

**MALATTIE ALLERGICHE
E TERAPIA
ANTISTAMINICA**

MALATTIE ALLERGICHE E TERAPIA ANTISTAMINICA

Gennaro D'Amato - Gennaro Liccardi

Divisione di Pneumologia ed Allergologia
Azienda Ospedaliera ad Alta Specialità "A. Cardarelli" - Napoli

Sono trascorsi ormai 30 anni da quando, nel 1968, a Losanna un gruppo di esperti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità stabilì di definire IgE la quinta classe anticorpale, che era stata identificata, alcuni mesi prima, quasi contemporaneamente da due gruppi di studio, quello del Karolinska Institutet di Stoccolma, composto da Gunnar Johansson e Hans Bennich e quello costituito dai coniugi giapponesi Kimishige e Teruko Ishizaka che lavoravano negli Stati Uniti. ^(1,2)

Con l'identificazione delle IgE veniva risolto un problema che durava da molto tempo e si dava l'avvio all'approfondimento delle indagini in grado di fare luce sulle varie fasi della sensibilizzazione allergica (figure 1 e 2)

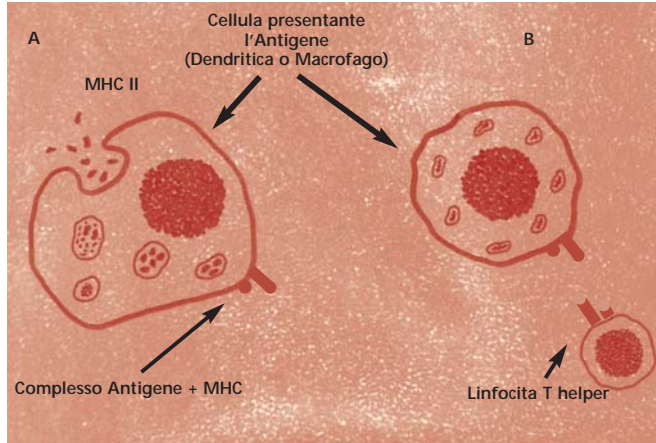


Fig. 1 - SCHEMATIZZAZIONE DELLE FASI INIZIALI DELLA RISPOSTA IMMUNE.

Trattamento degli antigeni da parte di cellule (dendritiche o macrofagi) che hanno il compito di presentare l'antigene stesso e che per questo vengono definite APC (antigen presenting cells). L'antigene, dopo l'elaborazione intracellulare, viene espresso sulla membrana cellulare (A) insieme con gli antigeni del sistema maggiore di istocompatibilità (MHC) di classe II e presentato ai linfociti (B).

Successivamente alla scoperta delle IgE gli svedesi misero a punto le metodiche per la diagnosi in vitro delle allergopatie IgE-mediate, mentre gli Ishizaka fornirono importanti contributi agli studi relativi all'interazione degli allergeni con i recettori e dei recettori tra loro nonché quindi all'attivazione delle cellule mastocitarie. I recettori cellulari per IgE si differenziano infatti in quelli ad alta affinità, presenti sui mastociti e sui basofili, e quelli a bassa affinità, presenti su eosinofili, macrofagi, linfociti, piastrine ecc. Per l'attivazione mastocitaria si vide che era necessario che si verificasse tutta una serie di reazioni che partivano dal legame a ponte di due epitopi dell'allergene sensibilizzante con due siti di combinazione anticorpale di due molecole di IgE

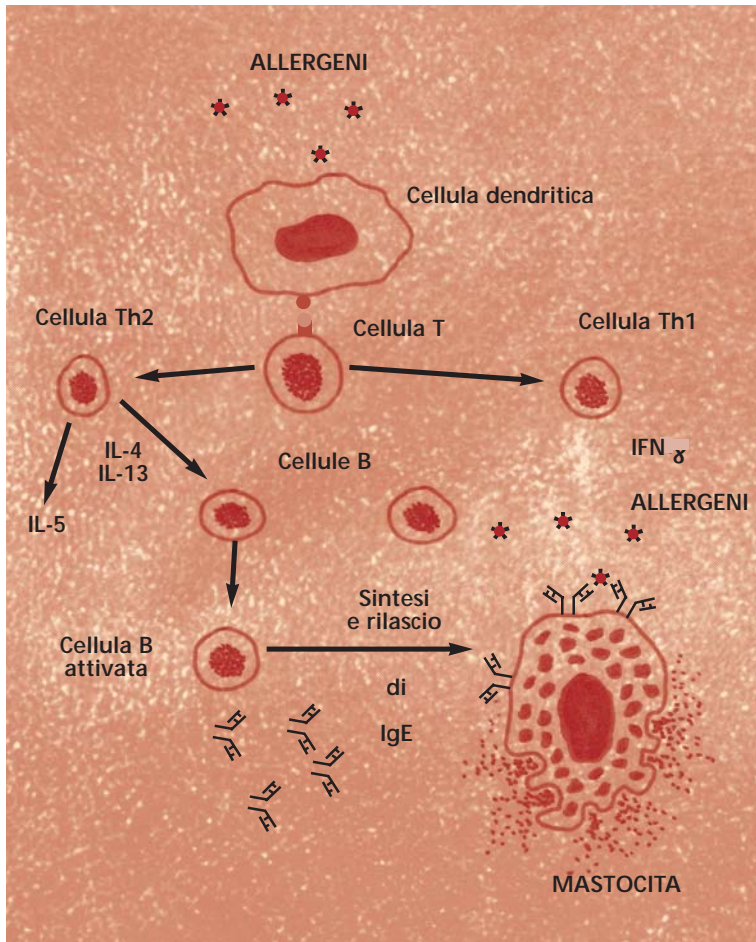


Fig. 2 - COOPERAZIONE IMMUNOLOGICA PER LA SINTESI DI IgE.

Nei soggetti atopici l'espressione fenotipica dei linfociti T è caratteristicamente di tipo Th2, con la produzione da parte di queste cellule di citochine peculiari (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13), tipiche della flogosi allergica.

La liberazione di queste citochine induce l'attivazione di cellule effettrici (mastociti od eosinofili) nonché l'espansione ulteriore della popolazione linfocitaria Th2, il che si traduce in una amplificazione della risposta immunologica.

