

HISTAMĪNA IZPĒTE, ANTIHISTAMĪNI UN HIFENADĪNS LAIKMETA GRIEŽOS

UNDA KAĻĶE, LU Medicīnas fakultātes rezidente internā medicīnā

MĀRIS BUKOVSKIS, alergologs, pneimonologs, asociēts profesors

LU Medicīnas fakultātes leikšķīgo slimību katedra,

SIA Consilium Medicum, SIA Premium Medical

HISTAMĪNA SINTĒZE UN DARBĪBAS MEHĀNISMS

Histamīns ir mazmolekulāra bioloģiski aktīva viela, kas top no L-histidīna ar histidīna dekarboksilāzes palīdzību šūnu Goldži kompleksā (sk. 1. att.).

L-histidīna dekarboksilāze atrodama visā organismā, galvenokārt tuklās šūnās, bazofilos leukocītos, kuņģa gļotādas parietālās šūnās un centrālās nervu sistēmas neironos. Histamīna galvenais avots ir tuklās šūnas un bazofilie leukocīti, kas iesaukti par "profesionālām" histamīnu producējošām šūnām. Mazākā mērā tas top histamīnerģiskās nervu šūnās un zarnu enterohromafīnās šūnas (1, 2).

Histamīna daudzveidīgo iedarbību dažādos orgānos jau pirms 100 gadiem tā fizioloģijas pirmie pētnieki Henrijs Deils un Patriks Leidlavs aprakstīja kā "diezgan sarežģītu". Histamīns ir viens no galveniem mediatoriem, kas nodrošina vazodilatāciju un asinsvadu caurlaidības palielināšanos alerģiskas reakcijas laikā. Paplašināto mikrocirkulācijas asinsvadu un caurlaidības palielināšanās dēļ veidojas papula, norobežotā apvidū attīstoties lokālai tūsakai. Histamīna iedarbība organismā notiek ar četrām tipu histamīna receptoriem H_1 , H_2 , H_3 un H_4 palīdzību (sk. 2. att.) [3].

Alerģiskas reakcijas gadījumā vairums histamīna fizioloģisko efektu realizējas ar H_1

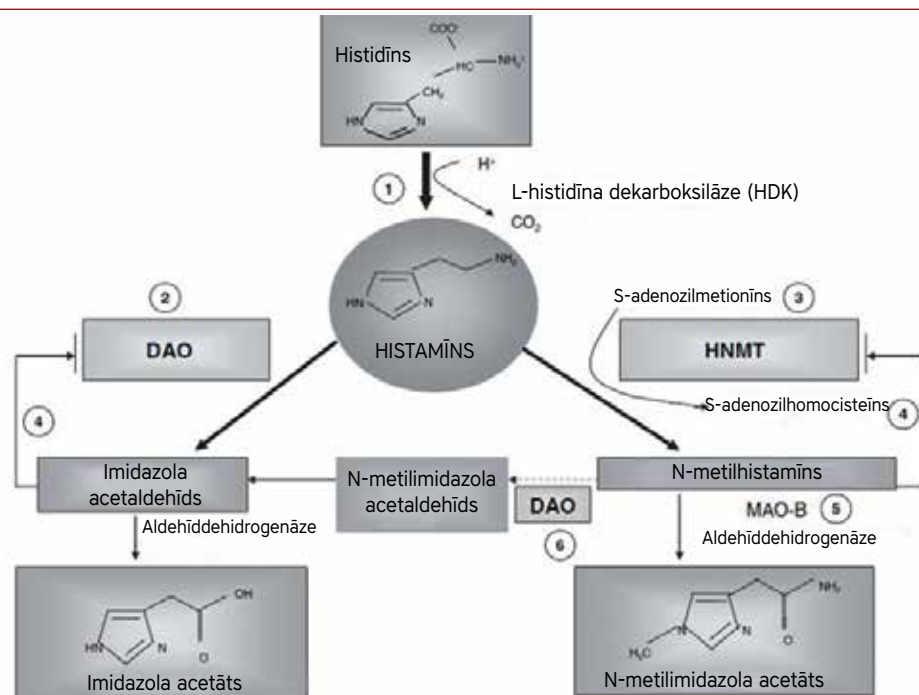
un H_4 receptoru starpniecību (sk. 3. att.). Eritēmas veidošanās uz ādas saistīta ne tikai ar histamīna ietekmi uz H_1 , bet arī uz H_2 receptoriem, kas lielā daudzumā atrodami asinsvadu gludos muskuļos (4). Ādas niezes patoģenēzē līdztekus H_1 receptoriem iesaistīti arī H_3 receptori, kas pārsvarā atrodami tikai histamīnerģiskos neironos (5, 6). Niezes

patoģenēzē iesaistīti arī H_4 receptori, kas atbild arī par alerģiskā iekaisuma reakciju.

HISTAMĪNA, HISTAMĪNRECEPTORU UN ANTIHISTAMĪNU IZPĒTES VĒSTURE

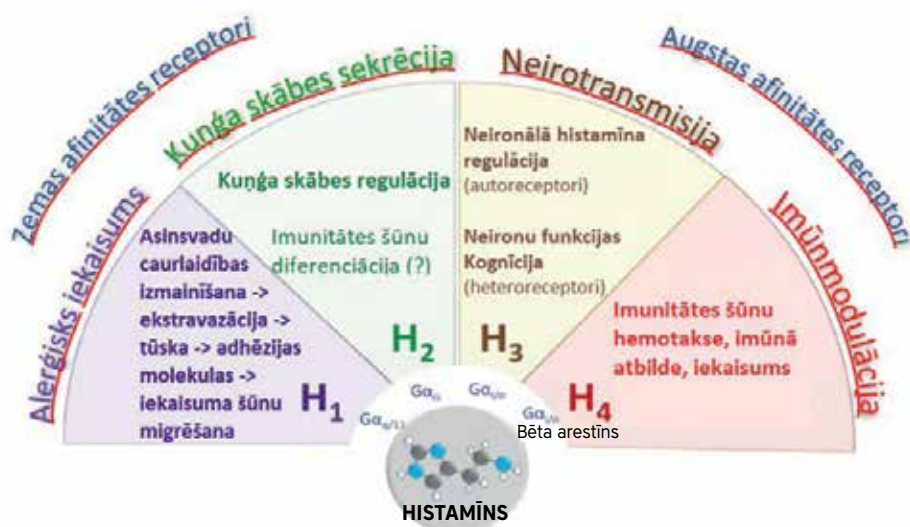
Histamīna izpēte sākās 1907. gadā, kad to pirmo reizi sintezēja Vindaus un Fogts (sk.

