistamīni ir vienlīdz spēcīgi gan pēc to iedarbības, gan vienlīdz droši. Šāds pieņēmums ir nepareizs attiecībā uz pirmās paaudzes H₁-antihistamīnu klases medikamentiem, kuri tika izmantoti alerģisku simptomu samazināšanai gadu desmitiem pirms farmakoloģijas klīniskiem pētījumiem. Pēdējo 25 gadu laikā tika izstrādāti otrās paaudzes antihistamīni, kuriem ir, salīdzinoši ar pirmās paaudzes antihistamīniem, mazāks blakusparādību risks. Otrās paaudzes H₁-antihistamīniem kā ceterizīnam, levocetirizīnam, loratadīnam un desloratadīnam ir veikti klīniskie pētījumi, lai noteiktu to efektivitāti (Simons and Simons, 2008). Apzinoties alerģijas izraisītājus jeb antigēnus, pacients ar alerģiju spēj izvairīties no dzīvībai bīstamām situācijām mājās apstākļos un uzlabot dzīves kvalitāti (Kuna et al., 2016; Tanno et al., 2016).

Šajā darbā vēlējos noskaidrot, kā pacienti izvēlas antihistamīna preparātus no aptiekā pieejamā plašā klāsta, vai pareizi tos lieto, vai apzinās, kas ir alerģijas, un kā farmaceits no savas pozīcijas spēj sniegt pareizu un kvalitatīvu konsultāciju.

Darba mērķis

Izpētīt populārāko perorālo H₁-antihistamīnu medikamentu apriti “Tirgus aptieka Tukumā – Mana aptieka”. Veikt pacientu un farmaceitu anketēšanu par alerģiju un H₁-antihistamīna medikamentiem.

Darba uzdevumi

1. Izpētīt zinātnisko literatūru par alerģijas patoģenēzi, histamīna lomu organismā pie alerģiskām reakcijām un H₁-antihistamīna medikamentu efektivitāti pie dažādām alerģijām;
2. Apkopot datus par perorāliem H₁-antihistamīna medikamentiem, aprites izvērtēšanai;
3. Noskaidrot, vai pastāv sezonālitate perorālo H₁-antihistamīna medikamentu iegādē;
4. Veikt anketēšanu un noskaidrot alerģijas izplatību;
5. Veikt anketēšanu un noskaidrot pieprasītākos un piedāvātākos perorālos H₁-antihistamīna medikamentus;
6. Veikt anketēšanu un noskaidrot farmaceitu zināšanas par aptiekā pieejamiem perorāliem H₁-antihistamīniem.

1. LITERATŪRAS APRAKSTS

1.2. Vispārējs alergijas raksturojums

Alerģijas izplatība katru gadu palielinās, pēc statistiskiem datiem, uz 2050. gadu ar alerģiskām slimībām slimos vairāk kā 4 miljardi iedzīvotāju (World Allergy Week, 2015). Alerģisko saslimšanu biežumu ietekmē apkārtējās vides piesārņojums, jaunu alergēnu parādīšanās un tehnoloģiju jeb industriālās vides attīstība (Galli et al., 2008; Tanno et al., 2016).

Pēc definīcijas alergija ir imunoloģiski mediēta un alergēnu specifiska hipersensitivitātes reakcija (Janeway et al., 2001). Alerģija nav slimība, bet gan secīgs mehānismu kopums, kas ierosina konkrētu slimību (Kuna et al., 2016). Alerģiju var ierosināt tādas slimības kā - angioedēmu, atopisko dermatītu, alerģisku vaskulītu, alerģisku astmu, kontaktdermatītu, nātreni, anafilaksi u.c. Alerģiskās reakcijas simptomi var variēt no viegliem, līdz pat smagiem un dzīvībai bīstamiem. Simptomi var izpausties kā – ādas nieze, asinsvadu paplašināšanās, acu asarošana, kairinājums, šķaudīšana, aizliktas vai tekošas iesnas, elpceļu gļotādas sekrēcijas pastiprināšanās, bronhu spazmas u.c (Valenta et al., 2015).

1.2.1. Alerģijas patoģenēze

Imūnā reakcija, tāpat kā jebkurš cits bioloģisks process, visu laiku organismā uztur un atjauno homeostāzi, izmaiņas var izraisīt audu bojājumus vai slimības (Sheldon et al., 2014).

Cilvēka imūnsistēmai ir galvenā loma alerģisku reakciju veidošanās procesā. Imunitāte var būt dzīves laikā iegūta (specifiska) un iedzimta (nespecifiska). Iedzimtā imunitāte spēj nodrošināt aizsardzību, ja arī organisms nav bijis kontaktā ar kādu no antigēniem (Sheldon et al., 2014), kā arī tieši ietekmēt dzīves laikā iegūto imunitāti, nodrošinot agrīnus iekaisuma signālus, kas ļauj priekšlaicīgi limfocītiem uzsākt imūnsistēmas atbildes reakcijas uz alergēnu (Melvin and Ramanathan, 2012).

Iegūtā imunitāte spēj atpazīt noteiktus antigēnus un tai ir imunoloģiska atmiņa, ko nodrošina T un B limfocīti. Pirmoreiz kontaktā ar antigēnu iegūtā imunitāte reaģē lēni un var parādīties pārejoša infekcija (Sheldon et al., 2014).

Imūnsistēma ražo vielas, kas pazīstamas kā antivielas, kuras savukārt organismā atpazīst antigēnus jeb infekcijas slimību ierosinātājus (Baldo and Pham, 2013). Imūnsistēma dažkārt var izraisīt kaitīgas imūnās sistēmas reakcijas pārspīlējumus uz antigēniem, piem., ziedputekšņi. Tādas reakcijas sauc par paaugstinātas jutības reakcijām jeb hipersensitivitātes reakcijām. Hipersensitivitātes reakcijas tiek iedalītas četrās grupās: I, II, III, IV tips (Actor,

2014). Alerģiju bieži raksturo tūlītēja reakcija, kas var izpausties jebkurā orgānu sistēmā, bet galvenokārt uz ādas un uz gļotādām (Kuna et al., 2016).

1.2.2. I tipa (anafilaktiskā) hipersensitivitāte

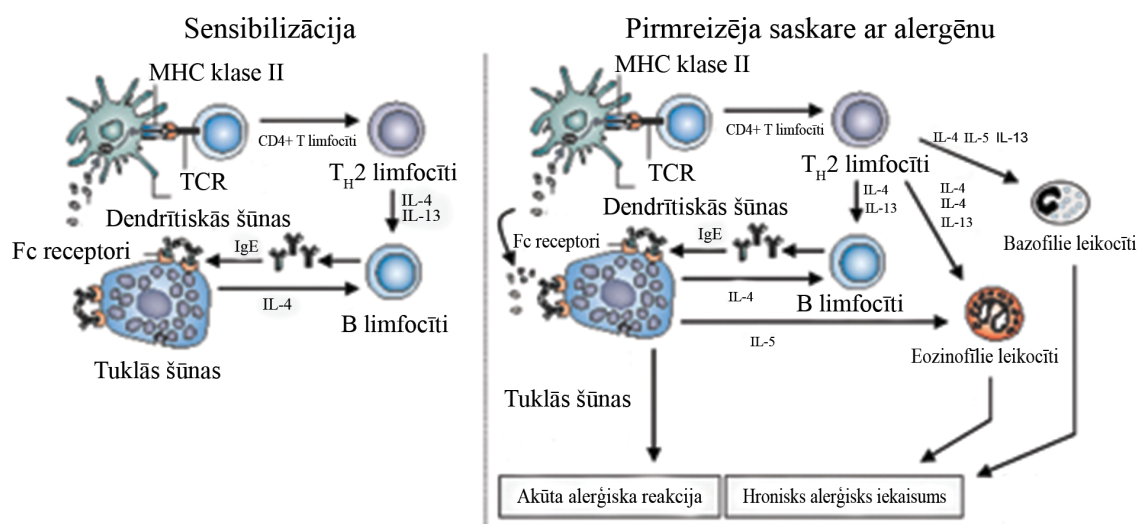
I tipa hipersensitivitātes izveidošanos veicina vides faktori, pārmaiņas antivielu veidošanās procesā un pastiprināta IgE cirkulācija (Wang et al., 2016). I tipa hipersensitivitāte attīstās pacientiem, kuri jau bijuši kontaktā ar specifisko alergēnu (alergēna sensibilizācija) (skat.1.2.2.1. att.). Reakcijās piedalās IgE, kas veicina histamīna izdalīšanos no tuklajām šūnām (Min, 2010; Tanno et al., 2016).

1.2.2.1. Alergēna sensibilizācija

Faktori kā genotips, alergēna tips, alergēna koncentrācija vidē ietekmē sensibilizācijas ātrumu (Valenta et al., 2015).

Organismā nonākušie alergēni piesaista antigēnu prezentējošās šūnas, kā dendrītiskās šūnas, kuras pēc aktivēšanās migrē uz limfmezgliem vai gļotādas, un tālāk pasniedz alergēnu, pārstrādātu no histosaderības kompleksa (HLA) specifiskām T šūnām, kuras stimulē T helperu 2 (T_{H2}) limfocītu aktivāciju (Min, 2010). T_{H2} aktivācija izraisa iekaisuma citokīnu izdalīšanos, tādu kā interleikīnu (IL) 4 un IL 13, šo citokīnu klātbūtne kopā ar citām molekulām (CD4) stimulē alergēnu specifiskas B-šūnas pārvēršanos plazmas šūnās un IgE ražošanu limfātiskajos asinsvados (Valenta, et al., 2015). Tālāk alergēna specifisks vai nespecifisks IgE saistās ar augstas afinitātes IgE receptoriem (FcεRI), kuri atrodas uz tuklajām šūnām. Tā notiek sensibilizācija, un pēc atkārtotas alergēna nokļūšanas organismā, alergēns uzreiz tiek atpazīts un saistīts ar alergēna specifisku IgE uz tuklajām šūnām, kas pēc tam izraisa iepriekši zveidotu mediatoru, kā histamīna un citu iekaisuma mediatoru atbrīvošanos. Šie mediatori var izraisīt gludās muskulatūras kontrakcijas, gļotu hipersekreciju u.c. (Taher et al., 2010) (skat.1.2.2.1. att.) Sensibilizācija neizraisa simptomus (Min, 2010).

Alerģisku iekaisumu klasificē fāzēs: agrīnā jeb tūlītējā reakcija, vēlīnās fāzes reakcija, kas ir raksturīga I tipa hipersensitivitātei, un hronisks alerģisks iekaisums (Galli et al., 2008).



1.2.2.1. attēls. I tipa (tūlītējā) hipersensitivitāte. Attēls adaptēts no *Taher et al., 2010*.

1.2.2.2. Tūlītēja fāzes reakcija

Agrīnā jeb tūlītēja fāzes reakcija var parādīties dažu sekunžu laikā, kas jau pēc stundas var pāriet, un aptuveni pēc 2 līdz 24 stundām attīstīties par vēlīno fāzes reakciju. Tūlītēja fāzes reakcija ir I tipa hipersensitivitāte (Taher Y.A., et al., 2010) un to raksturo mediatoru (histamīna, leukotriēnu D₄, prostaglanīnu D₂, kinīnu) sekrēcija no tuklajām šūnām vietā, kur atrodas alergēns. Reakcija notiek pēc alergēna sensibilizācijas, kad tuklajām šūnām ir alergēna specifiska IgE saistīšanās spēja ar augstas afinitātes FcεRI. IgE molekulai krustojoties ar bivalentu un multivalentu alergēnu, notiek FcεRI agregācija, signalizējot citokīnu, hemokīnu un augšanas faktoru (AF) sintēzi (Valenta et al., 2015).

Tūlītējas hipersensitivitātes reakcijas ir anafilakse, kur notiek asinsvadu sašaurināšanās, bronhospazmas un atbildes reakcijas uz pārtikas alergēniem, tādus kā pienu, vai riekstiem un nātrēm (Galli et al., 2008). Bronhiālā astma izraisa vēlīnās fāzes reakcijas plaušu audos (Uzzaman and Cho, 2012).

1.2.2.3. Vēlīnās fāzes reakcijas

Vēlīnās fāzes reakcijā no tuklajām šūnām, kas reaģē uz IgE un alergēnu, izdalās daudz vairāk citokīni, hemokīni un AF, bet to izdalīšanās notiek daudz lēnāk. No dažām tuklajām šūnām, mediatoru izdalīšanās notiek ārtāk, piem., audzēju nekrozes faktoru alfa (TNF- α), citas tuklās šūnas var tieši vai netieši reakcijā pievienot citas vielas, piem., IL-8, CC-hemokīna ligandu 2 (CCL2) un citus hemokīnus, kas aktivē iedzimto imunitāti, kā arī ietekmē T šūnu, B šūnu un dendrītisko šūnu bioloģiskās funkcijas. Tomēr IL-10 un TGF- β ko izdala tuklās šūnas var būt pretiekaisuma vai imūnsupresīva darbība (Baldo and Pham, 2013). Tuklo šūnu atvasinājumi ietekmē asinsvadu endotēliju, fibroblastus, gludo muskulatūru un nervu sistēmu. Vēlīnās fāzes reakcijā, piem., neitrofilu izdalīta elastāze veicina matricas metalloproteināzes aktivēšanos un III tipa kolagēna noārdīšanos. Eozinofīla izdalīti mediatori izraisa bronhu sašaurināšanos (Galli et al., 2008). Aptuveni 50% no pacientu pēc tūlītējas fāzes reakcijas seko vēlīnās fāze reakcija, jo organisms ir bijis pakļauts alergēnam un tam vairs nav nepieciešama atkārtota alergēna klātbūtne. (Taher et al., 2010).

1.2.3. II tipa (citotoksiskā) hipersensitivitāte

II tipa hipersensitivitāte nodrošina aizsardzību pret infekcijām un ļaundabīgām šūnām, dažkārt izraisot audu bojājumus. Reakcijā piedalās, un ir atkarīga no IgG, IgM, un mazākā mērā IgA antivielu pārprodukcijas, sekmējot fagocitozi. Antivielas parasti tiek vērstas pret šūnas virsmas antigēniem, piemēram, uz trombocītiem, neitrofiliem trombocītiem un uz eritrocītiem, kas atrodas dziedzeru un gļotādas epitēlija audos (Uzzaman and Cho, 2012). Citotoksiskās hipersensitivitātes pamatā ir trīs audu bojāšanās mehānismi: opsonizācija un fagocitoze; komplementa un Fc receptora atkarīga reakcija; antivielu mediēta šūnu disfunkcija (Actor, 2014; Uzzaman and Cho, 2012).

Opsonizācija un fagocitoze – antivielas (IgM un IgG) tieši pārklāj, opsonizē vai aktivē komplementa sistēmu, kas noved pie komplementa sistēmas komponentu producēšanās (C3b un C4b). Opsonizētās šūnas tiek pakļautas fagocitozei un iznīcinātas. Kā piemērus var minēt hemolītisko anēmiju un trombocitopēniju (Actor, 2014).

Komplementa un Fc receptora atkarīga reakcija – IgM un IgG nogulsņējas audos, piesaista neitrofilos leukocītus, kas izraisa audu bojājumus. Tipisks reakcijas piemērs ir granulocitopēnija (Baldo and Pham, 2013).

Antivielu mediēta šūnu disfunkcija – antivielu atkarīgo šūnu mediēta citotoksicitāte, kas parādās, kad eozinofīlie leukocīti piesaistās pie IgE atkarīga helminta un atbrīvo to granulu sastāvdaļas (Baldo and Pham, 2013).

No antivielām atkarīgu reakciju izraisa antigēnu – antivielu saistīšanās reakcijas. Viens no spilgtākajiem piemēriem ir nepareizas asins grupas pārliešana (Baldo and Pham, 2013).

1.2.4. III tipa (imūnkompleksa mediēta) hipersensitivitāte

III tipa hipersensitivitātē piedalās tās pašas antivielas, kas II tipa hipersensitivitātē, bet mehānisms, ar kura palīdzību tiek bojāti audi, ir citādāks (Baldo and Pham, 2013). III tipa imūnkompleksa audu bojājumu mehānisms ietver IgG un IgM antivielu veidošanos pret svešiem vai organismā atrodamiem antigēniem, veicinot arī imūnā kompleksa veidošanos (Eggleton, 2013). Imūnie kompleksi nogulsņējas un aktivizē komplementu, vienlaicīgi samazinot komplementa līmeni serumā. Deponētie kompleksi piesaista komplementu un aktivē neutrofilus, kas izraisa iekaisumu un audu bojājumus. Simptomu parādīšanās ir atkarīga no imūnkompleksa nogulsņēšanās vietas, nevis no antigēna. Antigēna-antivielu kompleksi izgulsnējas asinsvadu sienīņās, nieru gromerulos un locītavās. Simptomi parasti izpaužas kā vaskulīts, nefrīts un artrīts. Klīniskais piemērs ir seruma slimība, kas ir akūta vai hroniska. Antigēnu - antivielu kompleksu veidošanās var izraisīt arī virkne citas autoimūnas saslimšanas. Sistēmiskā sarkanā vilkēde ir slimība, kurā tiek ražots liels skaits antivielu, kuras vērstas pret DNS un nukleoproteīniem, izraisot iekaisuma reakcijas (Uzzaman and Cho, 2012).

1.2.5. IV tipa (T šūnu mediēta) hipersensitivitāte

IV tipa hipersensitivitātes reakcijā piedalās T šūnas un to sauc arī par vēlīno citotoksisko reakciju. Šo reakciju mediē CD4 un T helperi (Baldo and Pham, 2013). Audu bojājumus galvenokārt izraisa lizosomālie enzīmi, reaktīvā skābekļa starpprodukti, NO un iekaisuma citokīni, ko izdala makrofāgi. Citokīnu un augšanas faktora sekrēcija izraisa fibrozi. Vēlīna citotoksiskā reakcija ir saistīta ar vairāku slimību patogēnēzi, kā piemērus var minēt, I tipa cukura diabēts, multiplā skleroze, reimatoīdais artrīts (Uzzaman and Cho, 2012). IV tipa hipersensitivitātes reakcijas kategorizē: IVa, IVb, IVc un IVd. Viena no IVa tipa hipersensitivitātes atbildes reakcijām ir kontaktdermatīts no efejas indes, šajā reakcijā piedalās T_{H1} un T limfocīti aktivējot makrofāgus, kuri izdala citokīnus, tādus kā INF un TNF. IVb reakcija ir T_{H2} imūnsistēmas atbildes reakcija. T_{H2} šūnas ražo IL-4, IL-5 un IL-13, kas veicina IgE ražošanu no B šūnām, deaktivējot makrofāgu, tuklo šūnu un eoziofilu atbildes reakcijas.