Nei soggetti non allergici atopici la risposta linfocitaria agli antigeni è di tipo Th1, con liberazione di interferon γ , che ha un effetto inibente sulla sintesi di IgE.

poste accanto sulla membrana cellulare, si determina, in particolare, una variazione conformazionale delle due molecole di IgE che si accostano consentendo l'avvicinamento dei rispettivi recettori. A ciò consegue la penetrazione, all'interno della cellula, degli ioni calcio con tutta una serie di eventi chimici che conducono infine alla degranulazione mastocitaria con la liberazione di mediatori preformati (istamina, triptasi ecc.) ed alla neosintesi di altri mediatori a partire dai fosfolipidi di membrana. Si verifica infatti anche l'attivazione calcio-dipendente della fosfolipasi di membrana, che metabolizza i fosfolipidi della membrana nucleare in lisofosfatidicolina ed in acido arachidonico⁽³⁾ (figure 3 e 4)

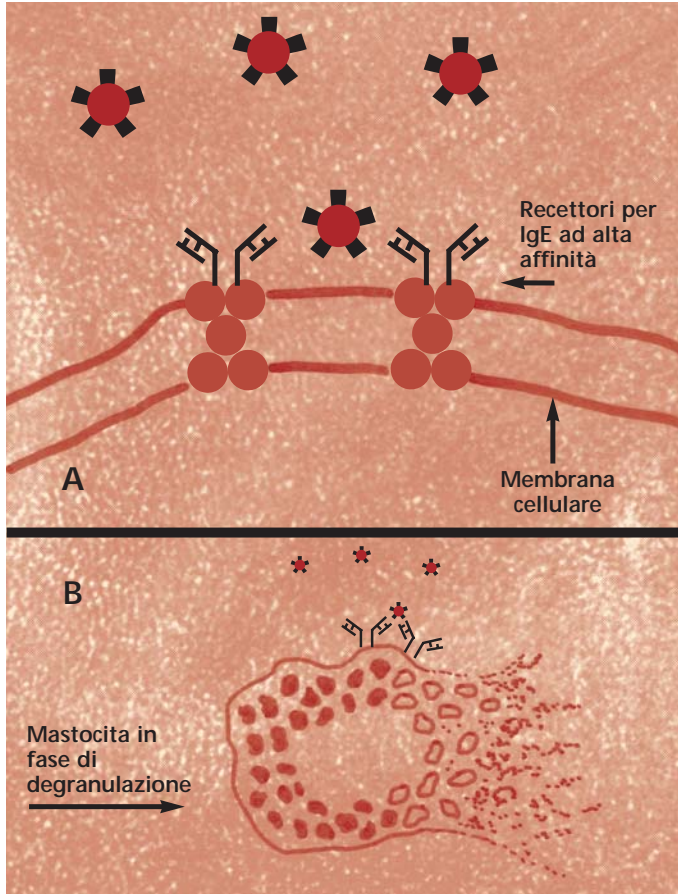


Fig. 3
SCHEMATIZZAZIONE DI
RECETTORI PER IgE AD
ALTA AFFINITÀ (FcεRI)

Particolari della interazione degli allergeni, specificamente sensibilizzanti, con le IgE fissate ai recettori ad alta affinità della superficie cellulare dei mastociti (A).

In seguito all'interazione antigene-anticorpi, ed al conseguente avvicinamento dei recettori si attiva tutta una serie di reazioni chimiche, che da ultimo portano alla degranulazione mastocitaria (B), con la liberazione di mediatori chimici preformati e di neosintesi.

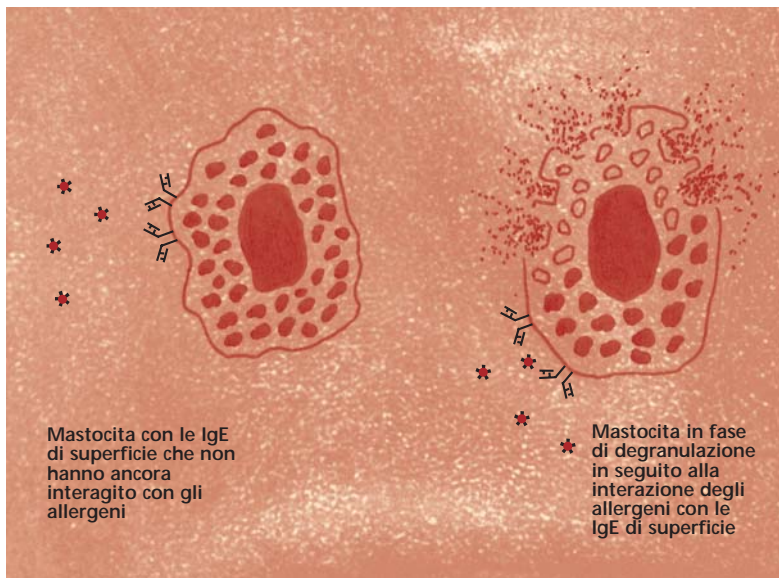


Fig. 4

La prima sostanza viene acetilata dall'enzima acetiltransferasi, dando luogo alla formazione di PAF, mentre l'acido arachidonico, reso libero, è disponibile per la conversione in metaboliti, da una parte, della cicloossigenasi (prostaglandine e trombossani) e dall'altra della lipossigenasi (leucotrieni). Ne risulta che in conseguenza di una reazione allergene-IgE si producono mediatori chimici vasoattivi ed altri ad effetto chemiotattico: questi ultimi responsabili dell'accorsa di elementi cellulari flogogeni quali, in particolare, gli eosinofili, che svolgono un ruolo di primaria importanza nel contesto delle reazioni infiammatorie allergiche.⁽⁴⁾

I pazienti con patologia allergica-atopica presentano una sintesi di IgE esaltata e prolungata nel tempo in risposta ad una stimolazione del proprio sistema immunitario, indotta da quantità talvolta anche non eccessive di allergeni. Tali allergeni non sono comunque in grado di determinare alcuna risposta in soggetti normali e penetrano nell'organismo prevalentemente per via inalatoria o intestinale.⁽⁵⁾

La esaltata sintesi di IgE, che avviene soprattutto a livello delle mucose delle vie aeree e di quelle intestinali, si determina perchè in questi soggetti esistono alterazioni, su base genetica, dei meccanismi che presiedono al controllo della sintesi di questa classe anticorpale. Una peculiarità degli atopici appare essere uno squilibrio nella produzione di interleuchina 4 (IL-4), che è aumentata, e di interferon gamma (IFN- γ), che è diminuita, verosimilmente per alterazioni del controllo esercitato dalle sottopopolazioni di linfociti T sui linfociti B e quindi sulla sintesi di IgE. Nei soggetti atopici si ritiene infatti che sia sviluppato un numero maggiore di linfociti T aventi il profilo funzionale di tipo cosiddetto Th2 e secernenti IL-4 ma