1. attēls. Histamīna metabolisms



DAO – diaminooxidāze; HNMT – histamīna-N-metiltransferāze

2. attēls. Histamīna receptoru funkcijas



tuklās šūnas - bazofilie leukocīti - enterohromafīnām līdzīgās šūnas - neironi - leukocīti - trombocīti - epitēlija šūnas - hondrocīti - audzēju šūnas - citas šūnas

4. att.). 1910. gadā jau iepriekš minētie Deils un Leidlavs kļuva par celmlaužiem histamīna fizioloģisko efektu izpētē. 1920. gadā Popielskis novēroja, ka histamīns kuņģī izraisa sāļsskābes izdalīšanos.

Pirmo vielu ar antihistamīnu aktivitāti at-

klāja Buvē un Stoubs 1937. gadā, tomēr tā bija pārāk toksiska un to klīniskā praksē nevarēja lietot. Klīniskā praksē alergijas ārstēšanā pirmos H₁ antihistamīnus jeb pirmās paaudzes antihistamīnus – fenbenzamīnu, pirilamīnu, tripelēnamīnu un difenhidramīnu

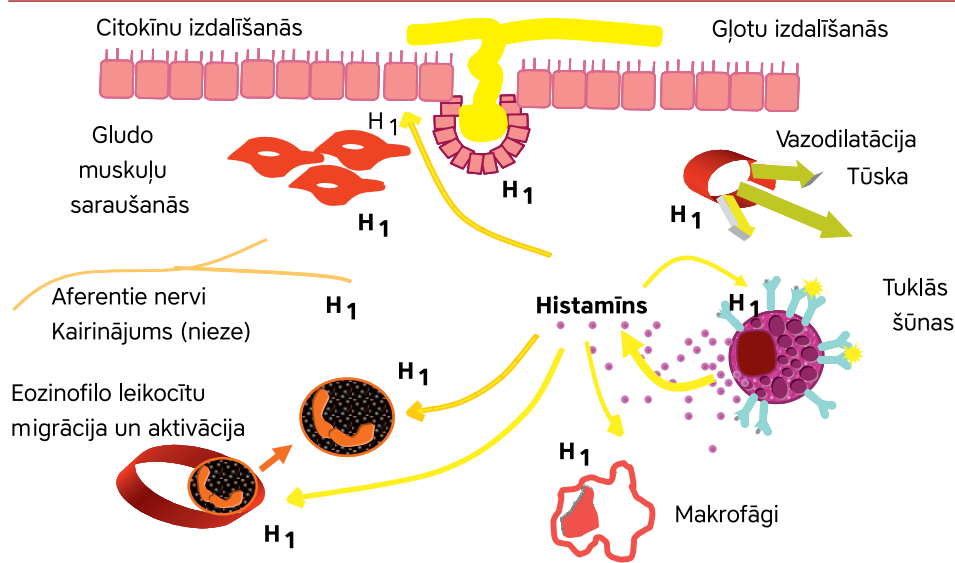
– ieviesa 20. gadsimta 40. gados.

1966. gadā tika izstrādāta hipotēze par atšķirīgiem histamīnreceptoriem, kas izskaidroja daudzveidīgo šā mediatora iedarbību dažādās orgānu sistēmās.

Pirmie otrās paaudzes H₁ hifenadīns – terfenadīns un kvifenadīns – tika radīti 20. gadsimta 70. gadu beigās un 80. gadu sākumā, un to galvenā atšķirība no pirmās paaudzes antihistamīniem bija daudz mazāks sedatīvais efekts un ietekme uz citiem ar histamīnu nesaistītiem receptoriem (3, 4).

H₁ antihistamīnus atkarībā no sedatīvā efekta praktiskāk iedalīt pēc piederības pie pirmās vai otrās paaudzes. Pirmās paaudzes H₁ antihistamīniem augstās lipofilitātes dēļ raksturīga spēja bloķēt histamīna darbību centrālā nervu sistēmā un izraisīt izteiktu sedatīvu efektu. Klīniskā praksē tie tiek plaši lietoti vairākus desmitus gadu, tomēr nav pietiekami labi izpētīti. Ar šiem medikamentiem veiktie pētījumi neatbilst pašlaik pieņemtiem standartiem.

Otrās paaudzes H₁ antihistamīni ir samērā lipofobiski un hematoencefālisko barjeru šķērso vāji. Bez tam P-glikoproteīnu sūkņi pazīst otrās paaudzes antihistamīnu molekulas un nepieļauj to iekļūšanu centrālā nervu sistēmā, aktīvi sūknējot tos atpakaļ caur hematoencefālisko barjeru.

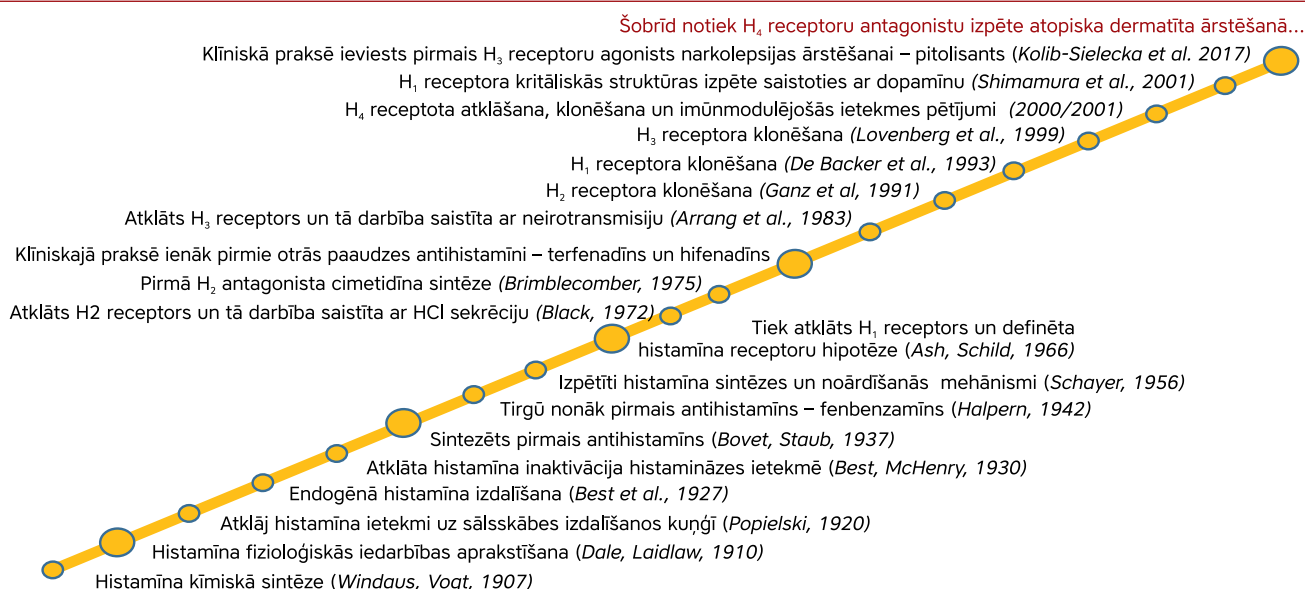
3. attēls. H₁ receptora darbības mehānismi alergiskas reakcijas laikā