Iespējams, ka IVb reakcijas ir saistītas ar astmu un alerģisku rinītu. IVc reakcijas mediē citotoksiskās CD8 T šūnas. IVc mehānisms ir galvenais, kas izraisa alerģiskas ādas reakcijas, piem., Stīvena-Džonsona sindroms un toksiskā epidermālā nekrolīze, kur aktivētas CD8 šūnas inducē apaptozi. IVd tipa reakcijas izraisa neitropēniju, izmantojot T limfocītus (Czarnobilska et al., 2007; Hausmann et al., 2010).

1.2.6. IgE un alerģisku traucējumu saasināšanās

Imunoglobulīnu daļu, kura spēj saistīties ar antigēnu sauc par antigēna saistošu daļu (Amarasekera, 2011). Daudziem pacientiem, kuriem sākotnēji ir konstatēta kāda alerģija, piem., atopiskais dermatīts, ar laiku attīstās arī citas alerģijas, kā alerģisks rinīts vai astma. Šis process attīstās tāpēc, ka alerģisks iekaisums mazina epitēlija barjeras funkcijas un palielinās imūnsistēmas atbildes reakcijas uz sākotnējo alergēnu, kas veicina IgE sensibilizāciju pret jauniem alergēniem (Gould and Sutton, 2008). Reakcijas laikā tuklās šūnas uzrādas audos un šīs šūnas lielā skaitā palīdz IgE saistīties ar FcεRI izmainot anatomisko izplatību (Kawakami and Galli, 2002). Ilgstoši palielināta IgE koncentrācija pastiprina IgE saistīšanos ar FcεRI un IgE atkarīgo efektoru funkcijas (Gould and Sutton, 2008). Dažas IgE molekulas spēj veikt alerģēna neatkarīgu agregāciju pēc saistīšanās ar FcεRI izraisot kāda mediatora izdalīšanos no tuklajām šūnām, pat ja nav konstatēta specifiska alerģēna klātbūtne (Galli et al., 2008; Amarasekera, 2011; Tirado-Rodrigue and Huerta-Yepe, 2016).

1.3. Histamīns un tā receptoru antagonisti

1.3.1. Histamīns un tā receptori

Histamīnu sāka pētīt 1911. gadā, kad tika atklāts, ka histamīns ir spēcīga vazoaktīva viela. Histamīns ir bioloģisks amīns un tiek ražots no aminoskābes L-histidīna ar enzīma histidīna – dekarboksilāzes (HDC) palīdzību no goldžī kompleksa (Hua et al., 2005). Histamīns tiek uzglabāts citoplazmātiskās granulās kopā ar citiem amīniem (piem., serotonīnu) (Jutel et al., 2006).

Histamīns piedalās vairākās fizioloģiskās funkcijās: šūnu proliferācijā, diferencēšanā, hematopoēzē, reģenerācijā un brūču dziedēšanā (Jutel et al., 2006). HDC izdalīšanos stimulē citokīni IL-1, IL-3, IL-12 IL-8, TNF- α u.c. Histamīns galvenokārt atrodas tuklo šūnu granulās, bazofilajos leukocītos un trombocītos. Histamīna atbrīvošanās no tuklajām un bazofilajām šūnām izraisa G - proteīna saistīti receptori, kā atbildes reakciju uz imunoloģisku vai kādu citu stimulu (O'Mahony et al., 2011).

Histamīns ir viens no pirmajiem alergiskas reakcijas mediatoriem, ne tikai piedaloties hipersensitivitātes reakcijās, bet arī hroniska iekaisuma reakcijās un regulē vairākas imūnās atbildes veidošanās procesus. Alerģisku reakciju laikā novēro histamīna līmeņa paagustināšanos plazmā un audos (Jutel et al., 2006).

Histamīns izdalās vairākos veidos un tas ir atkarīgs no specifisku virsmas receptoru mediētas iedarbības uz mērķa šūnām. Tiek izdalīti četri dažādi histamīna receptoru subtipi (H_1 , H_2 , H_3 , H_4) (O'Mahony et al., 2011; Kuna et al., 2016). Alerģiskie procesi sastāv no divām fāzēm - tūlītējās un vēlīnās fāze. Tūlītējās alergijas fāzes reakciju galvenokārt izraisa histamīna izdalīšanās no tuklajām šūnām, un tālāk histamīnam saistoties ar specifiskiem šūnas receptoriem uzrādās klīniskie alergijas simptomi. Histamīns palielina IL-8 līmeni un izraisa leukocītu adhēziju uz endotēlija šūnām (Hua et al., 2005; Kuna et al., 2016).

H_1 receptorus (H_{1R}) ekspresē dažādas šūnas, ieskaitot neirus, elpceļu un vaskulārās gladās muskulatūras šūnas, hepatocīti, endotēlija šūnas, monocīti, neitrofilie leukocīti, T un B limfocīti. IL-3, IL-4 un histamīns regulē H_{1R} gēnu ekspresiju. H_{1R} aktivācija izraisa elpceļu un vaskulārās gladās muskulatūras šūnu kontrakcijas, palielina asinsvadu endotēlija caurlaidību, sintezē prostaciklīnu un trombocītu aktivējošu faktoru, kas raksturīgs tūlītējas hipersensitivitātes reakcijai. H_{1R} stimulācija, atkarībā no laika, var antagonizēt vai pastiprināt H_{2R} aktivāciju. Tāpat kā H_{1R} , H_{2R} izdala vairākas šūnas, ieskaitot smadzeņu, GI trakta parietālās šūnas un kardiovaskulārie audi. H_{2R} regulē asinsvadu, dzemdes un elpceļu gladās

muskulatūras atslābināšanu. H₂R var modulēt tādas imūnsistēmas aktivitātes kā šūnu degranulāciju, antivielu sintēzi un T šūnu proliferāciju. H₃R regulē histamīna un citu neurotransmiteru izdalīšanos, un tādēļ to sauc par presinaptisko autoreceptoru perifērā un CNS sistēmā. H₃R atbild par miega modināšanas ciklu, kognīciju, enerģijas homeostāzi un iekaisuma reakcijām. Nesen atklātais H₄R piedalās imunoloģisko šūnu sintēzē un iespējams ir iesaistīts autoimūnu slimību, resnās zarnas vēža, krūts vēža un alerģijas patoģenēzē (O'Mahony et al., 2011).

1.3.2. H₁- antihistamīni, to darbības mehānisms un klasifikācija

Antihistamīni inhibē histamīna ietekmi uz H₁R. H₁-antihistamīni nav strukturāli līdzīgi histamīnam un ir atgriezeniskie agonisti, jo tie izraisa pretēju efektu kā histamīna receptori (Carson et al., 2010). Antihistamīniem ir vairākas klīniskās indikācijas, tostarp alerģijas (rinīts, dermatīts, atopiskais dermatīts, kontaktdermatīts, alerģisks konjunktivīts, hipersensitivitātes reakcijas pret narkotikām, vieglas transfūzijas reakcijas un nātrene), hroniska idiopātiska nātrene, kustību slimība, vertigo un bezmiegs. Perorālie antihistamīni samazina tādus simptomus kā šķaudīšanu, niezi, eritēmu, nātreni, rinītu, kuri ir saistīti ar tūlītēju histamīna izdalīšanos. Deguna obstrukcija ir vēlīnās alerģiskās reakcijas simptoms un tādus simptomus minimāli samazina antihistamīni (Golightly et al., 2005). Alerģiska iekaisuma reakcijās leikotriēnu un citu iekaisuma aģentu izdalīšanās no tuklajām šūnām un bazofila, dažkārt, var samazināt H₁-antihistamīnu darbību, tādējādi simptomu samazināšanās ir nepilnīga. Antihistamīnus ir ieteicams lietot regulāri, nevis tad, kad ir nepieciešamība pēc tiem un simptomi jau izpaužas (Simons, 2004; Kuna et al., 2016).

Antihistamīnus klasificē: pirmās paaudzes H₁-antihistamīni, otrās paaudzes H₁-antihistamīni, jeb jaunās paaudzes antihistamīni, un trešās paaudzes H₁-antihistamīni (skat. tabulu 1.3.2.). Pirmās paaudzes H₁-antihistamīniem ir salīdzinoši īss eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) un ir nepieciešams lietot vairākas devas dienā (Carson et al., 2010; Kuna et al., 2016). Nav pieejama mūsdienu klīniskā dokumentācija par pirmās paaudzes H₁-antihistamīniem, tādēļ kā pirmās izvēles preparātiem būtu jābūt otrās paaudzes H₁-antihistamīniem pie alergiska rinīta, alergiska konjunktivīta un hroniskas nātrenes (Simons, 2004).

1. paaudzes	Perorāls medikamenta piemērs	2. paaudzes	Perorāls medikamenta piemērs
Klemastīns	Tavegyl 10 mg	Bilastīns	Opexa 20 mg
Hloropiramīns	Suprastin 25 mg	Cetirizīns	Zyrtec 10 mg
Difenhidramīns	-	Ebastīns	Kestine 10 mg
Hidroksizīns	-	Feksofenadīns	Allerga 120 mg
Mepiramīns	-	Loratadīns	Claritine 10 mg
Prometazīns	-	Desloratadīns	Aerius 5 mg
Tripolidīns	Actifed 60 mg/2,5 mg	Epinastīns	-
Terfenadīns	-	Rupadapīns	Rupafin 10 mg
Kvifenadīns	Fenkarol 10;25;50 mg	Ketotifēns	Ketotifen Sopharma 1 mg
Sekvifenadīns	Bikarfen 50 mg	Olopatadīns	-
Hlorfenamīna maleāts	Codrin apvalkotās tabletes	Levokabastīns	-
		Mekvitazīns	-
		Levocetirizīns	Xyzal 5 mg

1.3.2. tabula. H₁R antagonistu funkcionālais iedalījums un perorāli medikamentu piemēri no Latvijas Zāļu valsts aģentūras reģistra (Hua, et al., 2005; Biksone & Behmanis, 2016; Latvijas Zāļu reģistrs).

1.3.3. Pirmās paaudzes H₁-antihistamīna medikamenti

Pirmās paaudzes H₁-antihistamīni ir iegūti no viena un tā paša ķīmiskā *stema* no kura tika attīstīti holīnerģiskie muskarīna antagonisti, trankvilizatori, antipsihotiskie un antihipertensīvie līdzekļi. Līdz ar to, pirmās paaudzes H₁-antihistamīniem ir vāja receptoru selektivitāte, un tie bieži mijiedarbojas ar citiem bioloģiski aktīviem amīnu receptoriem (Church and Church, 2013).

Pirmās paaudzes H₁-antihistamīni ir lipofīli un spēj šķērsot hematoencefālisko barjeru, ietekmējot histamīnerģisko neurotransmisiju. H₁-antihistamīni šķērsojot hematoencefālisko barjeru spēj regulēt ķermeņa temperatūru, kardiovaskulāro sistēmu, miega-nomoda ciklu, samazināt ēstgribu u.c. Histamīna izdalīšanās dienas laikā izraisa šūnu uzbudinājumu, bet samazināta histamīna izdalīšanās nakts laikā samazina uzbudinājuma reakciju. Dienas laikā lietojot pirmās paaudzes H₁-antihistamīnus, pat ieteiktajās terapeitiskajās devās, tie bieži izraisa miegainību, sedāciju, nogurumu un pavajinātas koncentrēšanās un atmiņas spējas. Pirmās paaudzes H₁-antihistamīnus, lietojot uz nakti, palielinās lantetumu līdz strauju acu kustības fāze (REM) miega sākumā un samazināts REM miega ilgums. Nākamajā rīta izjūtot nepietiekama miega paliekošas sekas kā traucētu modrību, maņu motoru veiktspēju un palielinātus uzmanības traucējumus. Īpaši izteikti tas ir medikamentiem, kuriem ir garš eliminācijas pusperiods (Church et al., 2013).

2010. gada pētījumā ir novērota pirmās paaudzes H₁-antihistamīnu kaitīga ietekme uz CNS, kas pasliktina mācīšanās procesu un eksaminācijas rezultātus bērniem, pasliktinot arī brauktspēju un darba spējas pieaugušajiem (Church et al., 2010).

1980. gadā tika atklāti otrās paaudzes H₁-antihistamīni, kuriem ir ierobežota spēja šķērsot hematoencefālisko barjeru, tādejādi samazinot sedācijas efektus. Jaunākās vadlīnijās nātrene ārstēšanai iesaka lietot otrās paaudzes H₁-antihistamīnus (Zuberbier et al., 2009).

Pirmās paaudzes H₁-antihistamīni izdalās ar mātes pienu. *So et al.* (2010) pētījumā, 10% ar krūti barojošas māmiņas atzina, ka lietojot pirmās paaudzes H₁-antihistamīnus, izraisīja zīdainim palielinātu uzbudinājumu, aizkaitinājumu un 1,6% miegainību. Tomēr nopietnas blakusparādības, kuras apbraud zīdaini, netika novērotas, tādēļ neregulāri un īslaicīgi zīdīšanas laikā var lietot vecākās paaudzes H₁-antihistamīnu (So et al., 2010).

Chloropyraminum – lieto pie alergiska rinīta, konjunktivīta, nātrene, kontaktdermatīta, uzturproduktu un medikamentozām alergijām, un niezes. Tablešu formu neiesaka lietot bērniem, kas jaunāki par 6 gadiem. Atkarībā no vecuma un svara dienā ieteicams lietot 2 līdz 4 tabletes. Alkohols pastiprina sedatīvo ietekmi uz CNS. Pārdozēšanas gadījumā var būt šādi simptomi: halucinācijas, nemierīgumus, ataksija, koordinācijas traucējumi, atetoze, krampji, kā arī nāve. Hloropiramīna iedarbība sākas 15 – 30 minūšu laikā pēc perorālas zāļu lietošanas, maksimālā koncentrācija plazmā (t_{max}) apmēram tiek sasniegts stundas laikā pēc lietošanas un, darbība ilgst 3 – 6 stundas pēc vienas ieņemtās devas, $t_{1/2}$ ir apmēram 27 stundas (Latvijas Zāļu reģistrs, Chloropyramini hydrochloridum).

Clemastinum – lieto pie siena drudža, alergiska rinīta, nātrene, niezes, kukaiņu kodumiem, ekzēmām, kontaktdermatīta un izsitumiem, kuri radušies medikamentu lietošanas

rezultātā. Klemastīnu var lietot bērni no 3 gadu vecuma, un smagos alerģijas simptomu gadījumos var lietot līdz pat 6 tabletēm dienām. Kā blakusparādības bieži var novērot nogurumu un sedāciju, hipotensiju. T_{max} tiek sasniegts 2 – 4 stundu laikā, iedarbības saglabājas 10 – 12 stundas, $t_{1/2}$ notiek 3.6 ± 0.9 stundu un 37 ± 16 stundu garumā (Latvijas Zāļu reģistrs, Clemastinum).

Quifenadinum – lieto pie nātrenes, alerģiska rinīta, polinozes, angioneirotiskas tūskas, ekzēmām, neirodermīta, niezes, uztura vai medikamentu izraisītām alerģijām. Hifenadīna hidrohlorīdu var lietot bērni no 2 gadu vecuma, maksimālā dienas deva pieaugušajiem ir 200 mg. Hifenadīna hidrohlorīds nepastiprina alkohola sedatīva ietekmi uz CNS. Kā biežākās blaknes var minēt sausumu mutē. Atšķirībā no pirmās paaudzes H_1 -antihistamīniem, hifenadīnam ir divējāds darbības mehānisms, tas bloķē gan H_1R perifērajos audos, gan aktīvē enzīmu diamīnoksidāzi, kas samazina histamīna koncentrāciju audos. Hifenadīna hidrohlorīds ir maz lipofils, tāpēc tikai daļēji šķērso hematoencefālo barjeru. Aktīvā viela t_{max} sasniedz pēc 1 stundas. Hifenadīns izdalās caur urīnu 48 stundu laikā. Pētījumā ar jūrascūciņām, kas ilga 6 mēnešus, novēroja ka ilgstošā zāļu ievadīšana ar 60 reizes lielāku devu nekā rekomendētā maksimālā dienas deva, netika novērota toksiska ietekme uz organismu kopumā (Latvijas Zāļu reģistrs, Quifenadini hydrochloridum).

1.3.4. Otrās paaudzes H_1 –antihistamīna medikamenti

Jaunākās paaudzes antihistamīni tika izstrādāti, lai samazinātu pirmās paaudzes H_1 -antihistamīnu nelabvēlīgās blakusparādības. Otrās paaudzes antihistamīniem ir augstāka afinitāte saistoties ar H_1 receptoriem un zemāka afinitāte pret citiem ne-histamīna receptoriem. Otrās paaudzes H_1 -antihistamīni ir lipofobi un tiem nav antiholīnerģiska iedarbība (Hua et al., 2005; Zuberbier et al., 2009). Jaunākās paaudzes antihistamīniem ir ilgāks eliminācijas pusperiods, samazinot ieņemamo dienas devas daudzumu no vienas līdz divām tabletēm dienā (Hua et al., 2005; Kuna et al., 2016).

Kā pirmie jaunās paaudzes H_1 -antihistamīni parādījās terfenadīns un astemizols, tomēr abi medikamenti tika izņemti no tirgus, jo uzrādīja dzīvībai bīstamas blakusparādības kā sirds aritmiju (Hua et al., 2005).

Otrās paaudzes H_1 -antihistamīni ir farmakokinētiski daudz pētīti un pēc perorālas zāļu ievadīšanas, šo zāļu T_{max} tiek sasniegta 1 – 2 stundās, $t_{1/2}$ svārstās no aptuveni 6 stundām līdz pat 27 stundām. Vairumam otrās paaudzes H_1 -antihistamīniem darbības ilgums ir līdz pat 24 stundām. Svarīgi ir pieminēt, ka nerodas tolerarance, ilgstoši lietojot medikamentus un pēc

regulāras dienas devas lietošanas pārtraukšanas, paliekoš antihistamīna efekts ir izjūtams pat 1 - 4 dienas (Simons and Simons, 2008; Kuna et al., 2016) (skatt.1.3.4. att.).

Otrās paaudzes H₁-antihistamīniem nav novēroti nozīmīgi kardiovaskulāri traucējumi (Church and Church, 2013), un ir kā pirmās izvēles antihistamīni pie alerģiska rinokonjunktivīta. Otrās paaudzes antihistamīni atrāk un efektīvāk samazina simptomus tūlītējas alerģijas reakcijas laikā uz alergēnu, neliels labvēlīgs efekts ir arī novērots vēlīnās reakcijas laikā (piem., obstrukcija deguna blakusdobumos) (Simons, and Simons, 2008). Citā pētījumā, ar vairāk kā 1000 pacientiem, kuriem tika diagnosticēts alerģisks rinīts, lietojot moterapijā otrās paaudzes H₁-antihistamīnus jau 10 dienā par 50% efektīvāk samazinājās alerģijas simptomi, salīdzinot ar iepriekš nozīmēto terapiju (Demoly, P., et al., 2014).