8

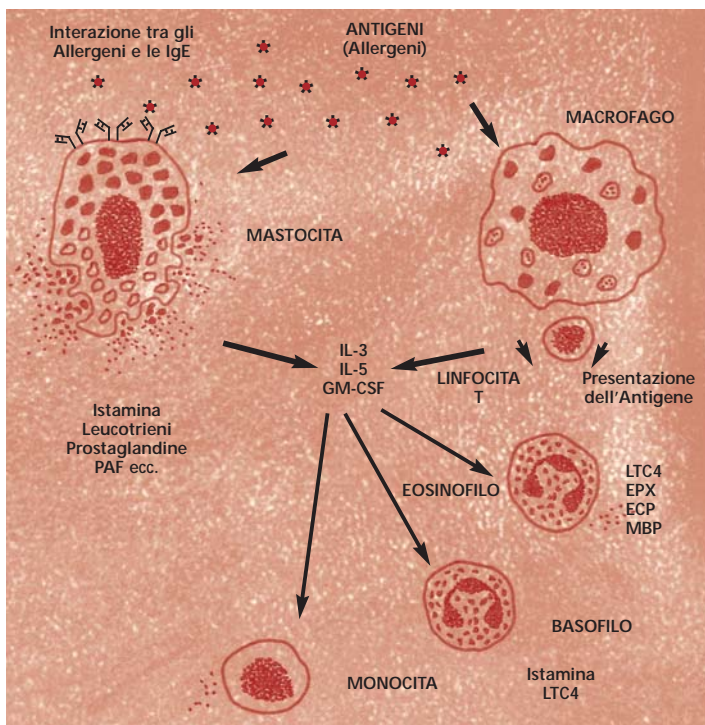


Fig. 5
DALLA SENSIBILIZZAZIONE
IgE MEDIATA ALL'INFIAM-
MAZIONE ALLERGICA

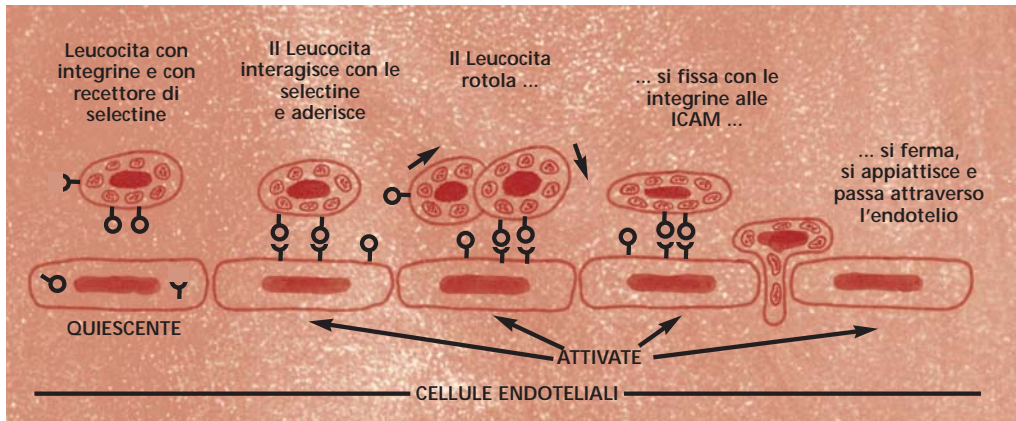


Fig. 6 - L'adesione dei leucociti (in particolare gli eosinofili nella flogosi allergica) è indotta dalla interazione tra le molecole di adesione che vengono espresse sulla superficie, sia degli eosinofili che delle cellule endoteliali. Dopo di avere attraversato gli spazi intracellulari delle venule postcapillari, gli eosinofili migrano verso le mucose delle vie aeree, ivi richiamati da stimoli chemiotattici liberati dalle cellule della flogosi, in particolare mastociti, dopo l'interazione allergene-IgE sulle membrane di queste cellule.

non IFN- ed in grado di stimolare quindi la sintesi di IgE in risposta a stimoli allergenici.⁽⁶⁾ (figure 5 e 6)

Negli ultimi anni le malattie allergiche, sia respiratorie che cutanee e da farmaci sono in notevole incremento in tutto il mondo industrializzato. Un ruolo fondamentale in tale incremento è svolto dall'ambiente con il suo carico di allergeni e di agenti inquinanti (tabella 1).

Tabella 1 - Possibili fattori che contribuiscono all'incremento della prevalenza delle malattie allergiche.

- - Variazioni nello stile di vita con aumentata esposizione a vari allergeni
 - Riduzione delle infezioni e delle infestazioni parassitarie
 - Aumento notevole dell'inquinamento atmosferico sia esterno che interno alle abitazioni ed ai luoghi di lavoro
 - Riduzione della stimolazione del sistema immunitario
 - Aumentata età media delle madri
 - Riduzione del numero delle persone conviventi
 - Aumentata mobilità con esposizione spesso variabile agli allergeni
 - Modificate abitudini alimentari con presenza di numerosi additivi chimici negli alimenti
- A questi aspetti va aggiunto l'aumentato interesse per questo tipo di patologia ed il miglioramento delle tecniche diagnostiche.

Le malattie allergiche costituiscono infatti il risultato di una interazione tra substrato costituzionale ed ambiente, nel cui contesto vanno considerati non solo gli allergeni ma anche gli agenti irritanti.^(7,8) Se l'esposizione agli allergeni specificamente sensibilizzanti è fondamentale per lo sviluppo della malattia allergica, le esposizioni accessorie ad agenti irritanti aspecifici (fumo di tabacco, virus, agenti dell'inquinamento atmosferico ecc.) hanno importanza nel favorire lo sviluppo di uno stato infiammatorio, (figura 7), che facilita da una