ANTIISTAMĪNU DARBĪBAS MEHĀNISMI

Pēdējo gadu pētījumu rezultāti par antihistamīnu darbības mehānismiem liecina, ka tie ir netiešas darbības H₁ receptora agonisti, kas piesaistās pie receptora neaktīvās formas un veicina receptora aktīvās formas pastiprinātu pāreju neaktīvā (sk. 5. att.). Vēlāk atklātiem otrās paaudzes antihistamīniem bez H₁ receptora agonistu īpašībām piemīt arī citas aktivitātes, kas dod savu ieguldījumu antialergiskā efekta veidošanā.

H₁ antihistamīnu pretalerģiskā darbība balstās uz Ca²⁺ jonu kanālu bloķēšanu un mediatoru izdalīšanās kavēšanu no tuklām

4. attēls. Histamīna, histamīnreceptoru un antihistamīnu izpētes vēsture



šūnām un bazofiliem leukocītiem. Ārstēšana ar H_1 antihistamīniem nomāc ātro alerģisko reakciju konjunktīvā, deguna gļotādā, bronhos un ādā, samazinot iekaisumu un plazmas eksudāciju. Pretiekaisuma efektu un ietekmi uz vēlīno alerģisko reakciju nosaka vairāku citokīnu ($IL-1\beta$, $IL-6$, $TNF-\alpha$, GM-CSF), intracelulāro un vaskulāro adhēzijas molekulu (ICAM1, VCAM1) ekspresijas un eozinofilo leukocītu hemotakses mazināšanās, vājinot

transkripcijas faktora NF κ B aktivitāti un citu iekaisuma olbaltumu sintēzi (4).

ANTIHISTAMĪNU LIETOŠANA KLĪNISKĀ PRAKSĒ

Alerģisks rinokonjunktivīts

Otrās paaudzes antihistamīnu efektivitāte alerģiska rinīta un hroniskas nātrenes ārstē-

šanā labi pierādīta ar nejaušinātiem, dubultakliem, placebo kontrolētiem pētījumiem (3, 4, 7).

Otrās paaudzes H_1 antihistamīni ir pirmās izvēles līdzekļi alerģiska konjunktivīta un vieglāku alerģiska rinīta formu ārstēšanā (8).

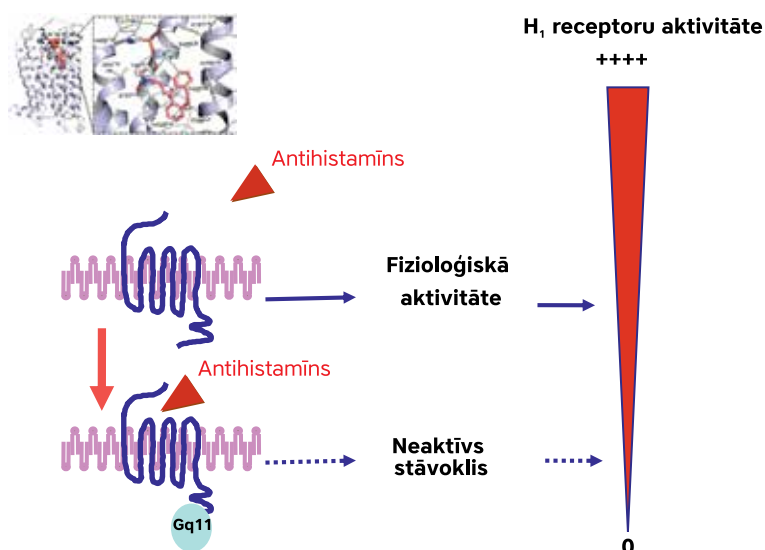
Tādi simptomi kā nieze, šķaudīšana un deguna tecēšana parasti labi padodas antihistamīnu terapijai. Alerģiska rinīta un konjunktivīta gadījumā H_1 antihistamīnu lietošana ir būtiska agrīnas alerģiskas reakcijas laikā, jo šajā stadijā galvenais iekaisumreakciju izraisošais mediators ir histamīns.

Savukārt deguna aizlikums, kas veidojas sekundāri, kad notiek eozinofilo leukocītu infiltrācija un aktivizācija, antihistamīnu terapijai padodas sliktāk. Alerģiska rinokonjunktivīta gadījumā tādi simptomi kā deguna tecēšana, nieze, šķaudīšana un asarošana ir arī cita mehānisma t.s. nazookulārā refleksa rezultāts. Histamīns un citi alerģiskā iekaisuma mediatori stimulē trigeminālo nervu ar sekojošu neuropeptīdu izdalīšanos asarās (3).

Ņemot vērā iepriekš minēto, daži vienkārši praktiski ieteikumi:

1) praksē būtu svarīgi ārstēšanu ar H_1 antihistamīniem, piemēram, tādiem bezrecepšu medikamentiem kā loratadīnu, cetiri-

5. attēls. H_1 receptoru aktivitāte, saistoties ar antihistamīnu



zīnu vai hifenadīnu, sākt pēc iespējas agrāk, piemēram, pirms ziedēšanas sezonas vai alergēna ekspozīcijas jeb sliktākā gadījumā, rodoties pirmiem alerģiska rinokonjunktīvā simptomiem, lai novērsu tūlītējas alerģiskas reakcijas attīstību;

2) ieteicama ilgāka, pastāvīga ārstēšana, nevis zāļu lietošana pēc vajadzības, jo jau minēto iedarbības mehānisma īpatnību dēļ mēs iegūsim labāku klīnisko efektu;

3) der atcerēties, ka antihistamīni darbojas labāk pacientiem, kam dominē tādi simptomi kā šķaudīšana, deguna tecēšana un nieze, nevis deguna blokāde;

4) ārstēšana ar lokāli lietojamiem jeb intranazāliem antihistamīniem (azelastīns) sezonāla alerģiska rinīta gadījumā parasti nodrošina ātrāku un nereti arī spēcīgāku simptomātisko ietekmi, salīdzinot ar perorāli lietojamiem antihistamīniem (9);

5) kombinēta ārstēšana, vienlaikus lietojot gan perorālos, gan intranazālos antihis-

tamīnus, var uzlabot ārstēšanas efektivitāti, salīdzinot ar monoterapiju (10);

6) alerģiska konjunktīvā gadījumā izvēles līdzekļi ir antihistamīna acu pilieni (olopatadīns, azelastīns) vai antihistamīna tabletes.