Lietojot feksofenadīnu pēc ražotāju ieteiktām devām līdz 360 mg dienā, izraisa vismazāk sedatīvu ietekmi no visiem jaunākās paaudzes H₁-antihistamīniem (De Vos et al., 2008).

1.3.4.1. *Cetirizīnum*

Cetirizīns ir piperazīna atvasinājums no pirmās paaudzes H₁ antagonista hidroksizīna un ir galvenais metabolīts asins cirkulācijā, pēc hidroksizīna ievadīšanas cilvēkam. Cetirizīna skābes funkcionalitāte kombinācijā ar vienu no piperazīna gredzena slāpekli padara cetirizīnu unikālu. Cetirizīna molekulārā struktūra ļauj tā karbonskābes grupai mijiedarboties ar slāpekli, tādēļ cetirizīnam piemīt relatīvi augsta lipofilitāte. Lai gan cetirizīnam ir ļoti augsta afinitāte ar H₁R, R-izomērs levocetirizīns ir spēcīgāks antagonists. Cetirizīns labi uzsūcas zarnu trakstā, perorālā biopieejamība ir vairāk kā 70% (Chen, 2008). Cetirizīns nedaudz mijiedarbojas ar aknu enzīmiem, bet galvenokārt izdalās ar urīnu (Church and Church, 2013). Neskatoties uz to, ka cetirizīnam ir augsta saistīšanās spēja ar plazmas proteīniem (96%) (Chen, 2008) pacientiem ar nieru darbības traucējumiem cetirizīns būtu jālieto piesardzīgi (Latvijas Zāļu reģistrs, Cetirizīni dihydrochloridum). Cetirizīns t_{max} pēc vienas devas sasniedz apmēram stundas laikā un tā darbības ilgums ir apmēram 24 stundas, $t_{1/2}$ ir 6 līdz 10 stundas (Latvijas Zāļu reģistrs, Cetirizīni dihydrochloridum).

Cetirizīna dienas deva ir 10 mg, jeb viena tablete dienā. Terapeitiskās devās nav novērota nozīmīga mijiedarbība ar nelielu daudzumu alkoholu asinīs. Cetirizīna apvalkotās tabletes neiesaka lietot bērniem līdz 6 gadu vecumam. Lietojot cetirizīnu ražotāju ieteiktā 10 mg devā dienā, nevajadzētu izraisīt miegainību. Blakusparādības tiek novērotas reti, bet biežāk

minētās ir – miegainība, nogurums, galvassāpes, uzbudinājums (Latvijas Zāļu reģistrs, Cetirizini dihydrochloridum).

Cetirizīnam ir laba panesamība, un var lietot sezonāla alerģiska rinīta un hroniskas idiopātiskas nātrenes simptomu mazināšanai pieaugušiem un bērniem no 2 gadu vecuma. Cetirizīns efektīvāk samazina alerģiskas reakcijas nekā ketotifēns. Zīdaiņiem vecumā no 6 līdz 24 mēneši lietojot cetirizīnu ir laba panesamība. Pieaugušiem un bērniem cetirizīna izraisīta miegainība ir atkarīga no devas (Curran et al., 2004).

Cetirizīnam nav nelabvēlīga ietekme uz kognitīvām un psihomotoriskām funkcijām. Cetirizīnam nav kardiokssiska iedarbība. Tomēr nav pilnībā izprast kā, un cik efektīvi cetirizīns samazina tādu alerģisku reakciju simptomus kā kukaiņu kodumus un alerģisku klepu (Curran et al., 2004).

1.3.4.2. Levocetirizīnum

Levocetirizīna hidrohlorīds, jeb levocetirizīns ir cetirizīna enantiomērs un tiek klasificēts kā jaunākās paaudzes H₁-antihistamīns. Levocetirizīns ātri uzsūcas pēc 5 mg vai 10 mg perorālas tabletes lietošanas, t_{max} sasniedz 1 stundu pēc ievadīšanas un t_{1/2} ap 8 stundām. Levocetirizīns galvenokārt tiek izvadīts ar urīnu un tāpat kā cetirizīnam ir ierobežots metabolisms. Levocetirizīns ir pieejams 5 mg perorālās tabletēs, un to var lietot bērni sākot no 6 gadu vecuma. Pediatriškai populācijai līdz 15 gadu vecumam perorālo levocetirizīnu 5 mg iesaka lietot pusi no tabletes (Ino et al., 2014).

Levocetirizīnu iesaka lietot pie alerģiska rinīta un nātrenes. Levocetirizīns ātri uzsūcas GI traktā. Levocetirizīnam ir augsta biopieejamība, tādejādi nodrošinot ātru antihistamīna iedarbību un darbības ilgumu. Vidēji t_{max} sasniedz 1 stundas laikā, pēc perorālas devas ieņemšanas. Levocetirizīns saistīšanās ar plazmas proteīniem ir 95%, un ir zems izkliedes tilpums, kas liecina par samazinātu blakusparādību risku. Eliminācijas pusperiods ir apmēram 4 stundas. Ekskrēcija notiek caur urīnu glomerulāro filtrāciju un aktīvu tubulāro sekrēciju. Tādēļ pacientiem ar nieru mazspēju, stingri būtu jāievēro ieņemamo devu daudzumu dienā. Levocetirizīna metabolisms nenotiek aknās izmantojot citohromu CYP450 enzīmu sistēmu, tādēļ nav mijiedarbības ar citām zāļiem, kas tiek metabolizētas šādā veidā (Del Cuvillo et al., 2007).

2003. gada pētījumā kurā salīdzināja levocetirizīna un difenhidramīna ietekmi uz psihomotorajām funkcijām, garstāvokli un atmiņu, secināja, ka pēc vienreizējas, vai atkārtotas devas levocetirizīnam netiek novēroti psihomotorie un atmiņas traucējumi salīdzinot ar

difenhidramīnu (Verster et al., 2003). Levocetirizīnam nav negatīva ietekme uz modrību vai spēju vadīt transportlīdzekli. Levocetirizīna blakusparādības, kas bieži izpaužas - sausa mute, galvassāpes, nogurums un miegainība (Latvijas Zāļu reģistrs, Levocetirizīni dihydrochloridum). Citā pētījumā ar 54 veselīgiem pacientiem, kas tika ārstēti ar levocetirizīnu, neapstiprinājās kardiotoxiska iedarbība 24 stundas pēc levocetirizīna lietošanas (Hulhoven et al., 2007).

Bērniem no 6 gadu vecuma un pieaugušajiem ieteicamā dienas deva ir viena tablete dienā (Latvijas Zāļu reģistrs, Levocetirizīni dihydrochloridum). Pētījumā ar bērniem no 6 līdz 11 gadi, levocetirizīns darbību uzsāka 1 stundu pēc vienas ievadītas devas, un antihistamīna iedarbību nodrošināja apmēram 28 stundas. Lietojot levocetirizīnu 1 reizi dienā optimāli samazina alerģiskus simptomus pieaugušiem un bērniem no 6 gadu vecuma (Simons and Simons, 2005).

Citās publikācijās, pēc ražotāju ieteiktām devām, levocetirizīns ir mazāk sedatīvs nekā cetirizīns, un desloratadīns izraisa nelielu miegainību, tomēr dažiem indivīdiem ir novērota izteikta miegainīga lietojot levocetirizīnu (De Vos et al., 2008).

1.3.4.3. Loratadinum

Loratadīns ir ilgstošas darbības tricikliskais antihistamīns ar selektīvu perifēro H₁-receptoru antagonista aktivitāti. Loratadīns 10 mg perorāli ātri uzsūcas pēc vienas reizes devas, T_{max} sasniedz 1 stundā un 18 minūtēs, t_{1/2} vidēji sasniedz 8 stundās un 24 minūtēs, bet var svārstīties diapazonā no 3 – 20 stundām (Salem et al., 2010).

1.3.4.4. Desloratadinum

Desloratadīns ir loratidīna aktīvais metabolīts. Desloratadīns inhibē citokīnu un citu šūnu aktivitāti, kas veicina pretiekaisuma un antialerģisku darbību, nodrošinot ilgstošu simptomu samazināšanos (DuBuske, 2007; Ainurofiq et al., 2018).

Desloratadīnam ir 20 reizes lielāka *in vivo* H₁ receptoru afinitāte nekā loratadīnam un līdz pat 154 reizēm spēcīgāka saistīšanās afinitāte ar H₁ receptoriem nekā cetirizīns, ebastīns un feksofenadīnu (DuBuske, 2007).

Desloratadīna t_{1/2} ir 21 - 24 stundas, nodrošinot ilgstošu darbību pēc ieņemtiem 5 mg desloratadīna dienā. Devu pielāgošana nav nepieciešama pieaugušiem un bērniem no 12 gadu vecuma, jo farmakokinētiskos parametrus neietekmē vecums, dzimums vai rase. Desloratadīna biopiejamību un uzsūkšanos spēju perorāli būtiski neietekmē ēdiens vai greipfrūtu sulu, tāpēc

to var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm (Henz, 2001). Pēc perorālas desloratadīna lietošanas C_{max} tiek sasniegts 3 stundu laikā. Desloratadīns tiek metabolizēts aknās par aktīvo metabolītu 3-hidroksidesloratadīnu, bet ferments, kas atbild par 3-hidroksidesloratadīna veidošanos nav indentificēts. Lielai daļai populācijas neveidojas 3-hidroksiloratadīns, tādēļ desloratadīns vāji metabolizējas (Gupta et al., 2007) un nav nepieciešama īpaša piesardzība lietojot pacientiem ar aknu mazspēju vai citiem medikamentiem (Church, and Church, 2013).

Desloratadīns preklīniskajos un klīniskajos pētījumos neuzrāda antimuskarīna antiholīnērgisku iedarbību. Lielās devās desloratadīns EKG neuzrāda dzīvībai bīstamus sirds darbības traucējumus, neietekmē miega-nomoda ciklu, kā arī nepastiprina psihomotoros simptomus lietojot kopā ar alkoholu (Geha and Meltzer, 2001; Devillier et al., 2008).

Lietojoš desloratadīnu vienu reizi dienā strauji samazinās sezonāla alerģiskā rinīta un deguna blakusdobumu obstrukcijas simptomi. Desloratadīns kopā ar β_2 -agonistiem efektīvi samazina astmas simptomus. Desloratadīna blakusparādību profils pieaugušiem un bērniem no 6 mēnešu - 11 gadu vecumam ir salīdzināms ar placebo (DuBuske, 2007).

Lai gan desloratadīns ir mazāk efektīvs, tam ir novērota mazāka sedācija nekā citiem jaunākās paaudzes H_1 -antihistamīniem (Church and Church, 2013).

1.3.4.5. Bilastum

Bilastūns pieder H₁-antihistamīnu piperidīna klasei (Church, 2011). Pēc perorālas bilastūna lietošanas tā biopieejamība ir 61%. Bilastūns ir jālieto vismaz stundu pirms ēdienreizes, jo samazinās tā uzsūkšanās spēja, lietojot kopā ar ēdienu (Hanley et al., 2011). Bilastūns neitekmē aknu ezīmu CYP450, tātad nav zāļu mijiedarbības lietojot kopā ar citiem medikamentiem, izņemot lietojot vienlaicīgi ar diltiazēmu, ketokonozolu un eritromicīnu, palielinās bilastūna uzņemšana. Lietojot bilastūna vienas reizes devu 20 mg, maksimāla plazmas koncentrācija tiek sasniegta apmēram pēc 1 stundas (1h 18min), t_{1/2} pēc 14,5 stundām, plazmas proteīnu saistīšanās spēja 84% - 90%. Bilastūns netiek metabolizēts un gandrīz 95% no ievadītās devas izdalās ar fēcēm un urīnu kā nemainīgs bilastūns (Togawa et al., 2016).

Bilastūnam ir laba tolerance, un tas neuzrāda kariovaskulārus efektus, lietojot 20 mg vai 100 mg vienu reizi dienā (Tyl et al., 2012).

	Bilastūns	Cetirizīns	Desloratadīns	Feksofenadīns	Levocetirizīns	Loratadīns	Rupatadīns
Alerģisks rinokonjuktivīts	✓	✓	x	x	✓	x	✓
Nātrene	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Alerģisks rinīts	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Novērojumi par efektivitāti	Izcili	Labi	Labi	Izcili	Izcili	Labi	Labi
Parasti izrakstītā dienas deva	20 mg	10 mg	5 mg	180 mg	5 mg	10 mg	10 mg
Nepieciešamība pēc devas pielāgošanas	Nav	Smagi nieru darbības traucējumi	Smagi nieru darbības traucējumi	Nav	Smagi nieru darbības traucējumi	Smagi aknu darbības traucējumi	Nav
Kontrindikācijas un blakusparādības	Nav	Smagi nieru darbības traucējumi Sedācija	Nav; viegla sedācija	Nav; Reti simptomu pasliktināšanās	Nav; Smagi nieru darbības traucējumi	Nav; Sedācija	Mijiedarbojas ar ketakonozolu, eritromicīnu un stafīniem

1.3.4. attēls. **Klīniskās atšķirības un otrās paaudzes H₁-antihistamīnu lietošana** (del Cuvillo et al., 2006).

1.3.5. Trešās paaudzes H₁–antihistamīna medikamenti

Trešās paaudzes H₁–antihistamīni ir pirmās paaudzes aktīvie metabolīti, izstrādāti ar mērķi uzlabot medikamentu efektivitāti un samazināt blakusparādības (Simons, 2004). Trešās paaudzes H₁–antihistamīniem piemīt pretiekaisuma īpašības un tās nav atkarīgas no saistīšanās ar H₁ receptoriem. Lai gan trešās paaudzes H₁–antihistamīni nav pilnībā definēti, tos var dēvēt arī par jaunākās vai otrās paaudzes antihistamīniem. Šis termins rada lielu apjukumu veselības aprūpes speciālistu vidū. Parasti, ja piemin trešās paaudzes H₁–antihistamīnus, ar to saprot - levocetirizīnu, feksofenadīnu, desloratadīnu (Camelo-Nunes, 2006; O'Mahony et al., 2011).

2. MATERIĀLI UN METODEDES

Maģistra darba pētījumam tika izmantoti dati no “Tirgus aptieka Tukumā – Mana aptieka”, kur tika apkopoti dati par perorālo H₁-antihistamīnu saturošu medikamentu apriti, laika posmā no 2017. gada 1. janvāra līdz 2017. gada 31. decembrim, izmantojot “Mana aptieka” datu programmu - noliktavas programma “NOOM”. Dati tika apkopoti tieši par “Tirgus aptieka Tukumā – Mana aptieka” perorālo antihistamīnu klāstu, kā arī tika analizēts to patēriņš.

Pacientu anketēšana tika veikta “Tirgus aptieka Tukumā – Mana aptieka”, laika posmā no 2017. gada 1. septembra līdz 2017. gada 30. novembrim. Anketas tika izvietotas “Tirgus aptieka Tukumā – Mana aptieka” pie farmaceitu kasēm, kur konsultējoties ar farmaceitu pacienti varēja aizpildīt papīra aptauju ar 12 jautājumiem (skat. *1. pielikumu*). Anketas tika aizpildītas anonīmi. Aptaujā piedalījās 75 respondenti, un visas aizpildītās anketas tika analizētas. Aptaujā piedalījās 57 sievietes un 18 vīrieši, no kuriem 4 vecāki aizpildīja aptauju par saviem nepilngadīgajiem bērniem, kuriem ir alerģijas. Lielākā daļa respondentu bija vecuma grupā 25 – 60 gadi. Apkopojot respondentu atbildes uz jautājumiem, tika iegūts kopējais atbildes izvēlētais reižu skaits. Katras atbildes izvēles procentuālā vērtība iegūta konkrētās atbildes izvēlēto reižu skaitu dalot ar kopējo iesniegto atbilžu skaitu un reizinot ar 100%.

Farmaceitu anketēšana notika laika posmā no 2017. gada 1. decembra līdz 31. decembrim. Anketa tika izveidota elektroniski – Google Drive vietnē un anketēšanai tika izmantots sociālais portāls *facebook.com*. Anketas tika aizpildītas anonīmi. Aptaujā piedalījās 87 respondenti, no kuriem 51 bija farmaceits, 19 farmaceita asistenti un 17 farmācijas studenti. Aptaujā respondentam bija jāatbild uz ne vairāk kā 11 jautājumiem (atkarībā no dotajām atbildēm) (skat. *2. pielikumu*). Apkopojot respondentu atbildes, tika iegūts kopējais atbildes izvēlētais reižu skaits. Katras atbildes izvēles procentuālā vērtība iegūta konkrētās atbildes izvēlēto reižu skaitu dalot ar kopējo iesniegto atbilžu skaitu un reizinot ar 100%.

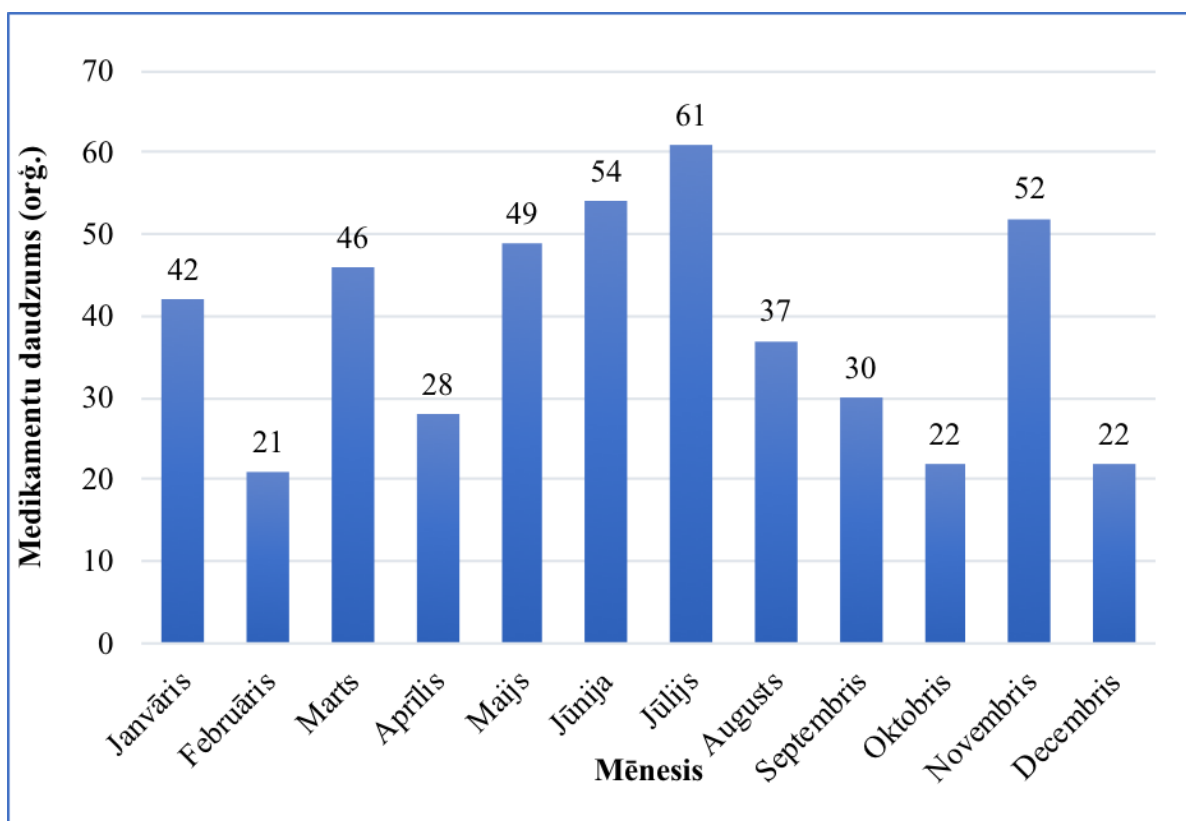
Datu apkopošanai, apstrādei un analīzei izmantota Microsoft Office Excel 2017. gada programma.