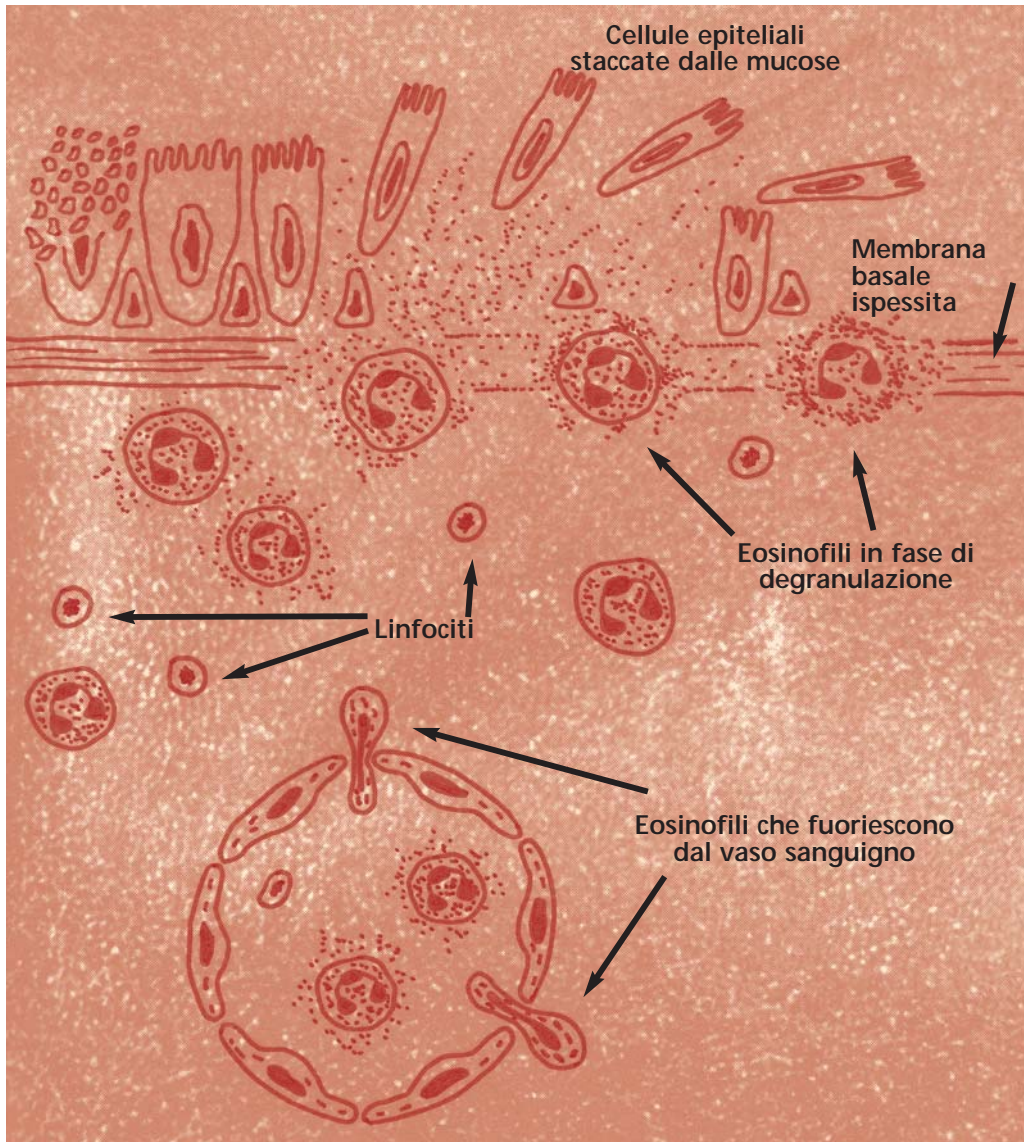


Fig. 7 - In seguito all'azione degli allergeni e degli altri agenti flogogeni si sviluppa un fenomeno infiammatorio più o meno intenso a seconda dell'entità dell'aggressione esterna e del substrato costituzionale del paziente.

parte la penetrazione degli allergeni nelle mucose delle vie aeree mentre dall'altra incrementa la sintomatologia clinica. In altri termini l'esposizione ad agenti allergenici va a stimolare, nei soggetti predisposti, la sintesi di anticorpi IgE. Se tale esposizione è continuata ed intensa la sintesi di IgE si incrementa progressivamente, creando le premesse per l'evidenziazione clinica del substrato allergico, che può essere comunque già identificato in fase preclinica con test allergologici in vivo (prick test cutanei) o in vitro (RAST o similari). L'esposizione ad altri agenti induce un incremento dello stato infiammatorio e potenzia quindi l'espressione clinica delle malattie allergiche.

parte la penetrazione degli allergeni nelle mucose delle vie aeree mentre dall'altra incre-
Peculiarità delle allergopatie respiratorie

Le allergopatie respiratorie si esprimono con fenomeni infiammatori nasali (riniti o rinosinusiti) e/o tracheobronchiali (asma e suoi equivalenti, come ad esempio tosse ricorrente intensa, scarsamente produttiva).

Le rinopatie possono essere differenziate in allergiche (di tipo perenne o stagionale), infettive (virali o batteriche) o di altro tipo (idiopatiche o vasomotorie e quelle definite NARES, cioè non allergiche ma con eosinofili). Sono da tener presenti poi le rinopatie occupazionali, da farmaci, da alimenti, quelle con poliposi, quelle atrofiche ecc. Se le rinopatie allergiche insorgono più frequentemente nell'età pediatrica (da allergeni liberati dai Dermatofagoidi) e nell'età giovanile (soprattutto forme stagionali da allergeni pollinici), quelle non allergiche si manifestano prevalentemente nell'età adulta.^(9,10)

L'asma bronchiale, che è differenziabile in una forma allergica, IgE-mediata (stagionale o perenne a seconda del tipo di sensibilizzazione atopica), ed in una cosiddetta intrinseca, in cui non è dimostrabile l'intervento di una sensibilizzazione allergica-atopica, è caratterizzata da (figure 8 e 9):

- infiammazione delle vie aeree che persiste, anche se attenuata, nei periodi intercritici, anche quando la sintomatologia acuta è stata superata ed i pazienti sono

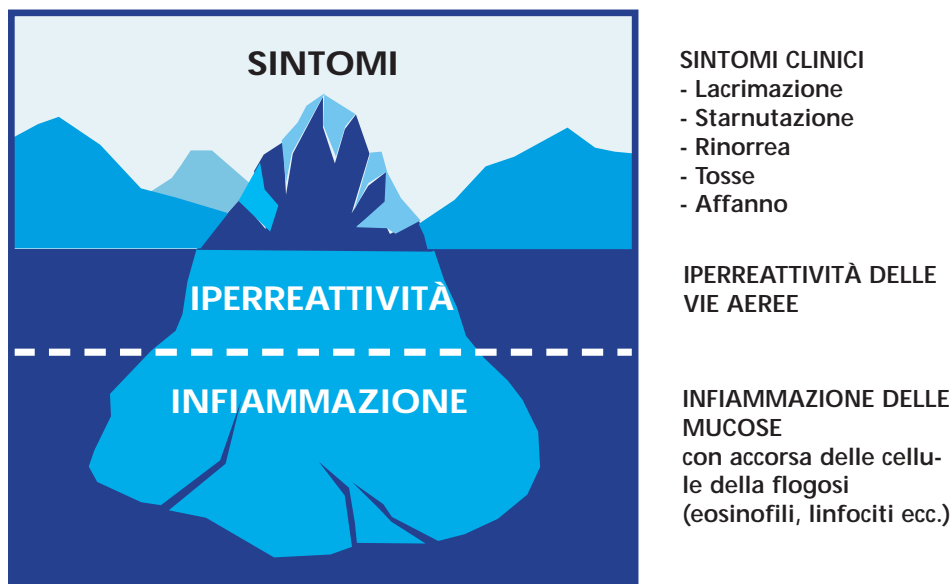


Fig. 8 - L'ICEBERG DELLA PATOLOGIA ALLERGICA

La sintomatologia clinica, che costituisce l'aspetto evidente delle allergopatie respiratorie (parte emersa dell'iceberg) poggia su di un substrato sommerso di iperreattività, che è a sua volta alimentato in gran parte da un sottofondo infiammatorio. Anche in assenza di sintomi clinici, sia la iperreattività che l'infiammazione permangono in fase sommersa, pronte a riemergere clinicamente quando stimoli appropriati (allergeni, agenti dell'inquinamento atmosferico ecc.) agiscono come fattori scatenanti.

asintomatici.

- Iperreattività bronchiale, sostenuta soprattutto, ma non esclusivamente, dal substrato infiammatorio, che è stimolato a sua volta da stimoli specifici (allergeni, agenti chimici presenti nei luoghi di lavoro) o aspecifici (virus, composti dell'inquinamento atmosferico esterno (ozono, derivati azotati, idrocarburi, particolato ecc.) o interno (soprattutto fumo di tabacco ecc.)).

- Reversibilità dell'ostruzione bronchiale, sia spontanea (soprattutto nelle forme iniziali e di lieve entità) che in seguito a terapia.



Fig. 9 - L'asma bronchiale è caratterizzato da ostruzione delle vie aeree determinata non solo dallo spasmo della muscolatura liscia ma anche dagli eventi infiammatori insorgenti nelle mucose delle vie aeree (infiltrazione di cellule flogistiche, edema ed ipersecrezione ecc.). Ne consegue che il paziente avverte fame d'aria ed ha la sensazione che i suoi bronchi siano ostruiti, come per l'azione di nodi scorsoi.