Jāpiebilst, ka azelastīna lokālu lietošanu reizēm ierobežo blakne – nepatīkama garša – ko daļa pacientu nepanes.

Nātrene un angioedēma

Nātrenei raksturīgas tuklo šūnu degranulācijas izraisītas niezošas papulas un eritēma. Nātrene parasti pāriet minūšu līdz 24 h laikā. Angioedēmas simptomi var saglabāties līdz trim diennaktīm (11).

Nātreni un angioedēmu iedala akūtā un hroniskā formā atkarībā no tā, vai slimība ilgst mazāk vai vairāk par 6 nedēļām. Visu nātrenes veidu patoģenēzē piedalās tuklo šūnu izdalītais histamīns, un H_1 antihista-

mīna efekts ir labs, tomēr vēl joprojām nav skaidrs tuklo šūnu aktivizācijas iemesls. Jaunākie pētījumi liecina, ka nātrenes patoģenēzē būtiska nozīme ir ne tikai I tipa hipersensitivitātes reakcijai, bet arī autoimūnai vai autoalerģiskai reakcijai, kad IgE vai IgG klases autoantivielas iedarbojas uz augstas saistītspējas IgE receptoriem uz tuklo šūnu un bazofilo leikocītu virsmas, tādēļ tiek izdalīts histamīns. Šo uzskatu apstiprinājuši vairāki jaunākie pētījumi un vadlīnijas (3, 11).

Nātrenes ārstēšanu parasti sāk ar standarta otrās paaudzes H_1 antihistamīna devu. Ja 2–4 nedēļu laikā netiek panākta simptomu kontrole, devu var trīskāršot vai četrkāršot (sk. 6. att.) [11].

Hroniskas nātrenes gadījumā iesaka ilgstošu un pastāvīgu ārstēšanu ar tādu devu, kas nodrošina simptomu kontroli, t.i., nātrenes un angioedēmas simptomu izžušanu. Tā kā ārstēšana bieži ir ilgstoša, nepieciešams izvēlēties antihistamīnus ar zemu nevēlamu blakņu un sedācijas risku.

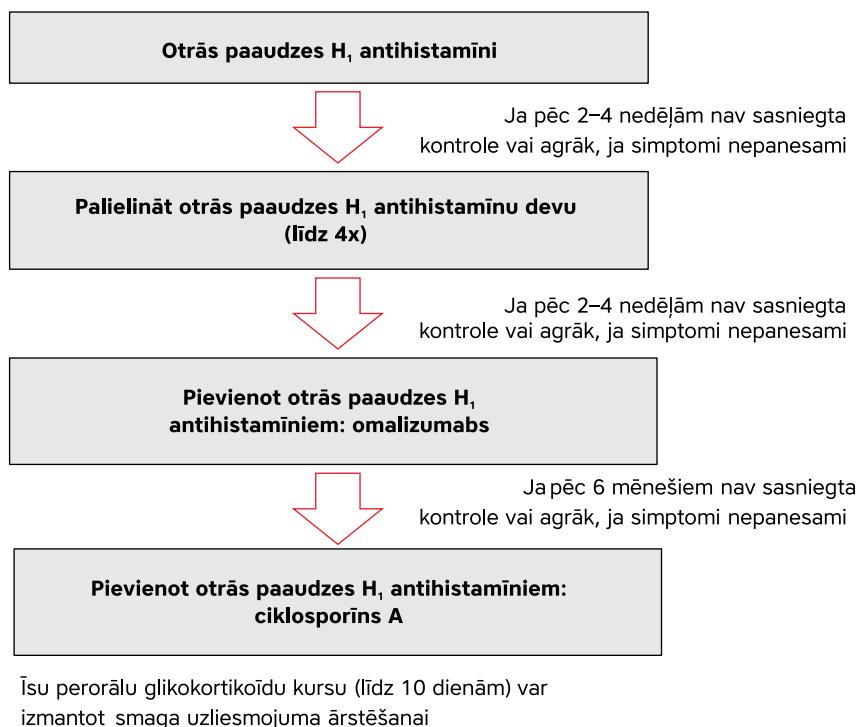
Latvijā populārāko H_1 antihistamīnu zāļu formas, devas, farmakokinētika, lietošanas īpatnības un biežākās blaknes apkopotas 1. tabulā.

Argumentu pret sedatīvo pirmās paaudzes antihistamīnu lietošanu ir daudz.

Pirmkārt, nav nekādu pierādījumu, ka sedatīvais efekts būtu saistīts ar kādiem ieguvumiem pacientu ārstēšanā. Tipisks piemērs ir pirmās paaudzes antihistamīnu lietošana bērniem ar atopisku dermatītu ar domu, ka sedācija naktī mazinās kasišanos un atvieglos slimības simptomus (13). Patiesībā mēs iegūstam tikai mainītu nepareizu miega ciklu naktī, nogurumu, nespēku, miegainību, koncentrācijas un uztveres spēju mazināšanos dienā, bet neiegūstam atopiska dermatīta vai nātrenes klīnisku mazināšanos (14, 15).

Otrkārt, bez sedatīvā efekta pirmās paaudzes antihistamīniem piemīt citas nevēlamas blaknes, to vidū antiholīnērgiska ietekme, kas var izraisīt ne tikai nopienus simptomus – sausumu mutē, reiboni, redzes dubul-

6. attēls. Hroniskas nātrenes farmakoterapijas algoritms

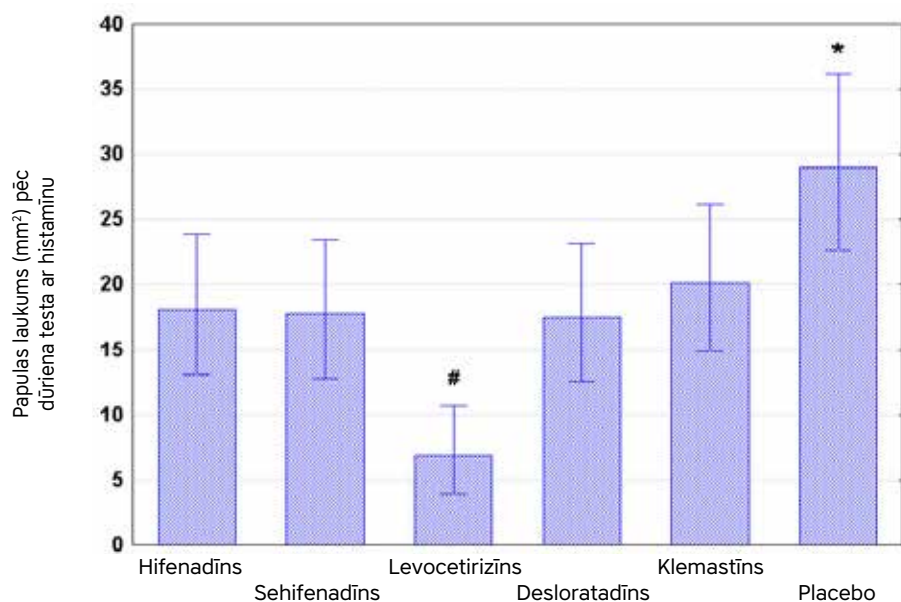


1. tabula. Latvijā populārāko H₁ antihistamīnu raksturojums (12)