3. REZULTĀTI UN DISKUSIJA

3.1. Perorālo H₁-antihistamīna preparātu aprites analīze un salīdzinājums

Tukumā koncentrējas lielākais iedzīvotāju skaits no visiem Tukuma novada pagastiem. 2016. gadā Tukumā iedzīvotāju skaits bija 18 923, bet Tukuma novadā kopējais iedzīvotāju skaits 2016. gadā pēc statistikas datiem sasniedza 31 290. Tukumā “Mana aptieka” tīkla aptiekas ir vairākas, un viena no tām ir “Tirgus aptieka”, kas atrodas blakus Tukuma tirgum. Tukumā katru otrdienu, ceturtdienu un sestdienu tiek atvērts tirgus, un iedzīvotāji no citiem pagastiem dodas uz tirgu un uz aptieku pēc nepieciešamajiem medikamentiem (Tukuma novada pašvaldība, 2016).

Kopējais pa gadu pārdotais perorālo H₁-antihistamīna medikamentu skaits 2017. gadā bija 464 oriģināli.

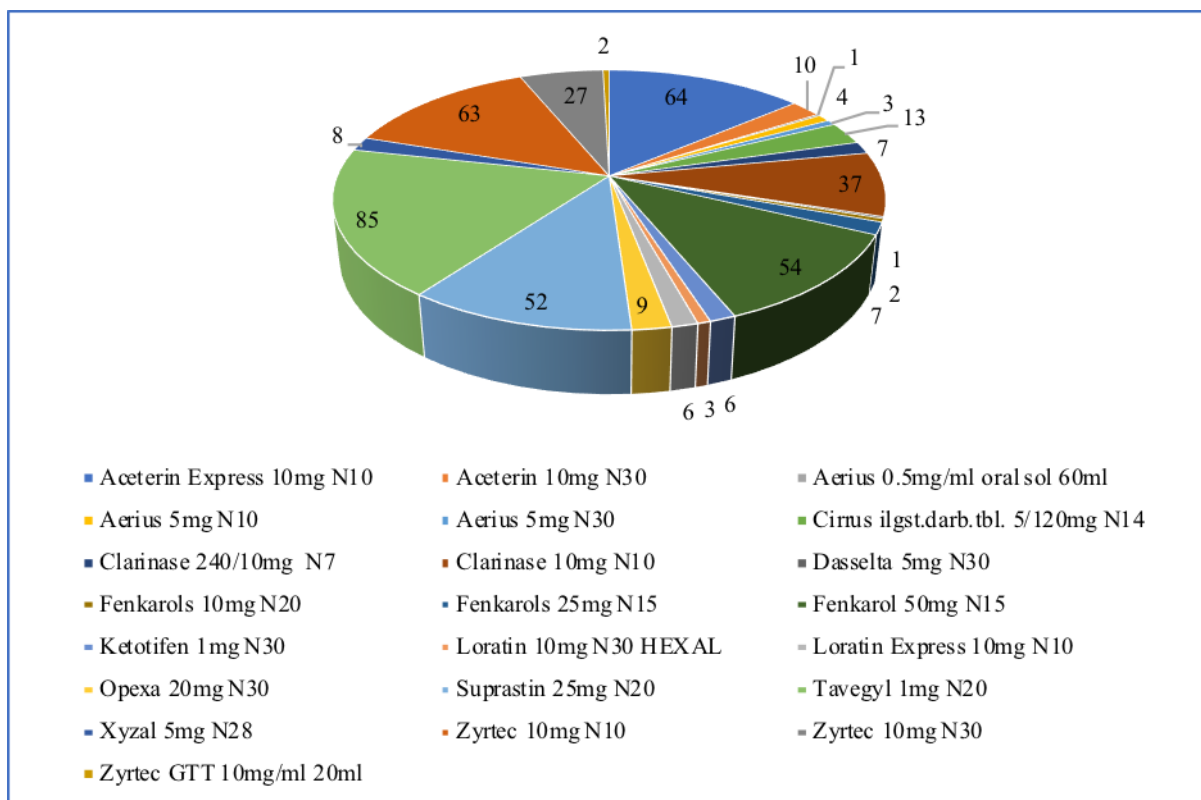


3.1. attēls. Perorālo H₁-antihistamīna medikamentu aprīte oriģinālos pa mēnešiem “Tirgus aptiekā Tukumā – Mana aptieka” 2017. gadā

Kopējais pa gadu pārdotais perorālo H₁-antihistamīna medikamentu skaits “Tirgus aptieka Tukumā – Mana aptieka” ir liels, salīdzinot ar citām mazpilsētu aptiekām. “Tirgus aptieka Tukumā – Mana aptieka” pārdoto medikamentu skaits salīdzinot ar *Gaspertes* pētījumā (2017) apskatīto aptieku Rīgā (1995 oriģināli) ir mazs.

Visvairāk perorālo H₁-antihistamīna medikamentu skaits “Tirgus aptieka Tukumā – Mana aptieka” tika pārdots jūlijā (61 oriģināls) un, salīdzinot ar gada pirmajiem mēnešiem, iegādātais medikamentu oriģinālu skaits ir audzis un pēc tam strauji samazinājies. To var saistīt ar koku un augu ziedēšanas sākumu jeb ziedputekšņu koncentrācijas palielināšanos gaisā, kas ir viens no populārākajiem alerģijas cēloņiem (Schmidt, 2016). Iespējams, ka pacienti zinādami par iespējamām alerģiskām reakcijām, jau laikus iegādājas medikamentus. Savukārt, maija mēnesī ir ievērojami palielinājies pārdoto H₁-antihistamīna medikamentu skaits, kas varētu liecināt, ka alerģijas ir pastiprinājušās un pacientiem ir papildus nepieciešams iegādāties medikamentus. Liels pārdoto medikamentu skaita kritums ir novērojams augustā, kad pakāpeniski samazinās ziedošo augu un kukaiņu daudzums (Schmidt, 2016). Savukārt novembrī var novērot lielu pārdoto medikamentu skaita pieaugumu, kas varētu būt saistīts ar apkures sezonas sākšanos, kura izraisa pastiprinātu putekļu veidošanos un alerģisko rinītu (Yu et al., 2014).

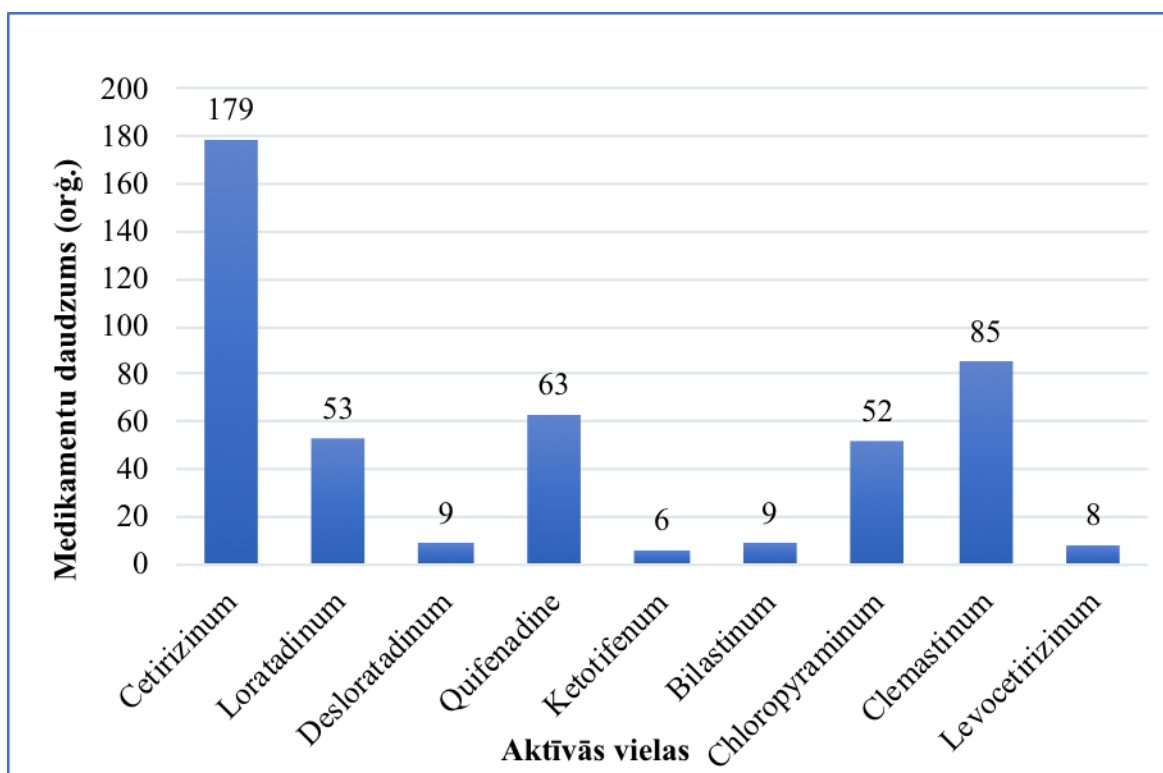
Visa gada garumā ir novērojams pārdoto perorālo H₁-antihistamīna medikamentu apjoms un tikai dažos mēnešos ir ievērojami kritušies pārdoto medikamentu skaits, secinot, ka “Tirgus aptieka Tukumā – Mana aptieka” perorālo H₁-antihistamīna medikamentu lietošanai nav novērojama sezonālitate. Vasaras mēnešos palielinātu perorālo H₁-antihistamīnu medikamentu iegādi var ietekmēt arī tirgus paplašināšanās, kas piesaista ļoti daudz citas pilsētas iedzīvotājus, palielinot aptiekā pārdoto medikamentu apjomu.



3.2. attēls. Pārdotais perorālo H₁-antihistamīna medikamentu oriģinālu skaits 2017. gadā “Tirgus aptieka Tukumā – Mana aptieka”

Pirktākais perorālais H₁-antihistamīna medikaments “Tirgus aptieka Tukumā – Mana aptieka” ir Tavegyl 1mg N20, tas pieder pie pirmās paaudzes antihistamīna medikamentu grupas un sastāda 18,09% no kopējā pārdotā medikamentu skaita 2017. gadā. Otrās pārdotākais antihistamīnu medikaments ir Aceterin Express 10 mg N10 (13,62%) un tikai par vienu pārdoto oriģinālu atpaliek Zyrtec 10mg N10 (13,40%), abi šie medikamenti ir otrās paaudzes H₁-antihistamīni. Tomēr pirmās paaudzes H₁-antihistamīnu - Suprastin 25 mg N20 (11,06%) un Fenkarol 50 mg N15 (11,49%) pārdotais medikamentu apjoms 2017. gadā daudz neatšķiras no populārākajiem.

Viens no svarīgākajiem faktoriem medikamentu izvēlē ir cena. No pirmās paaudzes H₁-antihistamīniem Suprastin 25 mg N20 (3,34 €) ir lētākais pieejamais medikaments, kas varētu palielināt pārdoto oriģinālu skaitu. Pirktākais medikaments Tavegyl 1 mg N20 maksā 5,53 €, bet to “Tirgus aptieka Tukumā – Mana aptieka” daļa pa plāksnītēm, kas arī var palielināt pārdoto oriģinālu skaitu. Aceterin Express 10 mg N10 maksā 5,33 € un Zyrtec 10 mg N10 maksā 5,56 €, abi medikamenti satur vienu aktīvo vielu un ir bezrecepšu, tādēļ šiem medikamentiem ir līdzvērtīgs iegādāto oriģinālu skaits 2017. gadā. Iespējams ka kāda medikamenta pārdoto oriģinālu skaits vēl ir atkarīgs no aptiekas akcijām.

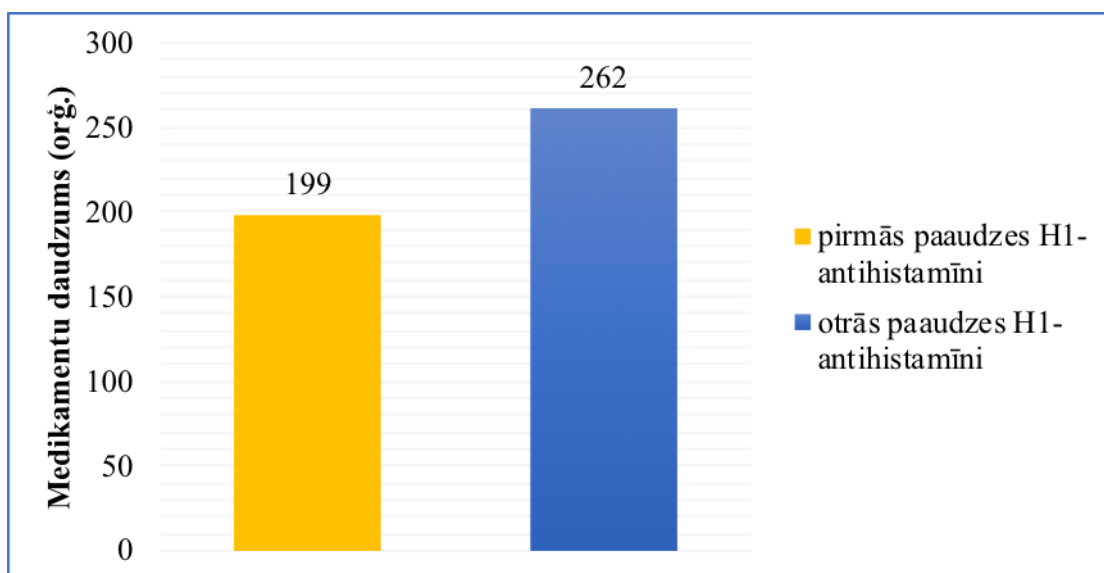


3.3. attēls. Perorālo H₁-antihistamīna medikamentu aprīte oriģinālos pēc medikamentu saturošām aktīvām vielām

2017. gadā “Tirgus aptieka Tukumā – Mana aptieka” pārdotākie medikamenti pēc aktīvās vielas ir *cetirizīnum*, 179 oriģināli. Aptiekā ir peejami vairāk kā 5 šādi medikamenti ar dažādiem tirdzniecības nosaukumiem, tablešu skaitu iepakojumā un cenu, kas satur *cetirizīnum*, ieskaitot Zyrtec 1mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai (bezrecepšu) un Zyrtec 10mg/ml pilieni (recepšu), kas ir paredzēti bērniem no 2 gadu vecuma.

Otrais pārdotākais ir *clemastīnum* jeb Tavegyl 1 mg N20, kurš Latvijas tirgū ir vienīgais perorālais medikaments ar tādu aktīvo vielu. *Loratadīnum* (Loratin 10 mg N10 un N30, Claritine 10 mg N10), *quifenadīnum* (Fenkarol 10 mg; 25 mg; 50 mg) un *choropyramīnum* (Suprastin 25 mg N20) pārdoto medikamentu skaits, pēc aktīvās vielas, viens no otra daudz neatšķiras. Līdzvērtīgu pārdoto medikamentu skaitu pēc aktīvām vielām ietekmē cena, pieejamās devas un vecums no kāda drīkst lietot.

Pārējo aktīvo vielu pārdoto medikamentu daudzumu ietekmē tas, ka tie ir recepšu medikamenti un tos var iegādāties tikai ar ārsta izrakstītu recepti.



3.4. attēls. Perorālo H₁-antihistamīna medikamentu aprite oriģinālos pēc medikamenta paaudzes 2017. gadā “Tirgus aptieka Tukumā – Mana aptieka”

“Tirgus aptieka Tukumā – Mana aptieka” otrās paaudzes perorālie H₁-antihistamīna medikamenti tika pārdoti vairāk par 70 oriģināliem nekā pirmās paaudzes H₁-antihistamīna medikamenti. Pārdoto medikamentu skaitu ietekmē lielais otrās paaudzes H₁-antihistamīna medikamentu klāsts, farmaceita un ārsta konsultācija, kuri iesaka izvēlēties jaunākās paaudzes medikamentus.

Tomēr jāvērs uzmanība, ka ir arī liels pirmās paaudzes H₁-antihistamīna medikamentu pārdotais apjoms, kā izskaidrojumu varētu minēt, ka medikamentus iegādājas gados vecāki cilvēki, kuri ir iepriekš lietojuši medikamentu un nevēlas to mainīt, vai tas, ka pirmās paaudzes H₁-antihistamīni ir lētāki nekā jaunākās paaudzes, kas viennozīmīgi ietekmē pacienta izvēli.

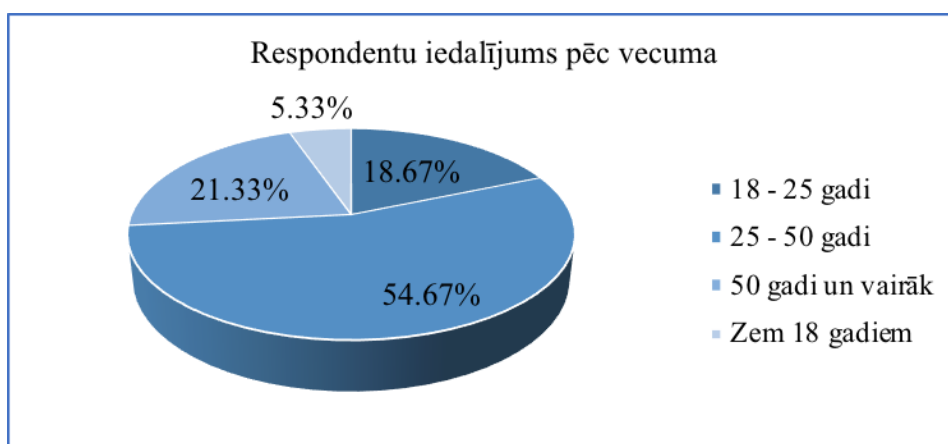
Šobrīd pēc visiem standartiem un jaunākajiem pētījumiem, kā pirmās izvēles pretalerģijas medikamenti ir jaunākās paaudzes antihistamīni. Vecākās paaudzes lieto tikai nopietnu saslimšanu gadījumos un, ja jaunākās paaudzes H₁-antihistamīni nav sasnieguši vēlamo efektivitāti (Kuna et al., 2016), kas ir saistīts ar pirmās paaudzes H₁-antihistamīnu blakusparādību risku (Church and Church, 2013).