Rapporti tra patologie nasali e bronchiali

I due tratti dell'apparato respiratorio (quello superiore e quello inferiore) sono strettamente correlati e processi patologici che interessano il tratto superiore finiscono con il coinvolgere, prima o poi, in maniera diretta o indiretta, anche quello inferiore. È il caso ad esempio delle rinosinusi croniche, a substrato allergico o meno, che si associano o sono seguite da tracheo-bronchiti ricorrenti o da sindromi tussigene che costituiscono spesso degli equivalenti asmatici. Da tempo ci si è posto il problema su come l'infiammazione nasale, semplice o con sovrapposta infezione batterica, coinvolgesse le vie aeree inferiori. In realtà esiste spesso una compartecipazione di entrambi i settori allo stesso processo. È il caso della patologia allergica, in cui lo stesso substrato patogenetico IgE-mediato coinvolge tutte le vie aeree, anche se si esprime magari prima con rinosinopia e solo suc-

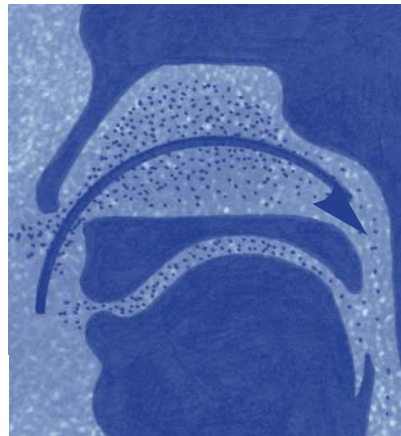


Fig. 10 - Il muco, prodotto nel naso o nei seni paranasali, gocciolando per gravità nelle vie aeree inferiori, stimola la flogosi anche a tale livello.

cessivamente con l'asma (figura 10).

Se si vanno a studiare i rinopatici allergici con test che valutano la reattività delle vie aeree inferiori (test di provocazione bronchiale) si trova spesso l'esistenza di una iperresponsività bronchiale a stimoli sia specifici (allergeni) che aspecifici (metacolina, istamina ecc.). Tale substrato di iperresponsività dà poi luogo alla comparsa di sintomi clinici in condizioni particolari di stimolazione, allorchè ad esempio la concentrazione allergenica atmosferica si eleva notevolmente, come avviene nel contesto di talune stagioni polliniche, in cui il rinopatico pollinosico comincia a presentare tosse e/o dispnea, che negli anni precedenti non aveva manifestato. Altro esempio è quando stimoli aspecifici (fumo di tabacco, non solo attivo ma anche passivo ecc.) agiscono esaltando il substrato di iperreattività aspecifica delle vie aeree. È il caso dei bambini con allergia al *Dermatophagoides*, che passano dalla rinite all'asma allorchè genitori o conviventi si mettono a fumare in casa. Questi stimoli specifici o aspecifici sono cioè tali che, in particolari condizioni di concentrazione elevata, riescono a superare i meccanismi di difesa, aggredendo le vie aeree inferiori. L'aggressione può avvenire direttamente o attraverso un coinvolgimento nasale, che a sua volta può avvenire con vari meccanismi. Può essere cioè stimolata nel naso l'insorgenza di neuroriflessi che vanno a scaricarsi sulle vie aeree inferiori con effetto broncospastico o comunque proinfiammatorio oppure il naso, ostruito dalla rinopatia, perde la sua peculiarità protettiva. Il naso nell'uomo ha infatti compiti importanti di depurazione, riscaldamento ed umidificazione dell'aria inalata. Se il rinopatico è costretto a respirare a bocca aperta inalerà aria inquinata e non riscaldata che più facilmente andrà a stimolare le vie aeree inferiori. Occorre anche considerare che un meccanismo importante di coinvolgimento tracheobronchiale ai processi patologici nasali è dato dal gocciolamento retronasale di muco. La secrezione che si produce nelle vie aeree superiori cola per gravità nelle basse vie con tutto il suo substrato di mediatori chimici della flogosi (istamina, leucotrieni, prostaglandine, citochine varie ecc.) che, agendo per contatto, indurranno l'insorgenza di flogosi tracheobronchiale con l'emergenza di sintomi tussigeni e/o dispnoici. Ne deriva che è decisamente utile, come vedremo anche in seguito, il trattamento con antistaminici di questa patologia, sì da ridurre la ipersecrezione catarrale, determinata, almeno in parte, dall'azione dell'istamina prodotta e secreta a livello nasale.

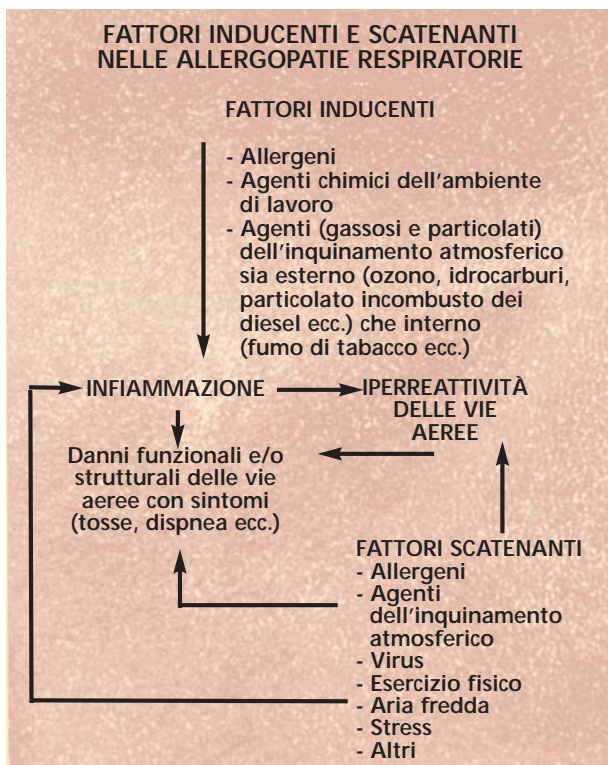


Fig. 11

sensibilizzare specificamente le vie aeree dei soggetti atopici, vari altri fattori possono indurre la comparsa di sintomi clinici agendo con meccanismo irritativo aspecifico (figura 11).

Aeroallergeni

Con questo termine vengono definiti gli antigeni che penetrano nelle vie aeree con l'aria inalata (figura 12). Tra questi troviamo gli antigeni stagionali, quali quelli veicolati da pollini di piante allergeniche, e quelli perenni. Tra i perenni a loro volta vengono inquadrati gli allergeni prodotti ed emessi dagli acari con le loro particelle fecali, nonché quelli veicolati dalla forfora di animali e, con frequenza decisamente più rara, da microfunghi. Sia questi ultimi che gli acari, pur potendo indurre sintomi perenni, sono caratterizzati dall'indurre, nei soggetti sensibilizzati, riacutizzazioni stagionali.

Gli allergeni e le malattie allergiche

Vengono definiti allergeni le sostanze eterologhe di natura glicoproteica in grado di indurre reazioni allergiche specifiche in soggetti ad esse sensibilizzati. Gli allergeni che determinano le reazioni cosiddette atopiche sono in grado di indurre, in soggetti predisposti, la sintesi di anticorpi IgE e di interagire successivamente con essi, determinando l'insorgenza di manifestazioni clinicamente evidenti.