Starptautiskais nosaukums	Komercc nosaukumi	Zāļu forma, stiprums	Devas	Devas pielāgošana	Maksimālā koncentrācija plazmā (C _{max})	Pusizvades laiks	Lietošanas veids	Mijiedarbība ar citām zālēm	Lietošana grūtniecības un laktācijas periodā	Blaknes
2. paaudzes H ₁ prethistamīna līdzekļi										
Loratadīns	Claritin Loratin express Loracip	10 mg tabletes	10 mg 1x dienā pieaugušiem un 2-12 g.v. bērniem ar ķermeņa masu virs 30 kg. 5 mg 2x dienā 2-12 g.v. bērniem ar ķermeņa masu līdz 30 kg.	Aknu darbības traucējumu gadījumā 10 mg katru otro dienu	Loratadīnam 1-1,5 h, galvenajam metabolismam 2-4 h, desloratadīnam 1,5-3,7 h	Veseliem pieaugušajiem 8,4 h, bērniem 10-12 h	Var lietot neatkarīgi no ēdienreizes	Iespējama mijiedarbība ar visiem zināmiem citohroma P450 sistēmas izoenzīmu CYP3A4 vai CYP2D6 inhibitoriem (ketokonazolu, eritromicīnu u.c.), nav mijiedarbības ar alkoholu	Nav ieteicama	Miegainība (1,2%), galvassāpes (0,6%), palielināta ēstgriba (0,5%) un bezmiegs (0,1%)
Cetirizīns	Zyrtec Aceterin express Cetrix	10 mg tabletes Pilieni 10 mg/ml Šķīdums 1 mg/ml iekšķīgai lietošanai	10 mg 1x dienā pieaugušiem un pusaugušiem no 12 g.v. bērniem 5 mg 2x dienā 6-12 g.v. bērniem 5 pl. 2x dienā 2-6 g.v. bērniem.	Deva jāsamazina nieru darbības traucējumu gadījumā, atkarībā no kreatīnīna klīrensa	1±0,5 h	10 h	Uzturs nesamazina uzsūkšanās ātrumu.	Nav mijiedarbības ar citām zālēm	Ievērojot piesardzību, atļauts lietot grūtniecības un zīdīšanas laikā	Miegainība (9,6%), saussums mutē (2,1%), nogurums (1,6%), galvassāpes. Kopā alkoholu vai nomierinošām zālēm var ietekmēt transportlīdzekļa vadīšanu
Hifenadīna hidrohlorīds	Fenkarols	10, 25 un 50 mg tabletes	25-50 mg 2-4x dienā pieaugušiem. 10 mg 2x dienā 3-7 g.v. bērniem. 5 mg 2-3x dienā 2-3 g.v. bērniem. 10-15 mg 2-3x dienā 7-12 g.v. bērniem.	Piesardzība jāievēro pacientiem ar smagām sirds un asinsvadu sistēmas, kuņģa un zarnu trakta, smagām aknu un/vai nieru slimībām	1 h	9 h	Lieto uzreiz pēc ēšanas.	Nepastiprina alkohola un miega līdzekļu nomācošo ietekmi uz CNS. Vājinoties kuņģa un zarnu motorikai, var pastiprināties zāļu, kas lēni uzsūcas (piemēram, nelēnās darbības antikoagulantu), absorbcija no zarnu trakta.	Pirmajos trijos grūtniecības mēnešos lietošana kontraindicēta. Nav ieteicams lietot arī pēdējā grūtniecības periodā un zīdīšanas laikā.	Bieži (≥ 1/100) līdz < 1/10) saussums mutē, reibāk (≥ 1/1000) līdz < 1/100) miegainība, galvassāpes, slikta dūša, vemšana. Miegainības gadījumā ārstēšanas laikā jāizvairās vadīt transportlīdzekli.
Desloratadīns	Aerius Dasselta Desloratadin Sopharma	5 mg tabletes Šķīdums 0,5 mg/ml iekšķīgai lietošanai	5 mg 1x dienā pieaugušiem un pusaugušiem no 12 g.v. bērniem 5 ml 1x dienā 6-11 g.v. bērniem. 2,5 ml 1x dienā 2-10 g.v. bērniem.	Piesardzīgi jālieto smagās nieru mazspējas un anamnēzē esošu krampju gadījumā	3 h	27 h	Devu var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā.	Nav novērota. In vivo desloratadīns nenomāc CYP3A4, in vitro nenomāc CYP2D6. Nepastiprina alkohola iedarbību	Ieteicams atturēties no lietošanas grūtniecības laikā. Lēmums par krūts barošanas pārtraukšanu jāpieņem atkarībā no ieguvuma un riska attiecības.	Nespēks (1,2%), saussums mutē (0,8%), galvassāpes (0,6%), nogurums. Neietekmē vai minimāli ietekmē transportlīdzekļa vadīšanas spēju. Jāpārliedz par individuālo sedatīvo ietekmi.
Bilasīns	Opexa	20 mg tabletes 10 mg tabletes Šķīdums 2,5 mg/ml iekšķīgai lietošanai	20 mg 1x dienā pieaugušiem un pusaugušiem no 12 g.v. bērniem	Pieaugušiem ar aknu un nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo	1,3 h	14,5 h	Pārtika par 30%, samazina bilasīna biopieejamību. Jālieto 1 h pirms vai 2 h pēc ēšanas vai augļu sulas dzeršanas.	Bērniem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem bilasīna lietošana vienlaikus ar P-glikoproteīna inhibitoriem (ketokonazolu, eritromicīnu, ciklosporiņu, ritonavīru vai diltiazemu) var izraisīt paaugstinātu bilasīna koncentrāciju plazmā.	Ieteicams izvairīties no lietošanas grūtniecības un zīdīšanas laikā. Piesardzīgi lietot zīdīšanas periodā, vērtējot ieguvumu un risku.	Galvassāpes (4,0%), miegainība (3,1%), reibonis (0,83%) un nespēks (0,83%). Neietekmē spēju vadīt transportlīdzekli.