3.2. Anketēšanas rezultāti

Tika veikta pacientu anketēšana (Nr.1.), lai varētu iegūtos datus aptiekā salīdzināt ar perorālo H₁-antihistamīna medikamentu lietošanas biežumu, zāļu lietošanas mērķa izprašanu, iedzīvotāju paradumus iegādāties un lietojot medikamentus, kā arī uzzināt pacienta izpratni par to, kas ir alerģija un ko vajadzētu lietot alerģijas gadījumā. Datu apstrādei tika izmantotas visas 75 respondentu aizpildītās aptaujas. Dažos jautājumos bija iespējams atbildēt uz vairākiem atbilžu variantiem.

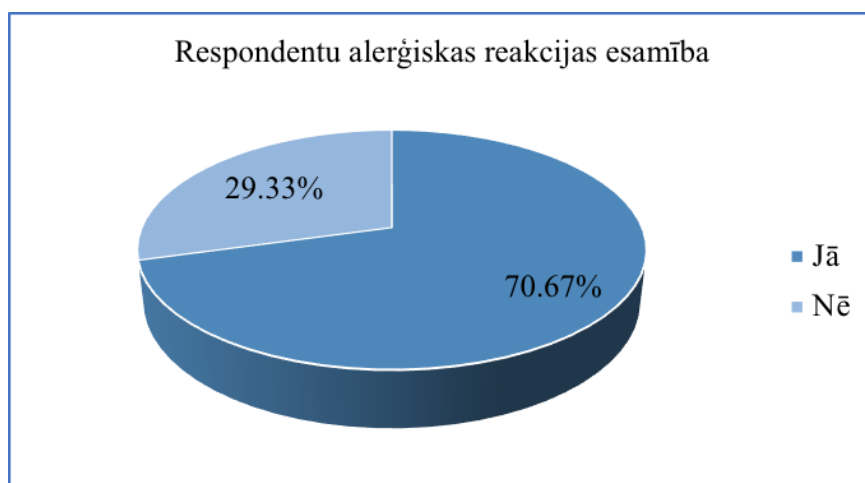
Tika veikta arī farmaceitu, farmaceitu asistentu un farmācijas studentu anketēšana (Nr.2.), lai varētu iegūt datus par to, cik labi viņi pārzin aptiekā pieejamo pretalerģiju zāļu klāstu un uzzinātu, vai farmaceitu iegūtās zināšanas par H₁-antihistamīniem ir atbilstošas viņu darba pienākumiem. Datu apstrādei darbam tika atlasītas 87 pilnībā aizpildītās anketas. Dažos jautājumos bija iespējams atbildēt uz vairākiem atbilžu variantiem.

3.2.1. Aptaujā Nr.1. iegūtie rezultāti



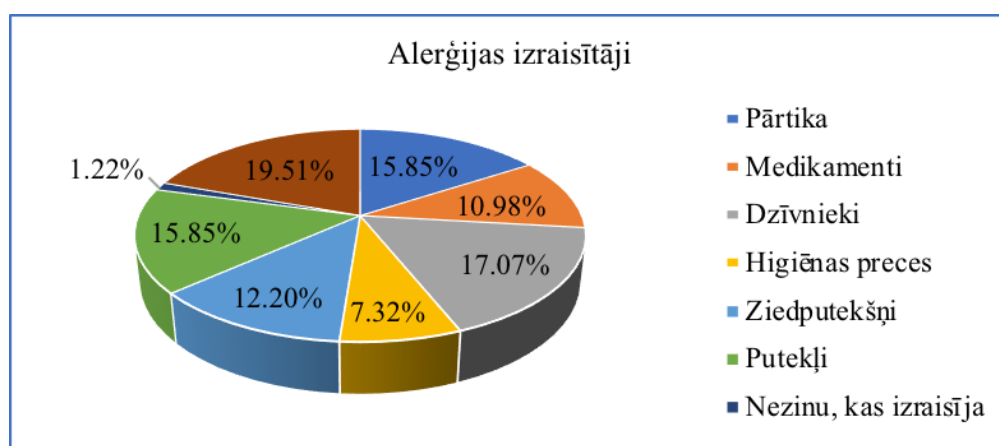
3.5. attēls. Iedzīvotāju sadalījums (procentos) pēc vecuma gados

Lielākā daļa pacientu (54,67%) ietilpst vecuma grupā no 25 līdz 50 gadiem. Vecuma grupa ir ļoti plaša, kas varēja ietekmēt respondentu daudzumu. No 75 respondentiem, 5,33% no respondentiem bija vecāki, kuri atbildes sniedza par bērniem, mutiski izsakot, ka bērnu vecums ir zem 18 gadiem. Nākamā lielākā vecuma grupa ir 50 gadi un vairāk (21,33%), šo rādītāju ietekmē tas, ka vecāki cilvēki biežāk dodas uz aptieku pēc medikamentiem, kā arī, pacienti var būt biežāk saskārušies ar alerģiskām reakcijām no medikamentiem (Żukiewicz-Sobczak et al., 2015).



3.6. attēls. Iedzīvotāju sadalījums (procentos), vai pacientam ir bijusi alerģija

Vairāk kā puse, 70,67% (n=53) respondentu atzina, ka viņiem ir bijusi alerģija, un ir izjutuši alerģisku reakciju. Aptauja tika veikta aptiekā uz vietas un konsultējoties arī ar pacientiem, mutiski tika jautājs: “vai vasarā nekad nav bijusi alerģiska reakcija no kukaiņiem, kuru kodumu dēļ pacients ir lietojis pretalerģijas zālēs?”, no respondentiem, kuri atbildēja – “nē”, vismaz 5% apgalvoja, ka ir lietojuši medikamentus, lai, piem., samazinātu niezi uz ādas pēc kukaiņu kodumiem un nebija informēti, ka tā ir alerģiskas reakcijas izpausme.

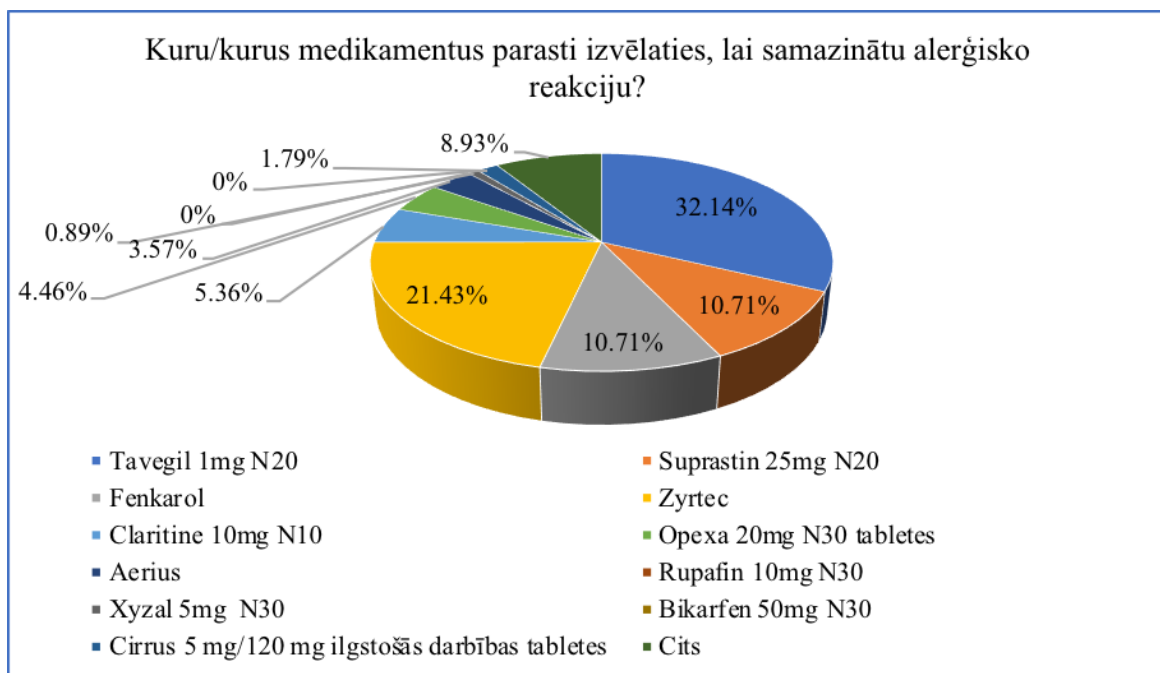


3.7. attēls. Respondentu atzīmētie alerģisko reakciju ierosinātāji

15,85% respondentu kā alerģijas ierosinātāju atzīmēja pārtiku un putekļus, kas ir vieni no visbiežāk minētiem alerģijas avotiem. Tieši putekļu ērcīšu veidotie alerģēni ir vieni no galvenajiem alerģiskā rinīta cēloņiem (Yu et al., 2014). Dzīvnieku izraisītas alerģijas skar 17,07% iedzīvotāju, 19,51% no respondentiem minēja, ka alerģijas ierosinātāji ir cits, piem., sadzīves ķīmija, E-vielas, alkohols, B₁ grupas vitamīns, nekultas labības rugāji, kosmētika, saule un citi. Vismazāk alerģiskas reakcijas iedzīvotājiem izraisa higiēnas preces un medikamenti. 1,22% no respondentiem atbildēja, ka alerģisku reakciju ir izjutuši, tomēr nav

zināms cēlonis. 29,33% no respondentiem uz šo jautājumu neatbildēja, bet aptauju turpināja un 10 no respondentiem turpinot aptauju atzīmēja, ka ir iegādājušies un lietojuši pretalerģijas medikamentus.

Lielākā daļa respondentu atzīmēja vairākus atbilžu variantus un atzina, ka ir alerģiski pret vairākiem alergēniem.



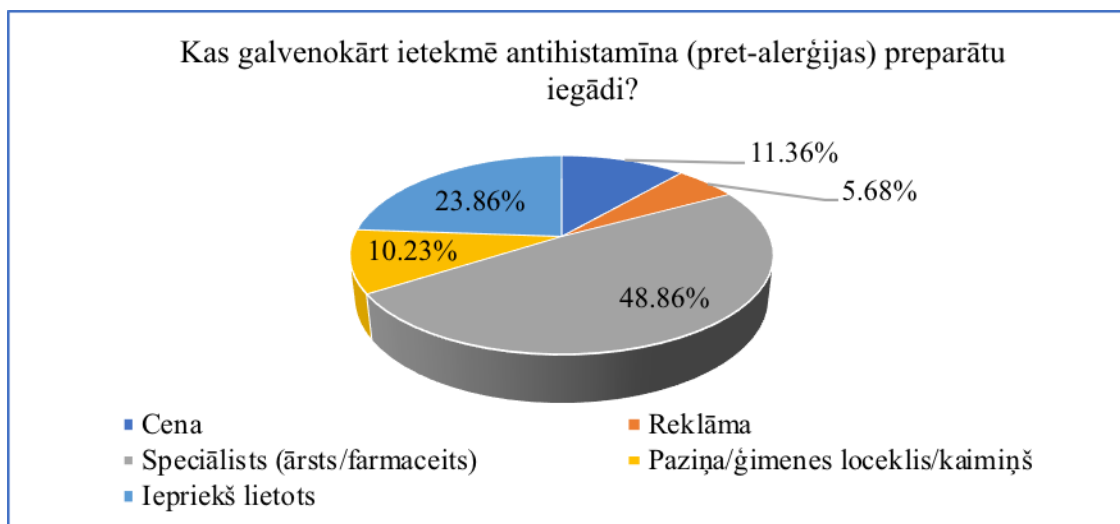
3.8. attēls. Respondentu biežāk lietotie perorālie H₁-antihistamīna medikamenti

No visiem respondentiem 32,14% aptaujā vienu vai vairākus atbilžu variantus atzīmēja Tavegil 1 mg N20, kā pirmās izvēles medikamentu pie alerģiskām reakcijām, kas sakrīt arī ar 2017. gadā “Tirgus aptiekā Tukumā – Mana aptieka” pārdotāko medikamentu apjomu. Kā otro biežāk iegādāto antihistamīna medikamentu, respondenti minēja jebkuru Zyrtec preparātu (21,43%). Respondenti kā trešo izvēles preparātu izvēlas Suprastin 25 mg N20 (10,71%) vai jebkuru no pieejamo Fenkarol (10,71%) devu medikamentiem. Aceterin express 10 mg N10, kas bija visbiežāk izvēlētais medikaments 2017. gadā “Tirgus aptieka Tukumā – Mana aptieka”, nebija dots kā atbilžu variants, bet pie atbilžu varianta - cits, tikai 1 respondents minēja Aceterin express 10 mg N10. Tomēr no piedāvātajiem atbilžu variantiem, 8,93% respondenti minēja arī citus preparātus, piem., Dasselta 5 mg N30, Avamys aerosols, pretalerģijas ziedes, Singulair 4 mg N28.

Rupafin 10 mg N30 un Bikarfen 50 mg N30 netika minēti nevienu reizi, to varēja ietekmēt tas, ka preparāti ir recepšu medikamenti vai, ka “Tirgus aptieka Tukumā – Mana aptieka” nevarēja šos medikamentus iegādāties.

Svarīgi būtu minēt, ka no 22 respondentiem kuri nebija izjutuši alerģiju, 10 no respondentiem turpināja aptauju un atbildēja, ka ir iegādājušies pretalerģijas medikamentus.

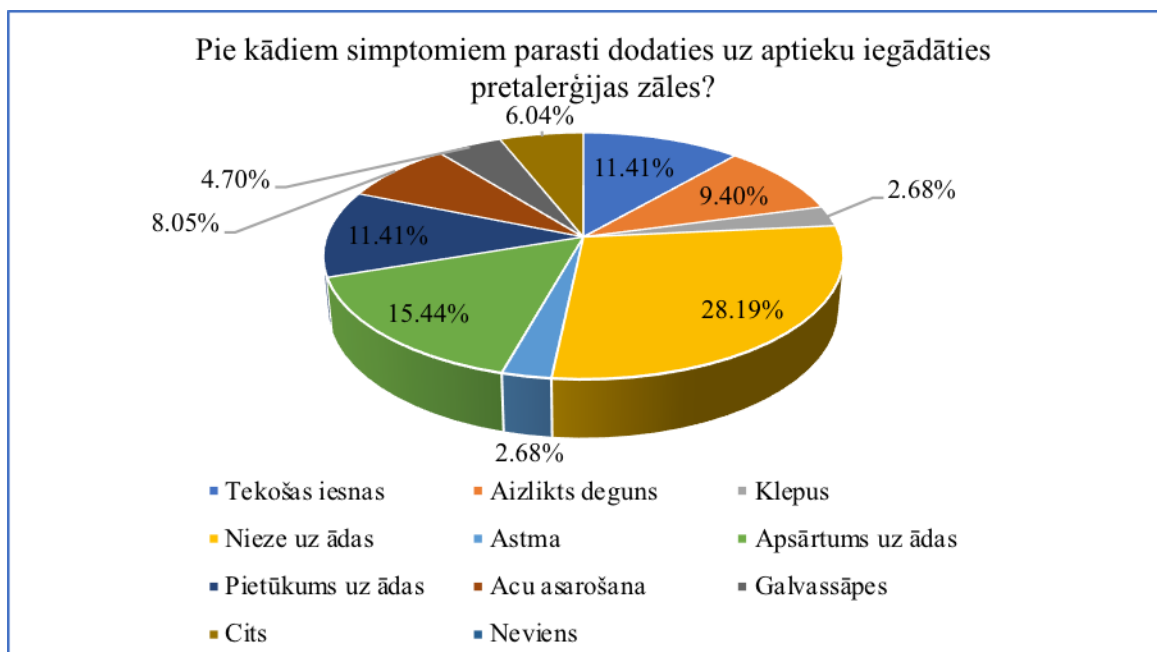
Gaspertes pētījumā (2017), 18% respondentu izvēlas Claritine 10 mg N10 un 15% Zyrtec 10 mg N10.



3.9. attēls. Respondentu H₁-antihistamīna medikamentu iegādes un izvēles veicinošie faktori

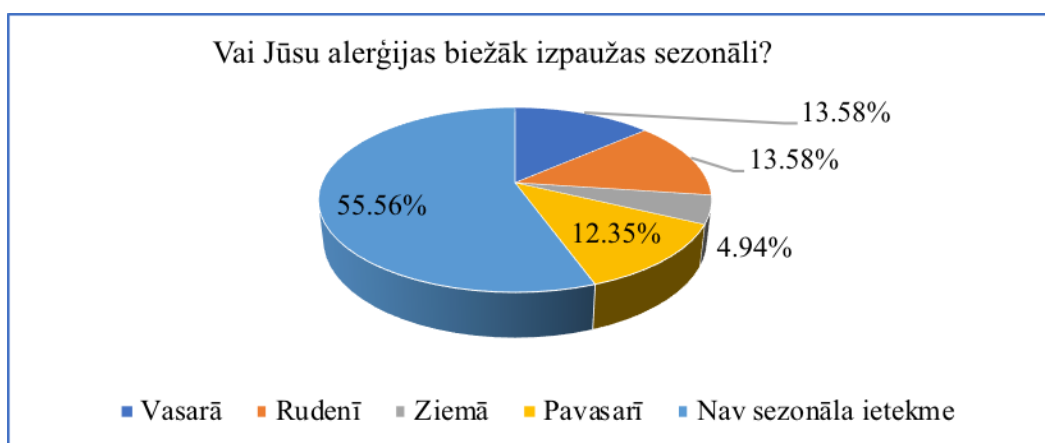
Lielākā daļa respondentu 48,86% par H₁-antihistamīna medikamentiem bija uzzinājuši no speciālista, kas ir ārsts vai farmaceits. Daļa jeb 23,86% respondentu atkārtoti dodoties uz aptieku izvēlas iepriekš lietotus un pārbaudītus medikamentus, kas viņuprāt ir pierādījuši efektivitāti. Tikai 5,68% respondentu uzticās reklāmām, tik zemu procentu var skaidrot ar to, ka H₁-antihistamīna medikamenti netiek bieži reklamēti. Cena joprojām ietekmē respondentu izvēli un ir noteicošais faktors iegādājoties H₁-antihistamīna medikamentus.

Arī *Gaspertes* pētījumā (2017), gandrīz puse no respondentiem atbildēja ka farmaceits palīdz izvēlēties H₁-antihistamīna medikamentus un citi faktori mazāk ietekmē izvēli.