Gli allergeni vengono differenziati, in base alle modalità di penetrazione nell'organismo, in quelli da inalazione o aeroallergeni, da ingestione, da iniezione o da contatto.

Occorre ovviamente tener presente che se gli allergeni costituiscono gli agenti in grado di sen-

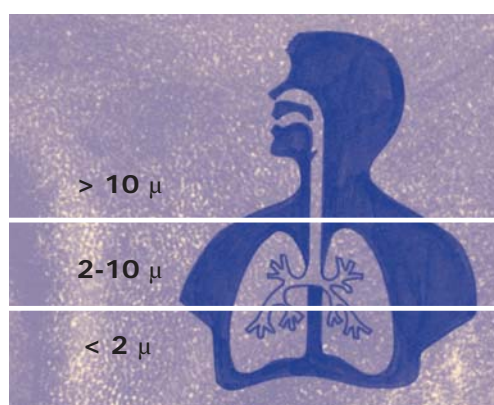


Fig. 12 - Le particelle inalate, tra cui quelle che contengono e liberano allergeni, si depositano a vari livelli nell'apparato respiratorio, in dipendenza delle loro dimensioni.

Allergeni stagionali: Pollini e pollinosi

Caratterizzata prevalentemente da rinopatia e da oculorinite che si può accompagnare a tosse e talvolta anche ad asma, la pollinosi costituisce, con la sua tipica ricorrenza stagionale, il prototipo delle allergopatie a patogenesi IgE-mediata. La sua comparsa viene stimolata e indotta dagli allergeni liberati dai granuli pollinici di talune piante che hanno peculiari caratteristiche, che qui descriviamo:

Sono abbondantemente diffuse sul territorio. Talvolta è però possibile che una sola pianta sia in grado di indurre pollinosi in persone predisposte che vivono in sua vicinanza. In tal caso si determinano le cosiddette pollinosi da vicinato, descritte, ad esempio, per la mimosa (*Acacia dealbata*).

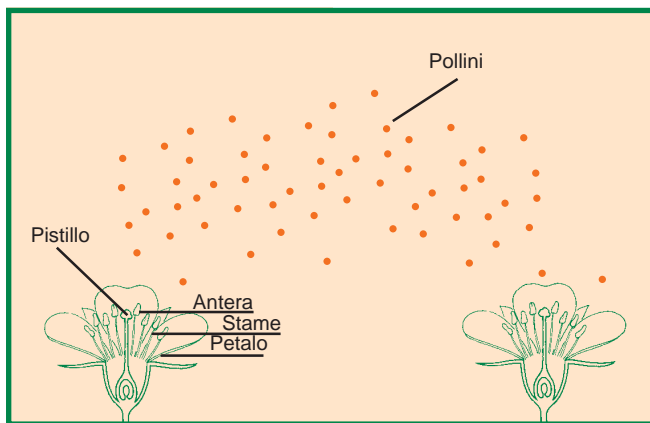


Fig. 13 - Durante il periodo stagionale di fioritura, le piante liberano il loro polline che, in quelle ad impollinazione anemofila (tra cui troviamo gran parte delle specie allergeniche) viene affidato al vento, il quale, distribuendolo nel territorio circostante, garantisce ad una parte di esso di raggiungere la parte femminile del fiore della stessa specie. Una volta raggiunto il pistillo, il granulo pollinico, tramite il tubo pollinico, va a fecondare l'ovulo, che è posto nell'ovario, alla base del carpello.

Utilizzano una pollinazione anemofila. (figura 13) Non avendo in genere mezzi di attrazione per insetti (petali colorati, nettare ecc.) e non potendo quindi emettere pollini in via entomofila, le piante allergeniche affidano al vento il proprio prodotto seminale, costituito appunto dal polline. Dal momento che il vento è un mezzo impreciso di trasporto, la natura ha dotato queste piante di una cospicua produzione pollinica. Gran parte del polline prodotto e liberato dalle antere (parte maschile del fiore) va infatti disperso sul territorio circostante e si deposita un pò ovunque, anche sugli occhi e sulle vie aeree dei passanti. Solo una minima parte riesce a raggiungere la parte femminile del fiore e, depositandosi sul pistillo o carpello, emette il tubo pollinico che, allungandosi, va a fecondare l'ovulo (figura 14). Tale evento garantisce, con il seme che ne deriva, la riproduzione della specie.

Se le piante allergeniche sono quasi sempre anemofile esiste però anche la possibilità che alcune con pollinazione

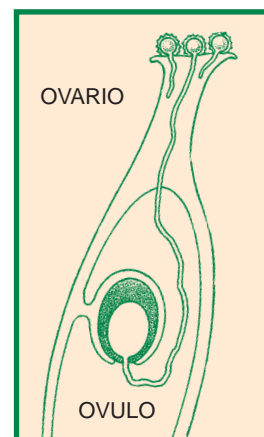


Fig. 14 - Particolare dell'ovario con l'ovulo all'interno fecondato dal polline mediante il tubo pollinico che si allunga.

entomofila o mista (sia anemofila che entomofila) inducano l'insorgenza di allergia. Dal momento però che il polline entomofilo è più grosso e meno volatile di quello anemofilo il suo spettro di azione è più ristretto e i soggetti che si sensibilizzano sono solo quelli che vivono vicino alla pianta che lo produce, ad esempio i giardinieri, che si possono sensibilizzare agli allergeni dei pollini emessi dai fiori delle serre, i quali sono generalmente innocui per la gran parte della popolazione.

- Il polline prodotto da queste piante ha notevoli doti di galleggiamento aereo. Esso, trasportato dalle correnti aeree, riesce a viaggiare a volte anche per molti chilometri, potendosi depositare anche molto lontano dalla fonte di produzione (figura 15).