Levocetirizīns	Xyzal	5 mg tabletes Šķīdums 0.5 mg/ml iekšķīgai lietošanai	5 mg 1x dienā pieaugušiem un pusaudžiem no 12 g.v. 10 ml 1x dienā 6-11 g.v. bērniem. 2.5 ml 2x dienā 2-6 g.v. bērniem.	Gados vecākiem pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicams devu pielāgot atbilstoši kreatīnīna klīrensam. Ieteicams ievērot piesardzību, lietojot vienlaicīgi ar alkoholu	0,9 h	8 h	Var lietot gan ēšanas laikā, gan starp ēdienreizēm	Būtiska mijiedarbība nav atklāta.	Var apsvērt levocetirizīna lietošanu grūtniecības laikā. Piesardzīgi lietot zīdīšanas periodā.	Galvassāpes (2,6%), miegainība (5,2%), nogurums (2,6%), sausums mutē (2,5%), Jūtīgiem pacientiem vienlaicīga cetirizīna vai levocetirizīna un alkohola, vai citu CNS nomācošu zāļu lietošana var papildus izraisīt uzmanības samazināšanos un rīcības pavājināšanos.	
Rupatadīns	Rupafin	10 mg tabletes Šķīdums 1 mg/ml iekšķīgai lietošanai	10 mg 1x dienā pieaugušiem un pusaudžiem no 12 g.v. 2–11 g.v. bērniem 5 ml 1x dienā, ja masa ≥25 kg. 2.5 ml 1x dienā bērniem, ja masa <25 kg.	Pacientiem ar traucētu aknu vai nieru darbību lietošana nav ieteicama	0,75 h	6 h	Neatkarīgi no ēdienreizes.	Jāizvairās no rupatadīna kombinācijas ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (it-rakonazols, ketokonazols, eritromicīns, klaritromicīns) un, kombinējot rupatadīnu ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (statīniem), tas jālieto piesardzīgi. Nav izslēgta mijiedarbība ar alkoholu un CNS depresantiem. Nelietot kopā ar greipfrūtu sulu.	Ieteicams izvairīties no lietošanas grūtniecības laikā. Piesardzīgi lietot zīdīšanas periodā, vērtējot ieguvumu un risku.	Bieži miegainība, galvassāpes, reibonis, sausums mutē. Retāk pasliktināta ēstgriba, nogurums, slikta dūša. Vadot auto, jābūt piesardzīgam, kamēr nav noskaidrota individuālā reakcija pret rupatadīnu.	
1. paaudzes H1 prethistamīna līdzekļi											
Hloropiramīna hidrohlorīds	Suprastin	25 mg tabletes Injekciju šķīdums 20 mg/ml	25 mg 3–4x dienā pieaugušiem. 12,5 mg 2–3x dienā 6–14 g.v. bērniem; 1–2 ml i.m. 1–12 mēnešus veciem bērniem 0,25 ml ampulas i.m. 1–6 g.v. bērniem 0,5 ml ampulas i.m. 6–14 g.v. bērniem 0,5–1 ml i.m. Dienas deva nedrīkst pārsniegt 2 mg/kg.	Pacientiem ar aknu un nieru darbības traucējumiem ir jāsamazina vai jāpielāgo deva. Piesardzība jāievēro veciem un novājinātiem pacientiem, kam var būt paaugstināta jutība pret blaknēm (miegainība, reibonis, zems asinsspiediens)	-	-	-	Īpaša uzmanība jāievēro, kombinējot ar barbiturātiem, miega, anksiolītiskiem, sedatīviem līdzekļiem, trankvilizatoriem, opioīdu pret-sāpju līdzekļiem, trīcīskiem antidepresantiem, atropīnu un muskarīna tipa simpatolītiskiem līdzekļiem. Īpaši ārstēšanas sākumā, var izraisīt miegainību un ietekmēt psihomotorās funkcijas, tāpēc nedrīkst vadīt transportlīdzekļus.	Nav ieteicama.	Sedācija, vājums, nespēks, ataksija, galvassāpes, redzes traucējumi, glaukoma, hipotensija, aritmija, sausums mutē, slikta dūša, vemšana, sāpes pakrūtē, dizūrija, urīna aizture u.c. Alkohols var pastiprināt sedatīvo iedarbību. Pārdozēšana var būt letāla!	
Klemastīns	Tavegil	1 mg tabletes	1 mg 2x dienā (līdz 6 mg dienā) pieaugušiem un bērniem vis 12 g.v. 0,5–1 mg 2x dienā 6–12 g.v. bērniem. 0,5 mg 2x dienā 3–6 g.v. bērniem.	Piesardzīgi jālieto gados vecākiem pacientiem, kuriem ir parādoksāls uzbudinājums, apjukums, glaukoma, epilepsija un krampji, prostatas hiperplāzija ar urīna retenci	2–4 h	3,6 h	Lieto pirms ēšanas.	Var pastiprināt miega zāļu, MAO inhibitoru, antidepresantu, anksiolītisko līdzekļu, opioīdu, atropīna, trīcīskos antidepresantu un alkohola iedarbību.	Nav ieteicama, ja vien sagaidāmais efekts nepārsniedz risku.	Bieži sedācija un nogurums, retāk reibonis, reti galvassāpes, sausums mutē, slikta dūša, sāpes vēderā, uzbudinājums bērniem.	

7. attēls. Antihistamīnu ietekme uz papulas lielumu pēc ādas dūriena testa ar histamīnu



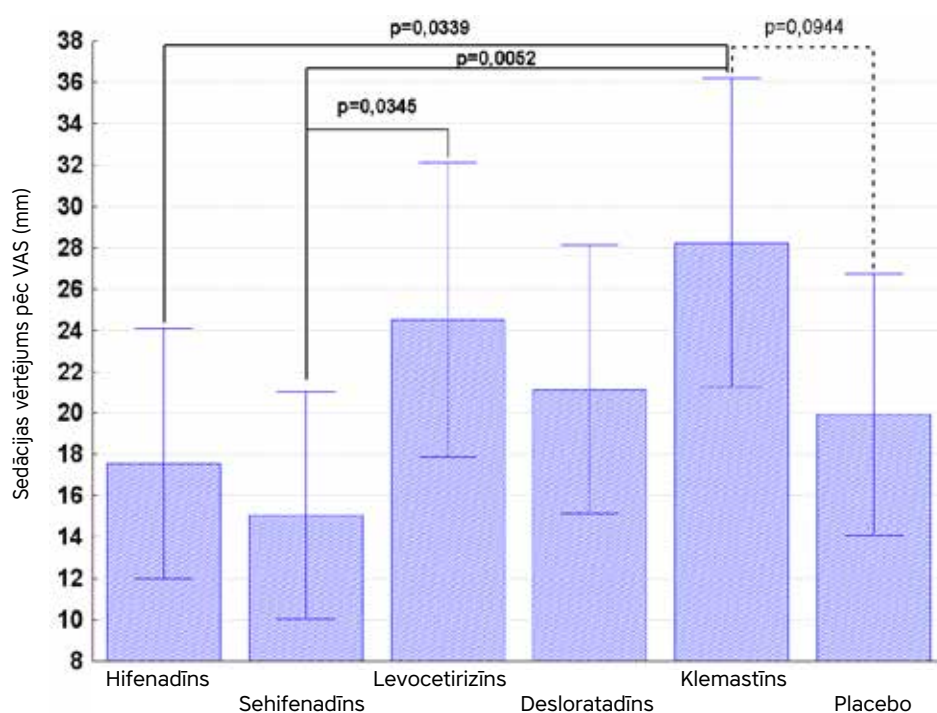
* $p < 0,05$ – statistiski ticama atšķirība starp aktīvo terapiju un placebo; # $p < 0,001$ – statistiski ticama atšķirība starp levocetirizīnu un pārējiem H1 antihistamīniem