3.10. attēls. Simptomi pie kādiem respondenti dodas uz aptieku iegādāties H₁-antihistamīna medikamentus

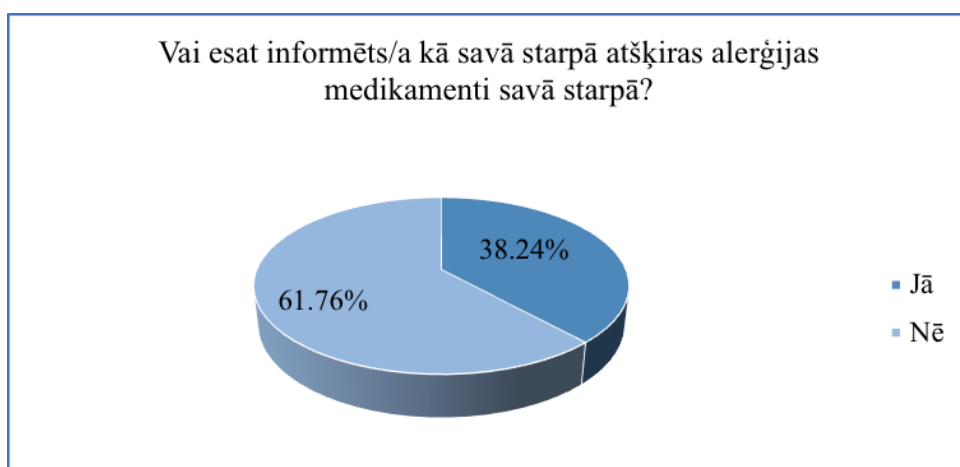
28,19% respondenti kā simptomus, pie kuriem dodas uz aptieku iegādāties H₁-antihistamīna medikamentus, minēja – niezi uz ādas, ādas pietūkumu (11,41%) un apsārtumu (15,44%). Astmu, kā alerģijas simptomu pie kura dodas uz aptieku, minēja 11,41% respondentu. Rinīta simptomi kā - tekošs, aizlikts deguns un acu asarošanu, minēja mazāks skaits respondentu, kas varētu liecināt par to, ka respondenti nav saskārušies tik bieži ar alerģisku rinītu vai neizprot alerģiska rinīta simptomus.



3.11. attēls. Respondentu alerģisku reakciju izpausmju sezonālitate

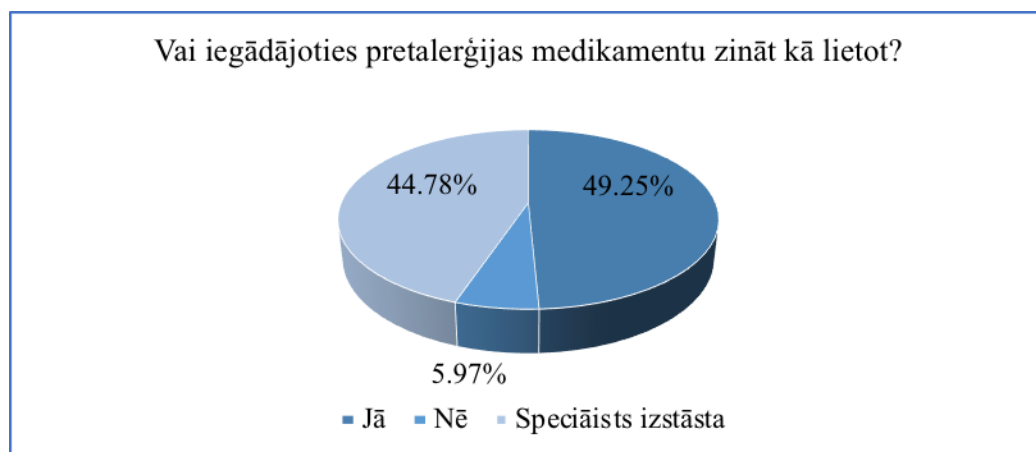
Vairāk kā puse respondentu 55,56% norādīja, ka alerģisku simptomu parādīšanās nav sezonāla ietekme, kas nozīmē ka alergēni var būt mājās, darbā un citur. Atlikušie respondenti minēja ka visbiežāk alerģija izpaužas vasarā (13,58%), pavasarī (12,35%) un rudenī (13,58%),

kas varētu būt saistīts ar ziedputekšņu veidošanos pavasarī, apkures sezonas sākšanos rudenī un kukaiņu kodumiem vasarā.



3.12. attēls. Respondetu zināšanas par to, kā atšķiras alerģijas medikamenti

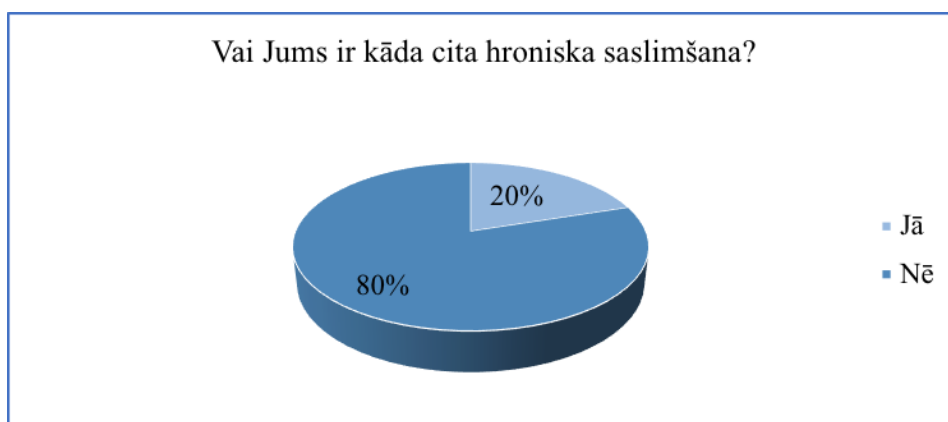
Uz jautājumu atbildēja 67 respondenti un 61,76% respondentu nav informēti kā savā starpā atšķiras H₁-antihistamīna preparāti, kas samazina respondentu izvēles ietekmi, jo nezina vai H₁-antihistamīna medikaments ir jaunākas vai vecākas paaudzes. Tomēr gandrīz puse no respondentiem 38,24%, zina, nojaušs vai ir informēti, kā savā starpā atšķirās pretalerģijas medikamenti. Tas varētu liecināt, ka ārsti un farmaceiti izstāsta pacientiem, pirms viņu izvēles iegādāties, kā savā starpā atšķirās H₁-antihistamīna medikamenti.



3.13. attēls. Respondentu zināšanas par pretalerģijas medikamentu lietošanu

49,25% no respondentiem jau iegādājoties perorālos H₁-antihistamīnus ir informēti par pareizu zāļu lietošanu. Ja arī respondents nav zinājis, tad speciālists – ārsts vai farmaceits, izstāsta kā jālieto konkrētais H₁-antihistamīna preparāts. Tomēr daļa pacientu (5,97%) iegādājoties medikamentus pret alerģiju nezina kā tos lietot, kas var liecināt par to, ka persona iegādājas kādam citam zāles un nevēlas zināt kā jālieto medikamenti. Pārdozējot pirmās

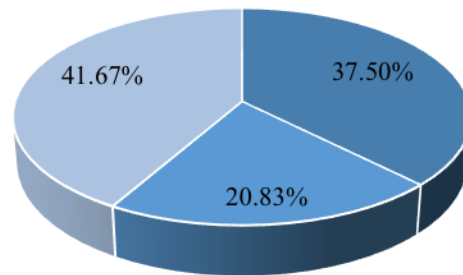
paaudzes H₁-antihistamīnus parādās simptomi kā miegainība, apjukums un koma. Lai gan otrās paaudzes H₁-antihistamīnus ir grūtāk pārdozēt, blakusparādības ir iespējamās (Simons and Simons, 2008).



3.14. attēls. Respondentu sadalījums (procentos) pēc tā, vai pacientam ir citas hroniskas saslimšanas

No visiem respondentiem, kas atbildēja uz šo jautājumu, tikai 14 respondenti jeb 20% atzīmēja ka pacientam ir cita hroniska saslimšana, kā piemēri tika minēti – cukura diabēts, astma, hipertensija, hipotensija, gastrīts, bronhīts un īstā policitēmija. Risks, ka pacienti lieto vienu vai vairākus medikamentus kopā ar kādu antihistamīna preparātu, pastāv, jo pirmās paaudzes antihistamīni tiek metabolizēti caur aknām, tādā veidā var pastiprināties vai samazināties vēlamie un nevēlamie blakusefekti (Żukiewicz-Sobczak et al., 2015).

Ja, atbildējāt uz iepriekšējo jautājumus – “Jā”. Vai runājot ar speciālistu, un konsultējaties par to, vai pretalerģijas medikamenti var izraisīt palielinātu blakusefektu risku, ja lietojat kopā ar citiem medikamentiem?

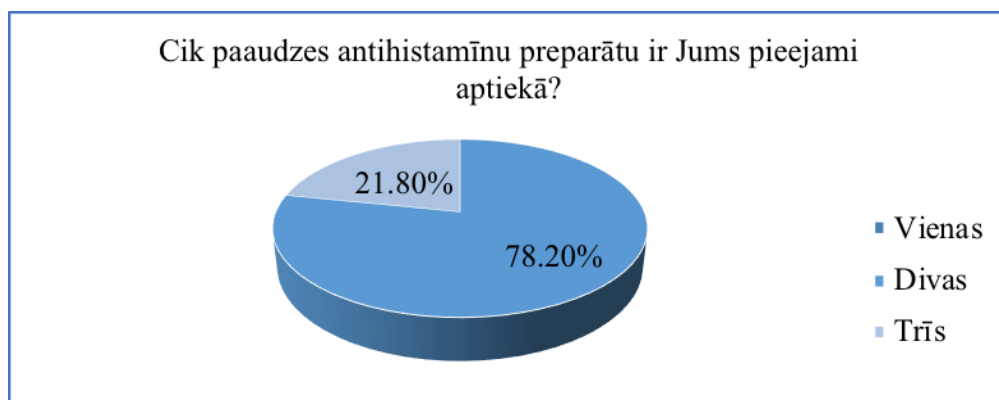


■ Jā ■ Nē ■ Pati/s izlasu zāļu lietošanas instrukciju/mijiedarbības ar citiem medikamentiem?

3.15. attēls. Respondentu sadalījums (procentos) pēc tā vai pacients konsultējas ar speciālistu, un ir informēts, ka lietojot H₁-antihistamīna preparātus kopā ar citiem medikamentiem var būt palielināts blakusparādību risks

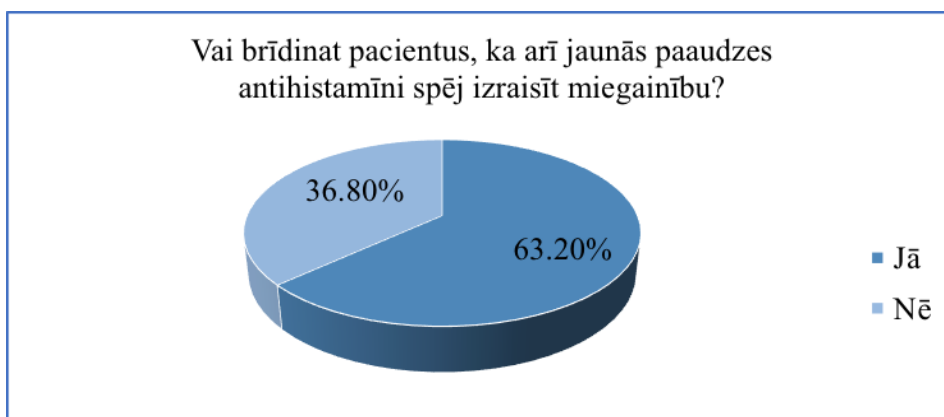
No 75 respondentiem, uz šo jautājumu atbildēja 24 respondenti, 41,67% no respondentiem izlasa paši lietošanas instrukciju, kas varētu liecināt par respondentu neuzticību speciālista kompetencei vai lietošanas instrukciju lasa tikai tad, ja izjūt kādu blakusparādību un vēlas uzzināt vai tā ir minēta lietošanas instrukcijā. Liela daļa respondentu (37,50%), pirms iegādājas kārtējo medikamentu, uzklausa un noskaidro no speciālista vai lietojot vairākus medikamentus vienlaicīgi netiks palielināts blakusparādību biežums. 20,83% no respondentiem, lietojot H₁-antihistamīna medikamentus kopā ar citiem preparātiem nezina iespējamo blakusparādību risku, kas varētu palielināt hospitalizēto cilvēku skaitu. Jāņem vērā, ka liela daļa mājās paši sevi diagnosticē un pieejamā informācija internetā palielina pacientu pašārstēšanos.

3.2.2. Aptaujā Nr.2. iegūtie rezultāti



3.16. attēls. Respondentu H₁-antihistamīnu paaudzes pieejamība aptiekā (procentuāli)

78,20% respondentu minēja ka aptiekā, kurā viņi strādā, ir pieejami pirmās un otrās paaudzes antihistamīni, kas arī ir vienīgi pieejamie antihistamīna medikamenti aptiekās. Tomēr 21,8% respondenti ziņoja, ka aptiekā ir pieejami ne tikai pirmās un otrās paaudzes antihistamīni, bet arī trešās paaudzes antihistamīni. Vairākās publikācijās, kā trešās paaudzes antihistamīni tiek minēti desloratadīns un levocetirizīns, tomēr farmakoloģiski tiek izdalītas tikai divas paaudzes un trešā nav pilnībā definēta (Camelo-Nunes, 2006; O'Mahony et al., 2011).



3.17. attēls. Respondentu konsultācijas laikā ar pacientu pieminētā informācija, ka arī jaunās paaudzes antihistamīni spēj izraisīt miegainību

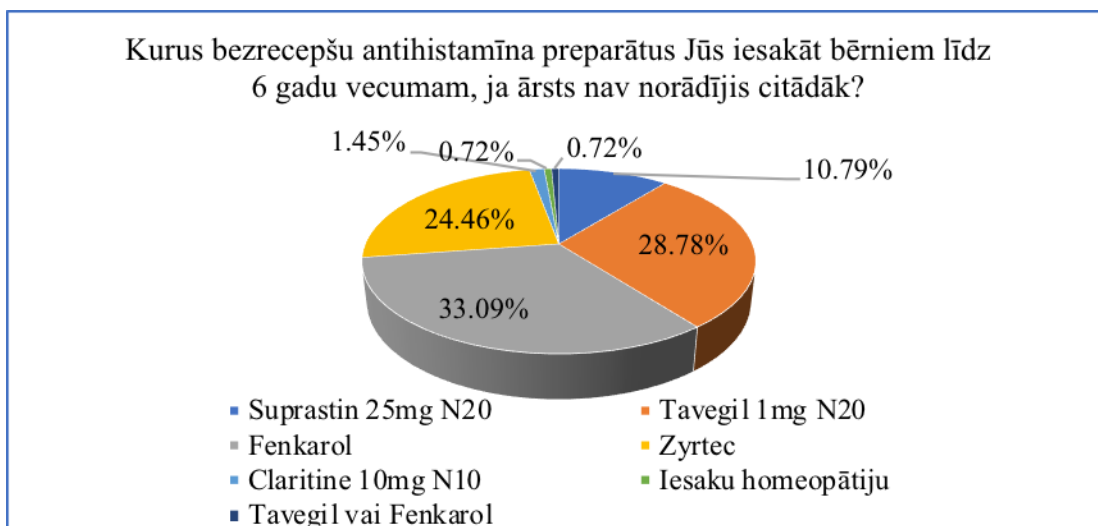
63,20% no veselības speciālistiem, izsniedzot H₁-antihistamīna medikamentus, konsultē pacientus par to ka jaunākās paaudzes H₁-antihistamīni retāk, bet tomēr spēj izraisīt miegainību. Tādēļ pirmo dienas devu ieteicams lietot uz nakti, lai katrs patients individuāli noteiktu otrās paaudzes H₁-antihistamīna izraisīto blakusefektu - miegainību. Tomēr liela daļa veselības speciālistu (36,80%) pacientiem nemin, ka jaunākās paaudzes H₁-antihistamīna

medikamenti indivīdiem izraisa miegainību, iespējams, palielinot pacientu neuzticību speciālista. *Gaspertes* pētījumā (2017) pacienti, kā biežāko blakusparādību minēja miegainību.



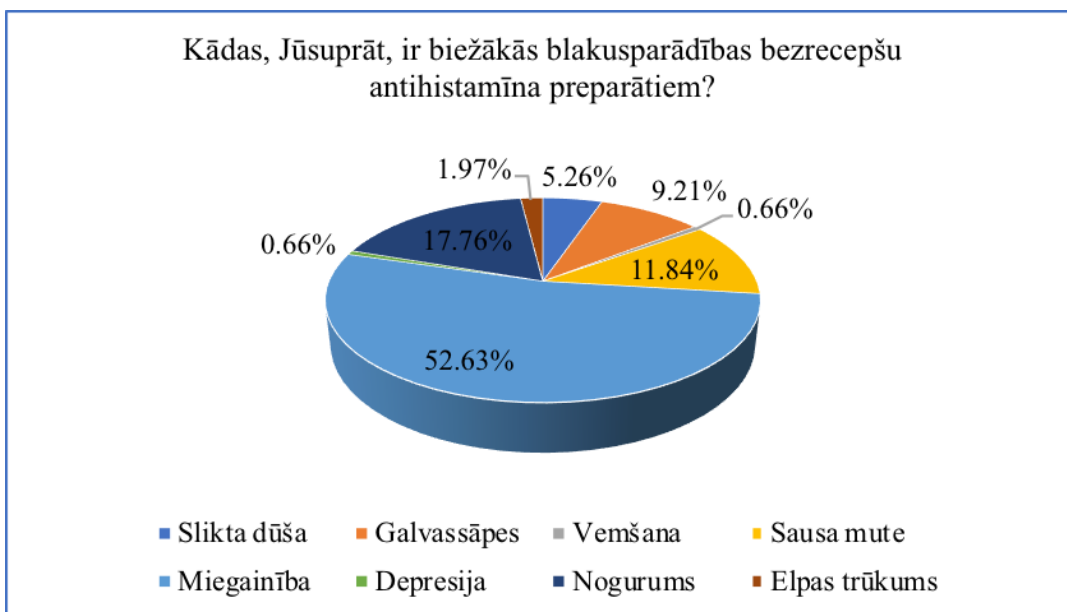
3.18. attēls. Respondentu izvēles principi, kā piedāvāt pretalerģijas preparātus

Puse (50,00%) no respondentiem prealerģijas perapātus piedāvā atkarībā no tā kādas pacientiem ir indikācijas. 16,67% speciālistu ļauj pacientiem pašiem izvēlēties H₁-antihistamīna medikamentus un daļa speciālistu izsniedz ārstu izrakstīto neuzdodot liekus jautājumus. Kā jau iepriekš minēts pacientu aptaujās cena un mēneša akcijas nosaka iegādāto preparātu izvēli.