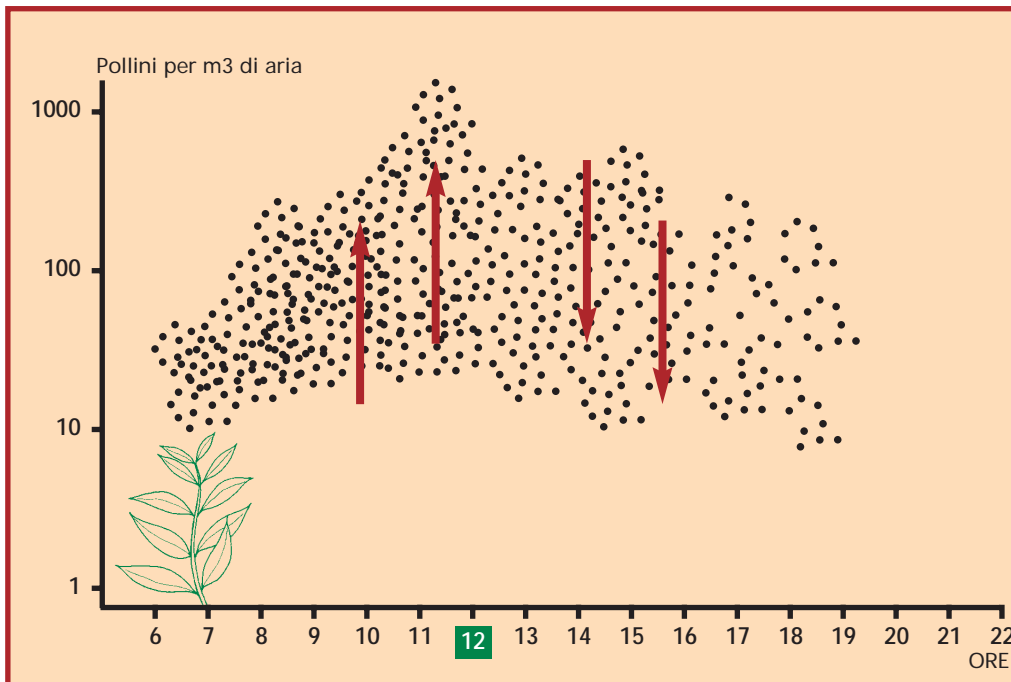


Fig. 15 - La liberazione del polline inizia in genere alle prime ore del giorno. Il polline tende a salire in atmosfera in concomitanza con le ore calde del mattino fino ad un picco che viene in genere raggiunto prima di mezzogiorno esso tende poi progressivamente a ricadere nelle ore pomeridiane.

Una volta che i pollini si depositano sulle mucose delle vie aeree liberano rapidamente il proprio contenuto proteico. Se tra queste proteine ce ne sono alcune ad attività allergenica e se il soggetto in causa è un allergopatico si verificherà una interazione allergeni-IgE sulla superficie dei mastociti con la conseguente liberazione e neoproduzione di mediatori chimici proinfiammatori. Ne risulterà l'insorgenza di flogosi delle vie aeree con la conseguente comparsa dei classici sintomi clinici.

È soprattutto la primavera il periodo dell'anno in cui insorge la sintomatologia cli-

nica nei soggetti pollinosici. Anche altri periodi, come l'autunno, possono essere però a rischio sia per la pollinazione delle Composite (*Artemisia*, *Ambrosia*), che per la seconda fase di fioritura di erbe come graminacee e *Parietaria*. Il monitoraggio aeropollinico continuato per anni ha consentito infatti di evidenziare l'esistenza di varie stagioni di pollinazione:⁽¹³⁾

Una bassa stagione invernale-preprimaverile, caratterizzata dalla pollinazione di alberi come il Cipresso ed il Nocciolo.

Un'alta stagione primaverile-estiva, in cui si colloca la pollinazione delle graminacee, della *Parietaria*^(14,15) e dell'Olivo⁽¹⁶⁾. A tal proposito è opportuno tenere presente, ai fini della programmazione delle proprie vacanze, che le graminacee nelle zone di montagna ed in Europa centrale e settentrionale fioriscono alcune settimane dopo che a livello delle zone costiere del mediterraneo.

Una stagione di media entità, tardo-estiva-autunnale, caratterizzata dalla pollinazione di Composite come l'*Artemisia* (Assenzio) e l'*Ambrosia*, oltre che dalla seconda stagione di pollinazione della *Parietaria* in Italia meridionale e dalla ripresa della fioritura di alcune specie di graminacee, soprattutto in Italia settentrionale. Durante tale periodo avviene anche la pollinazione di Chenopodiacee e di Amarantacee.

È evidente che ad avere importanza allergologica nel nostro Paese sono soprattutto le piante erbacee come le Graminacee (in particolare nelle zone interne dell'Italia centrale e settentrionale), la *Parietaria* (soprattutto nelle zone costiere dell'Italia meridionale e delle isole) e le Composite (Assenzio selvatico e gradualmente anche l'*Ambrosia* in alcune aree del Piemonte e della Lombardia).

Tra gli alberi abbiamo visto che il Nocciolo ed il Cipresso possono essere responsabili di pollinosi invernale, per cui le rinopatie allergiche indotte dal polline di questi alberi possono essere confuse con dei raffreddori virali che insorgono più frequentemente in questa stagione.

L'Olivo, albero caratteristico della macchia mediterranea, anche se è riscontrabile in altre zone del pianeta (Nord Africa, America latina, sud Australia, California ecc.), ha importanza allergenica tra fine maggio e giugno. La Betulla fiorisce in Italia settentrionale nel periodo primaverile, con un incremento negli ultimi anni, per la maggiore diffusione che sta avendo quest'albero, che per il suo aspetto elegante è tra i preferiti dagli architetti, i quali, senza preoccuparsi del suo potenziale allergenico, non esitano a piantarlo laddove possono, sia negli insediamenti urbani di nuova realizzazione che in quelli ristrutturati, con ovvie conseguenze per i pazienti che si sensibilizzano al suo polline.

Sulla base della sintomatologia clinica dei pazienti e della sua riacutizzazione stagionale non è difficile arrivare ad una diagnosi eziologica di pollinosi, effettuando i test cutanei con estratti allergenici. Questi vengono praticati con la metodica del prick test sulla superficie volare degli avambracci, utilizzando appunto estratti preparati a partire dai pollini separati al setaccio dalle piante raccolte allorchè sono in fase di emissione pollinica e trattati successivamente in modo da estrarre, purificare e standardizzare il contenuto allergenico. (Figura 16)

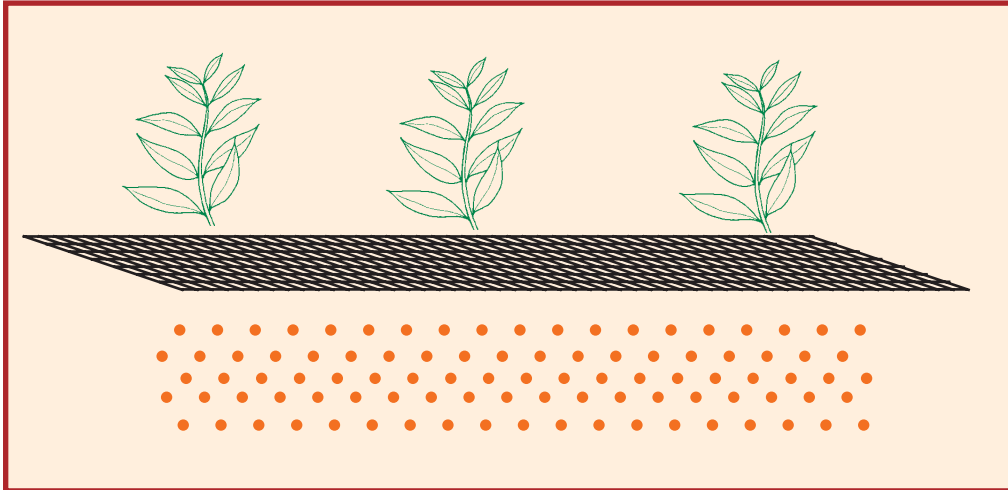


Fig. 16 A - Per mettere a punto gli estratti allergenici con gli antigeni dei pollini occorre separare i pollini stessi dalle piante. Per questo si utilizza un setaccio.