tošanos, urīna aizturi, bet arī hronisku slimību gaitas pasliktināšanos.

Treškārt, sedatīvā iedarbība ir ne tikai

subjektīvs traucēklis, bet var būt arī bīstama, jo miegainības, koncentrēšanās traucējumu un reakcijas spēju mazināšanās dēļ par

8. attēls. Sedācijas vērtējums pēc vizuālās analoģijas skalas (VAS)



50% palielinās risks gūt traumu darbā vai arī sešas reizes augstāku varbūtību iekļūt satiksmes negadījumā (16).

Ceturtkārt, ilgstoša sedatīvo antihistamīnu lietošana veciem cilvēkiem, sasniedzot lielu kumulatīvo devu, izraisa statistiski ticamu Alcheimera slimības un demences riska palielināšanos (17).

Bez tam, lai glābtu pacientus, kas nav aizgājuši pie ārsta un kam nav izrakstītas receptes, šobrīd mums pieejami vairāki bezrecepšu otrās paaudzes antihistamīni – loratadīns, hifenadīns un cetirizīns.

HIFENADĪNA VIETA STARP CITIEM OTRĀS PAAUDZES ANTIHISTAMĪNIEM

Hifenadīns 1970. gadu beigās tika izstrādāts profesora Mihaila Maškovska vadībā un nonāca klīniskā aprītē 1980. gadu sākumā. Hifenadīns pieder pie otrās paaudzes H₁ antihistamīniem un ir difenilkarbinols. Pirmie klīniskie pētījumi liecināja, ka hifenadīns ietekmē ne tikai H₁ receptorus, bet var mazināt histamīna koncentrāciju audos, palielinot fermenta diaminooksidāzes (DAO) aktivitāti (sk. 1. att.) [18]. **Hifenadīns šobrīd savā ziņā ir unikāls, jo ir vecākais klīniskā praksē joprojām lietotais otrās paaudzes antihistamīns ar zemu sedatīvo un antihipertensīvo blakņu risku (4).**

Pētījumi ar hifenadīnu tikai veikti laikā, kad vēl nebija noteikti mūsdienu nepieciešamie standarti. Analizējot hifenadīna darbību dažādos pētījumos, salīdzinot ar citiem antihistamīniem, hifenadīnam piemīt zems sedatīvais efekts, ir ātrs darbības sākums (T_{max} jau pēc 1 h), vidējs pusizvades laiks – 9 h. Samērā īsā darbības ilguma dēļ hifenadīns lietojams 2–3 reizes dienā.

2006. gadā Latvijā tika veikts pētījums, kura uzdevums bija salīdzināt hifenadīna, dažādu citu H₁ antihistamīnu un placebo ietekmi uz papulas un eritēmas reakciju un perfūzijas pārmaiņām pēc ādas dūriena testa ar histamīnu, izmantojot lāzerdoplerogrā-

Fenkarol®

Ātri atvairā alergijas
simpomus!



Pretalerģijas līdzeklis bērniem un pieaugušajiem

Fenkarol® tabletes
10mg N20, 25mg N20, 50mg N15

Fenkarol® piemērots visu formu alergijas simptomu ārstēšanai:



polinoze (siena drudzis),



pārtikas alergija



nātrene, ādas nieze,



kukaiņu kodumi,



alerģisks rinīts,



medikamentu izraisīta alergija.

Lietošana:

- Bērniem no 2–3 g. v. deva ir 5 mg (1/2 tablete) 2–3 reizes dienā;
- Bērniem no 3–7 g. v. – 10 mg 2 reizes dienā;
- Bērniem no 7–12 g. v. – 10–15 mg 2-3 reizes dienā;
- Bērniem no 12 g. v. – 25 mg 2–3 reizes dienā;
- Pieaugušajiem deva ir 25–50 mg 2–4 reizes dienā.

Bērniem un pusaudžiem ārstēšanas kurss ilgst 10-15 dienas.

Pieaugušajiem ārstēšanas kurss ilgst 10-20 dienas. Ja nepieciešams, kursu atkārto.

www.fenkarol.com/lv

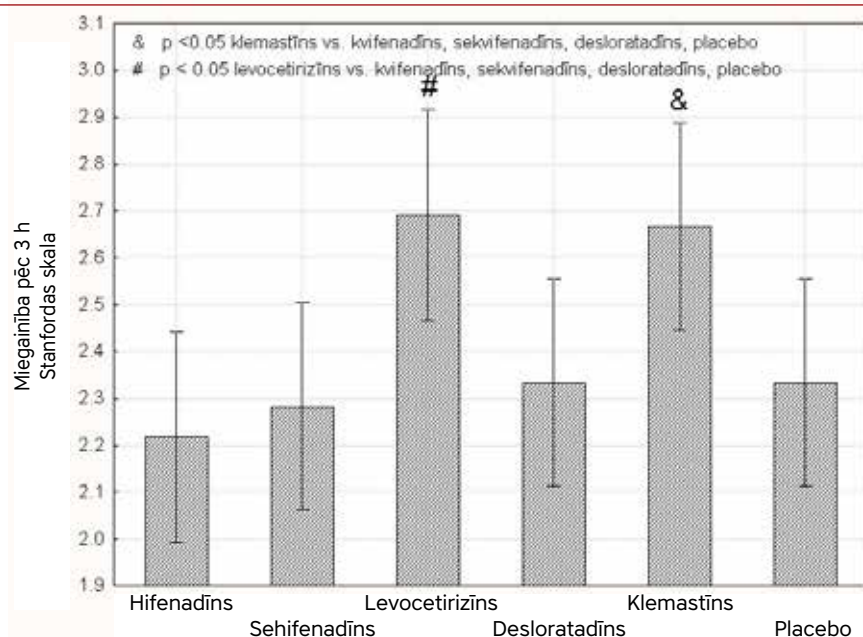
Bezrecepšu medikaments. *Pilna informācija zāļu aprakstā: www.zva.gov.lv

Informācija medicīnas speciālistiem. Reklāma sagatavota 20.04.2020

Reklāmas devējs: AS "Olainfarm". FEN200420LV



9. attēls. Sedācijas vērtējums pēc Stanfordas skalas 3 h pēc medikamentu ieņemšanas



fiju. Šajā pētījumā, lietojot dažādas metodes, tika salīdzināta antihistamīnu sedatīvā iedarbība (19).