3.19. attēls. Respondetu izvēle iesakot bezrecepšu H₁-antihistamīna preparātus bērniem līdz 6 gadu vecumam

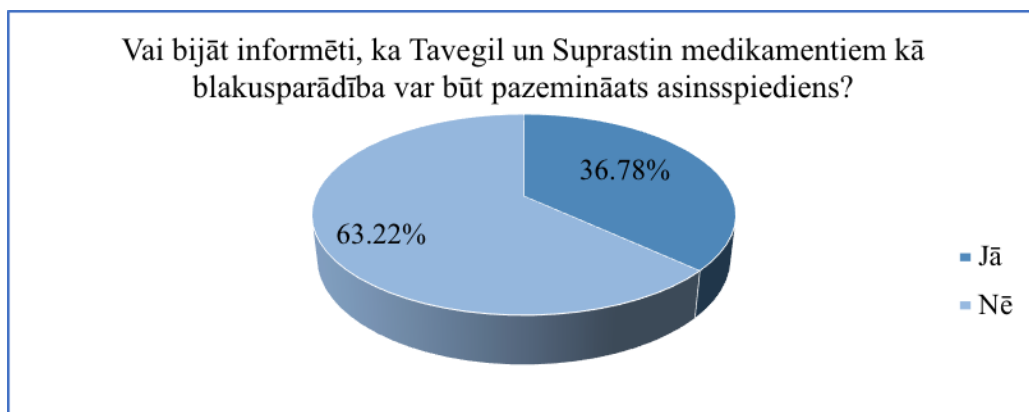
Uz jautājumu: “Kurus bezrecepšu antihistamīna preparātus Jūs iesakāt bērniem līdz 6 gadu vecumam, ja ārsts nav norādījis citādāk?”, 33,09% respondenti atbildēja, ka iesaka kādu no Fenkarol medikamentu pieejamām devām vai dod priekšroku kādam citam pirmās paaudzes antihistamīnam - Suprastin 25 mg N20 (neiesaka lietot bērniem līdz 6 gadu vecumam), vai Tavegil 1 mg N20 (no 3 gadu vecuma). Tikai 10,79% no veselības speciālistiem iesaka Zyrtec 1 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai (bezrecepšu), Zyrtec sīrups ir otrās paaudzes H₁-antihistamīns, kuru pēc ražotāju ieteiktām devām, var lietot no 2 gadu vecuma (Latvijas Zāļu reģistrs, Cetirizini dihydrochloridum, Chloropyramini hydrochloridum, Clemastinum).



3.20. attēls. Respondentu zināšanas par bezrecepšu H₁-antihistamīna preparātu biežākajām blakusparādībām

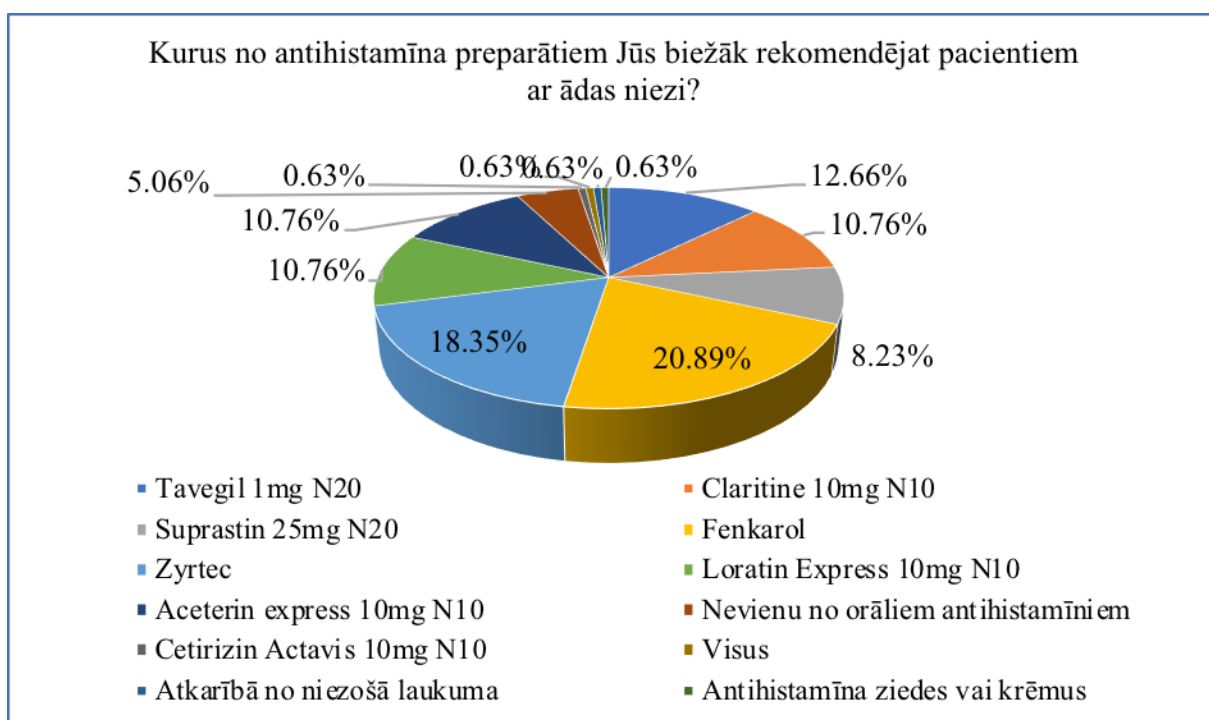
Uz jautājumu: “Kādas pēc Jūsu domām ir biežākās blakusparādības bezrecepšu antihistamīna preparātiem?”, 52,63% kā vienu no biežākām blakusparādībām minēja – miegainību. Šajā darbā 36,80% speciālistu atbildēja, ka nebrīdina pacientus par to ka arī jaunākās paaudzes antihistamīni var izraisīt miegainību.

Kā nākamo respondenti minēja nogurumu, sausu muti un galvassāpes. Šīs blakusparādības vairāk raksturīgas pirmās paaudzes H₁-antihistamīniem, tomēr var būt arī tādas kā, kognitīvās funkcijas traucējumi, uzbudinājums, halucinācijas, diskinēzija, apjukums, tahikardija, aritmija, urīna aizture, reiboņi, hipotensija un GI traucējumi, toties jaunākās paaudzes antihistamīniem šādas blaknes nav novērotas (Paško et al., 2017).



3.21. attēls. Respondentu zināšanas, par to ka Tavegil 1 mg N20 un Suprastin 25 mg N20 medikamentiem kā blakusparādība var būt pazemināts asinsspiediens

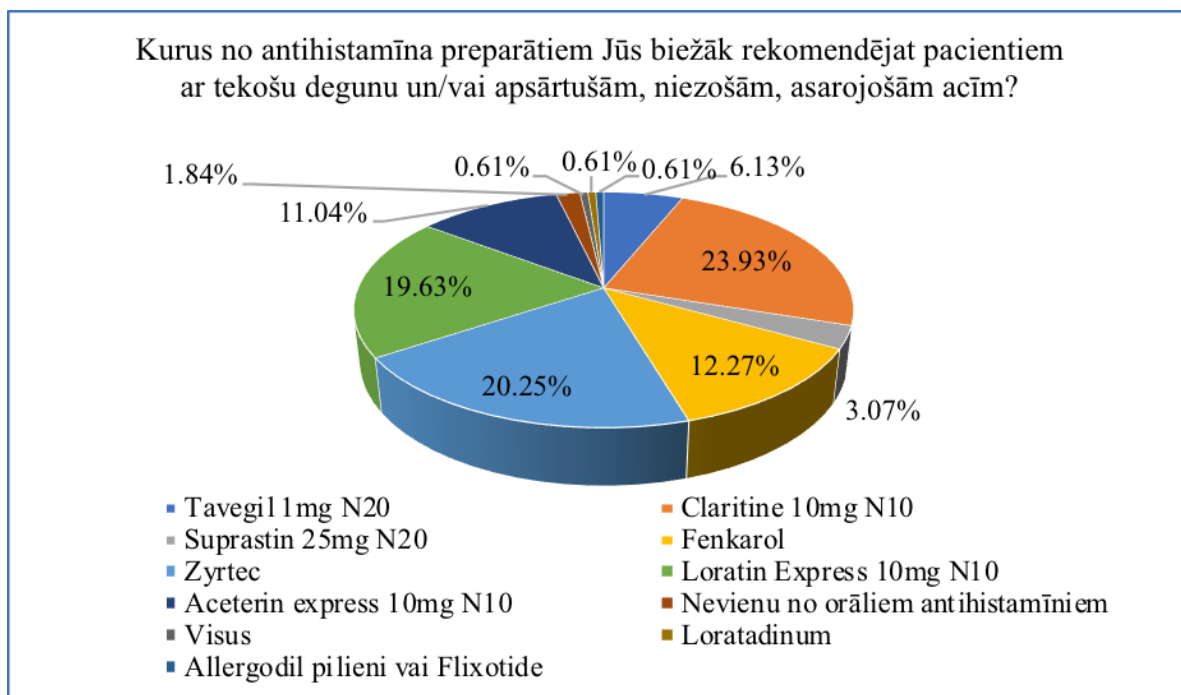
Uz jautājumu: “Vai bijāt informēti ka Tavegil un Suprastin medikamentiem kā blakusparādība var būt pazemināts asinsspiediens?” Vairāk kā puse (63,22%) atbildēja, ka nebija informāti ka pirmās paaudzes H₁-antihistamīni spēj izraisīt samazinātu asinsspiedienu vai citus nevēlamus blakusefektus, kuri saistīti ar sirds un asinsvadu sistēmu.



3.22. attēls. Respondentu H₁-antihistamīna preparātu rekomendācija pacientiem ar ādas niezi

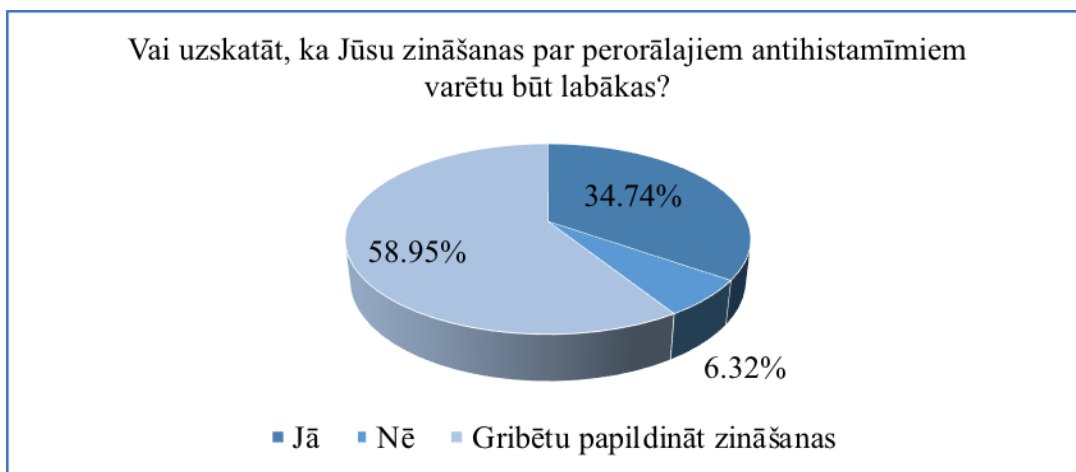
Uz jautājumu: “Kurus no antihistamīna preparātiem Jūs biežāk rekomendējat pacientiem ar ādas niezi?”, 20,89% no respondentiem, pie ādas niezes, iesaka jebkuru Fenkarol medikamentu, 18,35% jebkuru Zyrtec medikamentu.

Nav konkrēts medikaments, kurš speciālistu vidū dominētu, iespējams ka farmaceiti vairāk iesaka kādu no pretalerģijas ziedēm vai krēmiem.



3.23. attēls. Respondentu H₁-antihistamīna preparātu rekomendācija pacientiem ar tekošu degunu un/vai apsārtušām, niezošām, asarojošām acīm

Uz jautājumu: “Kurus no antihistamīna preparātiem Jūs biežāk rekomendējat pacientiem ar tekošu degunu un/vai apsārtušām, niezošām, asarojošām acīm?” Claritine 10 mg N10 iesaka 23,93% respondentu, kā nākamo iesaka kādu no Zyrtec medikamentiem (20,25%). Pie tekoša deguna un/vai apsārtušām, niezošām, asarojošām acīm speciālisti vairāk iesaka jaunākās paaudzes H₁-antihistamīnus.



3.24. attēls Respondentu uzskati par to vai viņu zināšanas varētu būt labākas par antihistamīna preparātiem

Vairāk kā puse (58,95%) no respondentiem gribētu papildināt savas zināšanas par H₁-antihistamīna preparātiem. Tas liecina ka farmaceiti, farmācijas asistenti un farmācijas studenti nejutās droši konsultējot pacientus ar iegūtajām zināšanām, iespējams, ka augstskolā un papildus izglītojošās lekcijās netiek atkārtots pietiekami bieži par alerģiju un H₁-antihistamīnu preparātiem, lai respondeti uzskatītu savas zināšanas atbilstoši viņu profesijai. Tikai 6,32% no visiem respondentiem uzskata, ka ir pilnīgi pārliecināti par savām zināšanām.

4. SECINĀJUMI

1. “Tirgus aptieka Tukumā – Mana aptieka” pirkākais H₁-antihistamīna medikaments ir Tavegyl 1 mg N20, un sastāda 18,09% no kopējā pārdoto perorālo H₁- antihistamīna medikamentu skaita. Otrais pārdotākais medikaments ir Aceterin Express 10 mg N10, kas ir 13,62%, no pārdotajiem perorāliem H₁-antihistamīnu medikamentiem. Trešais pārdotākais perorālais H₁-antihistamīna medikaments ir Zyrtec 10 mg N10, veidojot 13,40% no pārdotā apjoma.
2. Apkopojot aprites datus apskatītajā aptiekā noskaidrots, ka klienti visvairāk izvēlas jebkuru ražotāja piedāvātu medikamentu ar aktīvo vielu *cetirizinum*. Tas liecina, ka tiek piekoptas jaunākās vadlīnijas un ka farmaceiti mudina, un pacienti izvēlas jaunākās paaudzes H₁-antihistamīna medikamentus, lai samazinātu alerģijas reakcijas.
3. “Tirgus aptieka Tukumā – Mana aptieka” H₁-antihistamīna medikamentu iegādē nav novērojama sezonālitate, ko arī atzina 55,56% respondentu kuriem alerģiskās reakcijas neizpaužas sezonāli.
4. 70,67% ir alerģiski vai ir saskārušies ar alerģiska veida reakcijām. Nozīmīgākie alerģēni ir dzīvnieki, putekļi un pārtika. Respondenti, lai ārstētu alerģēnu izraisītus simptomus, priekšroku dod pirmās paaudzes H₁-antihistamīniem – Tavegyl 1mg N20, Suprastin 25 mg vai jebkuru Zyrtec medikamentu un 66,76% no respondentiem nav informēti kā antihistamīna medikamenti savā starpā atšķirās.
5. 34,74% no farmaceitiem, farmaceita asistentiem un farmācijas studentiem uzskata ka viņu zināšanas par H₁-antihistamīniem varētu būt labākas, un vairāk kā puse (58,95%) speciālistu vēlas zināšanas papildināt, lai efektīvāk varētu konsultēt un sniegt precīzu informāciju par zāļu lietošanu un to blakusparādībām.

PATEICĪBA

Izsaku pateicību “Centra aptieka Tukumā – Mana aptieka” un “Tirgus aptieka Tukumā – Mana aptieka” vadībai un darbiniekiem par iespēju iegūt datus, un zināšanas darba izstrādei. Vislielāko pateicību vēlos izteikt Latvijas Universitātes, Dr. pharm. Zanei Dzirkalei par padomu maģistra tēmas izveidošanā un palīdzību darba izstrādes procesā.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

1. **Actor, J.K.** Chapter 8 – The Immune Hypersensitivities. *Introductory Immunology*, 2014, June, Pages 97–105.
2. **Ainurofiq, A., Mauludin, R., Mudhakar, D., et al.** Synthesis, characterization, and stability study of desloratadine multicomponent crystal formation. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 2018, April; 13(2): 93–102.
3. **Amarasekera, M.** Immunoglobulin E in health and disease. *Asia Pacific Allergy*, 2011, April; 1(1): 12–15.
4. **Baldo, B.A., Pham, N.H.** Classification and Descriptions of Allergic Reactions to Drugs. In: *Drug Allergy*. Springer, 2013, New York, NY.
5. **Biksone, G. & Behmanis, A.** Solis pa solim paccinetu konsultēšanā. SIA Aptieku Apvienība, Rīga, 2016, 162-163 lpp.
6. **Camelo-Nunes, I.C.** New antihistamines: a critical view. *Jornal de Pediatria (Rio J)*, 2006, November, 82(5 Suppl): S173-80.
7. **Carson, S., Lee, N., Thakurta, S.** Drug Class Review: Newer Antihistamines: Final Report Update 2 [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University, 2010, May.
8. **Chen, C.** Physicochemical, pharmacological and pharmacokinetic properties of the zwitterionic antihistamines cetirizine and levocetirizine. *Current Medicinal Chemistry*, 2008; 15(21):2173-91.
9. **Church, M.K.** Safety and efficacy of bilastine: A new H (1)-antihistamine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2011; 10:779-93.
10. **Church, M.K. and Church, D.S.** Pharmacology of Antihistamines. *Indian Journal of Dermatology*, 2013, May-June, 58(3): 219–224.
11. **Church, M.K., Maurer, M., Simons, F.E., Bindslev-Jensen, C., van Cauwenberge, P., Bousquet, J., et al.** Risk of first-generation H (1)-antihistamines: A GA (2) LEN position paper. *Allergy*, 2010, 65:459–66.
12. **Curran, M.P., Scott, L.J., Perry, C.M.** Cetirizine: a review of its use in allergic disorders. *Drugs*, 2004; 64(5):523-61.
13. **Czarnobilska, E., Obtulowicz, K., Wsolek, K.** [Type IV of hypersensitivity and its subtypes]. *Przegląd Lekarski*, 2007; 64(7-8):506-8.

14. **De Martinis, M., Sirufo, M.M., Ginaldi, L.** Allergy and Aging: An Old/New Emerging Health Issue. *Aging and Disease*, 2017, April, 1;8(2):162-175.
15. **De Vos, C., Mitchev, K., Pinelli, ME., et al.** Non-interventional study comparing treatment satisfaction in patients treated with antihistamines. *Clinical Drug Investigation*, 2008, 28:221–30.
16. **del Cuvillo, A., Mullol, J., Bartra, J., et al.** Comparative pharmacology of the H1 antihistamines. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 2006; 16 Suppl 1:3-12.
17. **Del Cuvillo, A., Sastre, J., Montoro, J., et al.** Use of antihistamines in pediatrics. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 2007;17 Suppl 2:28-40.
18. **Demoly, P., Chiriac, AM., Berge, B., Rostin, M.** Reasons for prescribing second generation antihistamines to treat allergic rhinitis in real-life conditions and patient response. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, 2014, June 6;10(1):29.
19. **Devillier, P., Roche, N., Faisy, C.** Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of desloratadine, fexofenadine and levocetirizine: a comparative review. *Clinical Pharmacokinetics*, 2008; 47(4):217-30.
20. **DuBuske, L.** Desloratadine for chronic idiopathic urticaria: a review of clinical efficacy. *American Journal of Clinical Dermatology*, 2007; 8(5):271-83.
21. **Eggleton, P.** Hypersensitivity: Immune Complex Mediated (Type III). *Wiley online Library*, 15 May, 2013.
22. **Galli, S.J., Tsai, M., Piliponsky, A.M.** The development of allergic inflammation. *Nature*, 2008, July, 24;454(7203):445-54.
23. **Geha, R.S. and Meltzer, E.O.** Desloratadine: A new, nonsedating, oral antihistamine. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2001, April; 107(4):751-62.
24. **Gesperte, L.** H₁ antihistamīna preparātu aprites salīdzinājums un ietekme uz alergisko reakciju izpausmju izmaiņām preparātu lietotāju vidū. LU Medicīnas fakultate. Rīga: Latvijas Universitāte, 2017. 25 -24lpp.
25. **Golightly, LK., and Greos, LS.** Second-generation antihistamines: actions and efficacy in the management of allergic disorders. *Drugs*, 2005, 65(3):341–384.
26. **Gould, H.J. and Sutton, B.J.** IgE in allergy and asthma today. *Nature Reviews Immunology*, 2008, March; 8(3):205-17.

27. **Gupta, S., Khalilieh, S., Kantesaria, B., et al.** Pharmacokinetics of desloratadine in children between 2 and 11 years of age. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2007, May; 63(5): 534–540.
28. **Hanley, M.J., Cancalon, P., Widmer, W.W., Greenblatt, D.J.** The effect of grapefruit juice on drug disposition. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, 2011; 7:267-86.
29. **Hausmann, O., Schnyder, B., Pichler, W.J.** Drug hypersensitivity reactions involving skin. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 2010; (196):29-55.
30. **Henz, B.M.** The pharmacologic profile of desloratadine: a review. *Allergy*, 2001; 56 Suppl 65:7-13.
31. **Hua, Xie., and Shao-Heng, He.** Roles of histamine and its receptors in allergic and inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology*, 2005, May 21, 11(19): 2851–2857.
32. **Hulhoven, R., Rosillon, D., Letiexhe, M., et al.** Levocetirizine does not prolong the QT/QTc interval in healthy subjects: results from a thorough QT study. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2007 November; 63(11):1011-7.
33. **Janeway, C.A., Jr, Travers, P., Walport, M., et al.** Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th edition. New York: Garland Science, 2001.
34. **Jutel, M., Blaser, K., Akdis, CA.** The role of histamine in regulation of immune responses. *Chemical Immunology and Allergy*, 2006, 91:174-87.
35. **Kawakami, T. and Galli, S.J.** Regulation of mast-cell and basophil function and survival by IgE. *Nature Reviews of Immunology*, 2002, October; 2(10):773-86.
36. **Kuna, P., Jurkiewicz, D., Czarnecka-Operacz., M.M., et al.** The role and choice criteria of antihistamines in allergy management – expert opinion. *Postepy Dermatologii Alergol*, 2016, December; 33(6): 397–410.
37. Latvijas Zāļu reģistrs, [tiešsaiste] – [atsauce 28.04.2018.]. Pieejams internetā - <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/>
38. Latvijas Zāļu reģistrs, Cetirizini dihydrochloridum, Zyrtec zāļu apraksts [tiešsaiste] – [atsauce 13.04.2018.]. Pieejams internetā - <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=zyrtec&ON=&SN=&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&DIA=&DEC=on&RA=&PIM=on&LB=&MFR=&MDO=&IK=>
39. Latvijas Zāļu reģistrs, Chloropyramini hydrochloridum, Suprastin zāļu apraksts [tiešsaiste] – [atsauce 11.04.2018.]. Pieejams internetā - <http://www.zva.gov.lv/zalu->

- [registrs/?iss=1&lang=lv&q=Suprastin&ON=tavegyl&SN=&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&DIA=&DEC=on&RA=&PIM=on&LB=&MFR=&MDO=&IK=](http://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=Suprastin&ON=tavegyl&SN=&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&DIA=&DEC=on&RA=&PIM=on&LB=&MFR=&MDO=&IK=)
40. Latvijas Zāļu reģistrs, Clemastinum, Tavegyl zāļu apraksts [tiešsaiste] – [atsauce 11.04.2018.]. Pieejams internetā - <http://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=Tavegyl&ON=Tavegyl&SN=&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&DIA=&DEC=on&RA=&PIM=on&LB=&MFR=&MDO=&IK=>
41. Latvijas Zāļu reģistrs, Levocetirizini dihydrochloridum, Xyzal zāļu apraksts [tiešsaiste] – [atsauce 13.04.2018.]. Pieejams internetā - <https://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=Levocetirizini+dihydrochloridum&ON=&SN=Levocetirizini+dihydrochloridum&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&DIA=&DEC=on&RA=&PIM=on&LB=&MFR=&MDO=&IK=>
42. Latvijas Zāļu reģistrs, Quifenadini hydrochloridum, Fenkarol zāļu apraksts [tiešsaiste] – [atsauce 11.04.2018.]. Pieejams internetā - <http://www.zva.gov.lv/zalu-registrs/?iss=1&lang=lv&q=Fenkarol&ON=Fenkarol&SN=&NAC=on&RN=&ESC=on&AK=&SAT=on&DIA=&DEC=on&RA=&PIM=on&LB=&MFR=&MDO=&IK=>
43. **Melvin, T.A. and Ramanathan, M.Jr.** Role of innate immunity in the pathogenesis of allergic rhinitis. *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, 2012 June; 20(3):194-8.
44. **Min, Y.G.** The pathophysiology, diagnosis and treatment of allergic rhinitis. *Allergy, Asthma and Immunology Research*, 2010, April; 2(2):65-76.
45. **no, H., Hara, K., Honma, G., et al.** Comparison of levocetirizine pharmacokinetics after single doses of levocetirizine oral solution and cetirizine dry syrup in healthy Japanese male subjects. *Journal of Drug Assessment*, 2014, Juny, 3;3(1):38-42.
46. **O'Mahony, L., Akdis, MA., Akdis, CA.** Regulation of the immune response and inflammation by histamine and histamine receptors. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2011, December, 128(6):1153-62.
47. **Paško, P., Rodacki, T., Domagała-Rodacka, R., et al.** Second generation H1 - antihistamines interaction with food and alcohol-A systematic review. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2017, September; 93:27-39.
48. **Recto, M.T., Gabriel, M.T., Kulthanan K., et al.** Selecting optimal second-generation antihistamines for allergic rhinitis and urticaria in Asia. *Clinical and Molecular Allergy*, 2017, November 1;15:19.

49. Salem, I.I., Najib, N., Midkaidek, N.M. A retrospective, open-label analysis of the population pharmacokinetics of a single 10-mg dose of loratadine in healthy white Jordanian male volunteers. *Clinical Therapeutics*, 2010, February; 32(2):391-5.
50. Schleimer, R.P., Kato, A., Kern, R., et al. Epithelium: at the interface of innate and adaptive immune responses. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2007; 120:1279–1284.
51. Schmidt, C.W. Pollen Overload: Seasonal Allergies in a Changing Climate. *Environmental Health Perspectives*, 2016, April; 124(4): A70-5.
52. Sheldon, J., Wheeler, R.D., Riches P.G. Clinical Biochemistry: Metabolic and Clinical Aspects (Third Edition), CHAPTER 30 – Immunology for clinical biochemists, 2014, pages 560-603.
53. Simons, F.E. and Simons, K.J. Levocetirizine: pharmacokinetics and pharmacodynamics in children age 6 to 11 years. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2005, August; 116(2): 355-61.
54. Simons, FE. Advances in H1-antihistamines. *The New England Journal of Medicine*, 2004, November, 18;351(21):2203-17.
55. Simons, FE. and Simons, KJ. H1 antihistamines: current status and future directions. *The World Allergy Organization Journal*, 2008, September, 1(9):145-55.
56. So, M., Bozzo, P., Inoue, M., et al. Safety of antihistamines during pregnancy and lactation. *Canadian Family Physician*, 2010 May; 56(5):427-9.
57. Taher, Y.A., Henricks, P.A., van Oosterhout, A.J. Allergen-specific subcutaneous immunotherapy in allergic asthma: immunologic mechanisms and improvement. *Libyan Journal of Medicine*, 2010, June, 21;5.
58. Tanno L.K., Calderon M.A., Smith, H.E. Dissemination of definitions and concepts of allergic and hypersensitivity conditions. *The World Allergy Organization Journal*, 2016, August, 9: 24.
59. Tirado-Rodriguez, B. and Huerta-Yopez, S. Allergies: diseases closely related to cancer. Alergias: enfermedades estrechamente relacionadas con el cáncer. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, Volume 73, Issue 6, November–December, 2016, Pages 432-445.
60. Togawa, M., Yamaya, H., Rodríguez, M., et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modelling of Bilastine, a Second-Generation Antihistamine, in Healthy Japanese Subjects. *Clinical Drug Investigation*, 2016, December; 36(12):1011-1021.

61. Tukuma novada pašvaldība. Statistikas dati par Tukuma novada iedzīvotājiem (Avots: Pilsonības un migrācijas lietu pārvaldes dati uz 01.01.2016.) [tiešsaite] – [atsauce 01.04.2018.] Pieejams internet - <http://www.tukums.lv/lv/tukuma-novada-pasvaldiba-1/publikcijas-un-statistika/statistikas-dati>
62. Tyl, B., Kabbaj, M., Azzam, S., et al. Lack of significant effect of bilastine administered at therapeutic and suprathreshold doses and concomitantly with ketoconazole on ventricular repolarization: Results of a thorough QT study (TQTS) with QT-concentration analysis. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 2012; 52:893-903.
63. Uzzaman, A. and Cho, S.H. Chapter 28: Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy and Asthma Proceeding*, 2012, May-June; 33 Suppl 1:96-99.
64. Valenta, R., Hochwallner, H., Linhart, B., et al. Food Allergies: The Basics. *Gastroenterology*, 2015, May; 148(6): 1120–1131.e4.
65. Verster, J.C., Volkerts, E.R., van Oosterwijk, A.W., et al. Acute and subchronic effects of levocetirizine and diphenhydramine on memory functioning, psychomotor performance, and mood. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2003; 111:623-7.
66. Wang, X.Y., Lim-Jurado, M., Prepageran, N., et al., Treatment of allergic rhinitis and urticaria: a review of the newest antihistamine drug bilastine. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2016, April, 13;12:585-97.
67. World Allergy Week 2015, Allergy: an increasing burden for all Europeans, ZURICH, April 16, 2015 /PRNewswire/ [tiešsaite] – [atsauce 17.04.2018.]. Pieejams internetā - <http://www.prnewswire.co.uk/news-releases/world-allergy-week-2015-500144861.html>
68. Yu, S.J., Liao, E.C., Tsai, J.J. House dust mite allergy: environment evaluation and disease prevention. *Asia Pacific Allergy*, 2014, October; 4(4): 241-52.
69. Zuberbier, T., Asero, R., Bindslev-Jensen, C., et al. EAACI/GA (2) LEN/EDF/WAO guideline: Management of urticaria. *Allergy*, 2009, 64:1427–43.
70. Żukiewicz-Sobczak, W.A., Wróblewska, P., Adamczuk, P., et al. Drugs as important factors causing allergies. *Postępy Dermatologii Alerg*, 2015, October; 32(5): 388–392.

PIELIKUMI

1.pielikums

Aptauja “Alerģija un pretalerģijas medikamenti”

Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes farmācijas maģistra programmas studenta izstrādāta aptauja. Aptauja ir anonīma un dati nepieciešami maģistra darba izstrādei!

Jūsu profesija?

1. Jūsu dzimums?

- sieviete
- vīrietis

2. Jūsu vecums?

- 18 - 25 gadi
- 25 - 50 gadi
- 50 un vairāk

3. Vai Jums kādreiz ir bijusi alerģija?

- Jā
- Nē

4. Ja atbildējāt uz iepriekšējo jautājumu – “Jā” -atzīmējat alerģijas izraisītāju?

- Pārtika;
- Medikamenti;
- Dzīvnieki;
- Higiēnas preces;
- Ziedputekšņi;
- Putekļi;
- Nezinu, kas izraisīja;
- Cits _____

5. Kuru/kurus medikamentus parasti izvēlaties, lai samazinātu alerģisko reakciju?

- Tavegil;
- Suprastin;
- Fenkarol;
- Zyrtec;
- Claritine;
- Opexa;
- Aerius;
- Rupafin;
- Xyzal;
- Bikarfen
- CIRRUS DEPOCPS;

- Cits _____

6. Kas galvenokārt ietekmē antihistamīna (pret-alergijas) preparātu iegādi?

- Cena;
- Rklāma;
- Speciālists (ārsts/farmaceits);
- Paziņa/ģimenes loceklis/kaimiņš;
- Iepriekš lietots

7. Pie kādiem simptomiem parasti dodaties uz aptieku iegādāties pretalerģijas zāles?

- Tekošas iesnas;
- Aizlikts deguns;
- Klepus;
- Nieze uz ādas;
- Astma;
- Apsārtums uz ādas;
- Pietūkums uz ādas;
- Acu asarošana;
- Galvassāpes;
- Cits _____

8. Vai Jūsu alerģijas biežāk izpaužas sezonāli?

- Vasarā;
- Rudenī;
- Ziemā;
- Pavasarī;
- Nav sezonāla ietekme.

9. Vai esat informēts/a kā savā starpā atšķiras alerģijas medikamenti savā starpā?

- Jā
- Nē

10. Vai iegādājoties pretalerģijas medikamentu zināt kā lietot?

- Jā
- Nē
- Speciālists izstāsta

11. Vai Jums ir kāda cita hroniska saslimšana?

- Jā (uzrakstiet kāda) _____
- Nē

12. Ja, atbildējāt uz iepriekšējo jautājumus – “Jā”. Vai runājot ar speciālistu, un konsultējaties par to, vai pretalerģijas medikamenti var izraisīt palielinātu blakusefektu risku, ja lietojat kopā ar citiem medikamentiem?

- Jā
- Nē
- Pati/s izlasu zāļu lietošanas instrukciju/mijiedarbības ar citiem medikamentiem

Paldies!

Aptauja "Perorālie H₁-antihistamīna medikamenti"

Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātes farmācijas maģistra programmas studenta izstrādāta aptauja. Aptauja ir anonīma un dati nepieciešami maģistra darba izstrādei!

1. Jūsu profesija _____
 - Farmaceits;
 - Farmaceita asistents;
 - Studēju farmāciju.

2. Cik paaudzes antihistamīnu preparātu ir Jums pieejami aptiekā?
 - Vienas;
 - Divas;
 - Trīs.

3. Vai brīdināt pacientus, ka arī jaunās paaudzes antihistamīni spēj izraisīt miegainību?
 - Jā;
 - Nē.

4. Pēc kādiem principiem Jūs galvenokārt piedāvājat pretalerģijas preparātus?
 - Cenas;
 - Mēneša atlaides akcijas cena;
 - Pēc indikācijām;
 - Pacients pats izvēlas sev nepieciešamo;
 - Ārsta nozīmēto, neuzbāžos ar citu informāciju;
 - Cits _____

5. Kurus bezrecepšu antihistamīna preparātus Jūs iesakāt bērniem līdz 6 gadu vecumam, ja ārsts nav norādījis citādāk?
 - Suprastin;
 - Tavegil;
 - Fenkarol;
 - Zyrtec;
 - Claritine.

6. Kuru/us no bezrecepšu antihistamīna preparātiem, kuri pēc lietošanas instrukcijas nepastiprina alkohola nomācošu ietekmi uz CNS, Jūs ieteiktu pacientam, kurš apgalvo, ka kopā ar zālēm lieto alkoholu (piem., Jāņos)?
 - Tavegil;
 - Claritine;

- Suprastin;
 - Fenkarol;
 - Zyrtec;
 - Bikarfen;
 - Mudinātu pacientu nelietot kopā ar zālēm;
 - Citu (uzrakstiet)_____
7. Kādas, Jūsaprāt, ir biežākās blakusparādības bezrecepšu antihistamīna preparātiem?
- Slikta dūša;
 - Galvassāpes;
 - Vemšana;
 - Sausa mute;
 - Miegainība;
 - Depresija;
 - Nogurums;
 - Elpas trūkums.
8. Vai bijāt informēti, ka Tavegil un Suprastin medikamentiem kā blakusparādība var būt pazemināts asinsspiediens?
- Nē;
 - Jā.
9. Kurus no antihistamīna preparātiem Jūs biežāk rekomendējat pacientiem ar ādas niezi?
- Tavegil;
 - Claritine;
 - Suprastin;
 - Fenkarol;
 - Zyrtec;
 - Loratin Express;
 - Aceterin express
 - Nevienu no orālajiem antihistamīniem;
 - Cits_____
10. Kurus no antihistamīna preparātiem Jūs biežāk rekomendējat pacientiem ar tekošu degunu un/vai apsārtušām, niezošām, asarojošām acīm?
- Tavegil;
 - Claritine;
 - Suprastin;
 - Fenkarol;
 - Zyrtec;
 - Loratin Express;
 - Aceterin express;
 - Nevienu no orālajiem antihistamīniem;

- Cits ___

11. Vai uzskatāt, ka Jūsu zināšanas par perorālajiem antihistamīmiem varētu būt labākas?

- Jā;
- Nē;
- Gribētu papildināt zināšanas.

Paldies!

DOKUMENTĀRĀ LAPA

Maģistra darbs

izstrādāts LU Medicīnas fakultātē.

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

Autors: _____
(vārds, uzvārds) (paraksts) (datums)

Rekomendēju/nerekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītāja: _____
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts) (datums)

Recenzents: _____
(amats, vārds, uzvārds, grāds) (paraksts) (datums)

Darbs iesniegts LU Medicīnas fakultātē _____
(datums)

Vecākā lietvede Juta Bārtule _____
(paraksts)

Maģistra darbs aizstāvēts maģistra studiju programmas „Farmācija” Maģistra gala pārbaudījuma komisijas sēdē _____ 2018., prot. Nr. _____.

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