Rezultāti pierādīja, ka ārstēšana ar H1 antihistamīniem nodrošināja būtisku papulas laukuma mazināšanos, salīdzinot ar placebo (sk. 7. att.). Šajā pētījumā hifenadīna ietekme uz papulas lielumu neatšķīrās no citiem vēl joprojām Latvijā populāriem antihistamīniem – desloratadīna un klemastīna.

Veicot datu analīzi, būtiskas antihistamīnu sedatīvā efekta atšķirības izdevās atklāt ar vizuālās analogijas skalas palīdzību, kur klemastīnam novēroja izteiktāku sedāciju, salīdzinot ar hifenadīnu un sehfienadīnu (sk. 8. att.). Sehfienadīna un hifenadīna sedatīvā iedarbība bija zemāka nekā levocetirizīnam.

Vērtējot miegainību 3 h pēc pētījuma medikamentu ieņemšanas un izmantojot Stanfordas miegainības skalu, miegainība, salīdzinot ar hifenadīnu, bija būtiski izteiktāka pēc klemastīna un levocetirizīna lietošanas (sk. 9. att.).

Jāmin, ka viens brīvprātīgais pēc levocetirizīna lietošanas no pētījuma izstājās izteiktas sedācijas dēļ.

VAI ANTIHISTAMĪNI IETEKMĒ COVID-19 INFEKCIJU?

Šobrīd nav nekādu datu, kā ārstēšana ar antihistamīniem ietekmē varbūtību saslimt ar jauno koronavīrusa infekciju un vai tā ietekmē slimības gaitas smagumu. Varbūtība, ka antihistamīni varētu negatīvi ietekmēt slimības gaitu, ir niecīga, tādēļ pacienti šajā pavasarī var turpināt alerģijas ārstēšanu kā iepriekš.

Vēres

1. Schwelberger H. G. Diamine oxidase (DAO) enzyme and gene. In: Falus A, ed. *Histamine: biology and medical aspects*. Spring Med Publishing, 2004.
2. Brunton L. L., Hilal-Dandan R., Knollmann B. C. Goodman & Gilman's: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Skidgel R.A 13e Chapter 39: *Histamine, Bradykinin, and Their Antagonists*, McGraw-Hill, 2018.
3. Hattori Y., Seifert R. et al. Histamine and histamine receptors in health and disease, *Handbook of Experimental Pharmacology*, Church M.K. Allergy, *Histamine and Antihistamines*, Springer international publishing Switzerland, 2016, 321–331.
4. Tiligada E., Ennis M. Histamine pharmacology: from Sir Henry Dale to the 21st century. *Br J Pharmacol.*, 2020 Feb; 177 (3): 469–489.
5. Spitaler M. M. et al. Functional analysis of histamine receptor subtypes involved in endothelium mediated relaxation of the human uterine artery//

- Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2002; 29: 7116.
6. Sugimoto Y. et al. Pruritus associated response mediated by cutaneous H3 receptors//*Clin Exp Allergy*, 2004; 34: 4569.
7. Yamauchi K., Ogasawara M. The role of Histamine in the Pathophysiology of asthma and the clinical efficacy of antihistamines in asthma therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019; 20: 1733.
8. Bousquet J., Khataev N., Cruz A. A., Denburg J., Fokkens W. J., Togias A., Zuberbier T. et al. World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*, 2008; 63: 8–160.
9. Corren J., Storms W., Bernstein J., Berger W., Nayak A., Sacks H. et al. Effectiveness of azelastine nasal spray compared with oral cetirizine in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Ther.*, 2005 May; 27 (5): 543–553.
10. Weiler J. M., Meltzer E. O. Azelastine nasal spray as adjunctive therapy to azelastine tablets in the management of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997 Oct; 79 (4): 327–332.
- Zuberbier T., Aberer W., Asero R. et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*, 2018 Jul; 73 (7): 1393–1414.
12. Zāļu valsts aģentūra. Zāļu reģistrs. Antihistamīnu zāļu apraksti.
13. Yamanaka K., Motomura E., Noro Y. et al. Olopatadine, a non-sedating H1-antihistamine, decreases the nocturnal scratching without affecting sleep quality in atopic dermatitis. *Exp Dermatol.*, 2015 Mar; 24 (3): 227–229.
14. Staevska M., Gugutkova M., Lazarova C., Kralimarkova T., Dimitrov V., Zuberbier T., Church M. K., Popov T. A. Night-time sedating H1 -antihistamine increases daytime somnolence but not treatment efficacy in chronic spontaneous urticaria: a randomized controlled trial. *Br. J. Dermatol.*, 2014 Jul; 171 (1): 148–154.
15. Grattan C. Night-time sedating H1 antihistamine increases daytime somnolence but not treatment efficacy in chronic spontaneous urticaria: a randomized controlled study. *Br. J. Dermatol.*, 2014 Jul; 171 (1): 8–9.
16. Weiler J. M., Bloomfield J. R., Woodworth G. G., Grant A. R., Layton T. A., Brown T. L., McKenzie D. R., Baker T. W., Watson G. S. Effects of fexofenadine, diphenhydramine, and alcohol on driving performance. A randomized, placebo-controlled trial in the Iowa driving simulator. *Ann. Intern. Med.*, 2000 Mar 7; 132 (5): 354–363.
17. Gray S. L., Anderson M. L., Dublin S., Hanlon J. T., Hubbard R., Walker R., Yu O., Crane P. K., Larson E. B. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern. Med.*, 2015 Mar; 175 (3): 401–407.
18. Baumanis E., Gorkins V., Kalniņa I. un līdzautori. Antihistamīnu līdzekļa Fenkarola un citu hiniklildilantiķu ietekme uz audu aminoksīdāzēm. *Farmakoloģija un toksikoloģija*, 1980; 1: 36–41.
19. Tirzīte M., Strazda G., Jurka N., Bukovskis M. H1 antihistamīnu ietekme uz histamīna izraisīto papulas un eritēmas reakciju un asins perifūzijas pieaugumu ād. *Lāzerdoplerogrāfijas metode*. Doctus, Maijs 2007.