Fig. 16 B - Successivamente in microscopia ottica i pollini vengono separati dalle varie impurità.

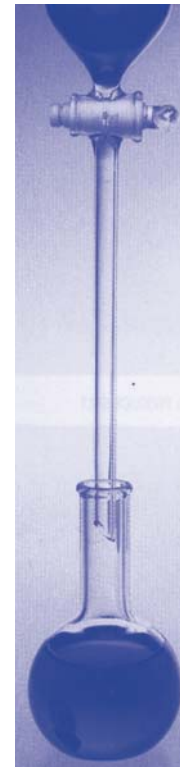


Fig. 16 C
Dai pollini vengono poi estratti gli allergeni e vengono preparati gli estratti diagnostici e terapeutici, utilizzando varie metodiche di purificazione e standardizzazione.

Studi recenti hanno consentito di evidenziare l'esistenza di una correlazione tra inquinamento atmosferico ed allergia da pollini (tabella 2).

Tabella 2

- Interazione tra agenti dell'inquinamento atmosferico e pollini, aumentando l'allergenicità di questi ultimi
- Effetto adiuvante immunologico con sensibilizzazione allergica ed incremento della sintesi di IgE negli atopici
- Effetti flogistici dei inquinanti sulle mucose delle vie aeree con facilitata penetrazione degli allergeni

Miceti

Tra gli aeroallergeni anche i miceti (figure 17 e 18) possono essere responsabili dell'insorgenza di sintomi clinici.



Fig. 17 - Spore di miceti cosiddette "umide" perché sono presenti in atmosfera soprattutto quando piove.



Fig. 18 - Spore di miceti cosiddette "seche" perché sono presenti in atmosfera prevalentemente nella stagione calda.

Allergopatie da interni

Ovviamente occorre considerare che la sensibilizzazione da allergeni degli ambienti interni colpisce soprattutto chi vive prevalentemente al chiuso (figura 20). Tali allergeni sono quelli liberati dagli acari del genere dermatoplogoide, dagli animali e pelo (soprattutto gatto) e, in taluni climi anche dagli scarafaggi.

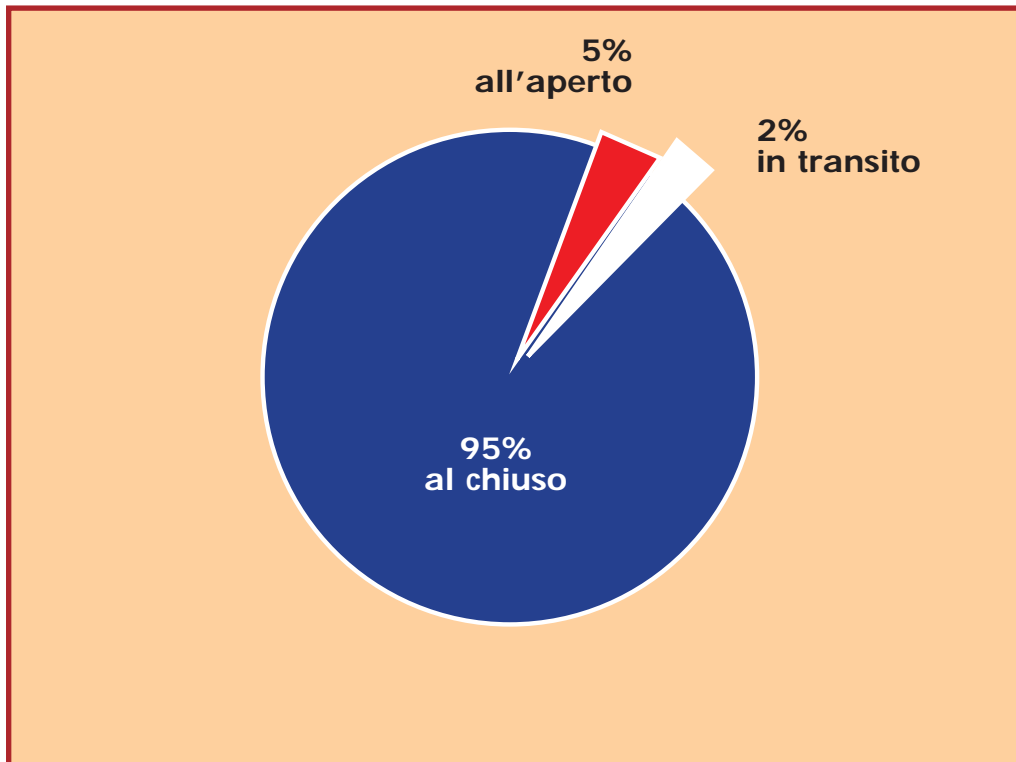


Fig. 20 - La vita dell'uomo moderno si svolge, in media, per il 95% al chiuso (casa, scuola o luogo di lavoro), per il 5% all'aperto e per il 2% in transito tra auto, treni ecc. Come conseguenza è più facile la sensibilizzazione ad agenti interni.

GLI ANTISTAMINICI ANTI H1

I farmaci antistaminici costituiscono un gruppo di agenti farmacologici in grado di antagonizzare gli effetti dell'istamina a livello dei suoi specifici recettori, denominati H1,H2,H3. Essi agiscono infatti con antagonismo competitivo con l'istamina inibendo, a livello recettoriale, gran parte dell'attività di questo mediatore.

I primi antistaminici anti H1 furono sintetizzati verso la fine degli anni '30 ad opera di Bovet (che, per questa scoperta, venne insignito del premio Nobel per la medicina nel 1957) ⁽¹⁷⁾, egli riuscì a dimostrare che un etere dietilaminico del fenolo inibiva nella cavia gli effetti dell'istamina. In quell'epoca le ricerche relative a questi prodotti servirono innanzi tutto a confermare il ruolo primario svolto dall'istamina come mediatore delle reazioni allergiche. Dopo la sintesi dei primi agenti (tripelenamina, clorfeniramina ecc.) negli anni '80 vennero immessi in commercio composti che furono definiti di seconda generazione, in quanto ottenuti modificando le catene laterali delle precedenti molecole.

Questi agenti (terfenadina, astemizolo, oxatomide, cetirizina e loratadina) sono dotati di minore solubilità lipidica con scarsa diffusibilità attraverso la barriera emato - encefalica e da più o meno elevata specificità, a seconda del composto, per il recettore H1.

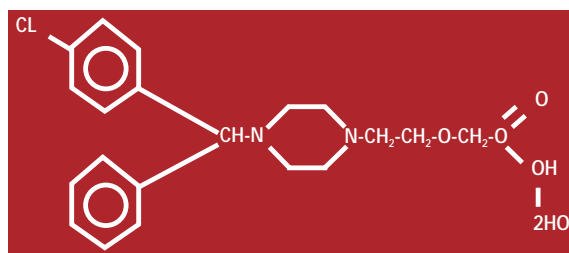
La cetirizina , uno dei più recenti composti, è dotata, oltre che di una netta attività antistaminica, di una azione antiinfiammatoria peculiare che sembra essere indipendente da quella più propriamente bloccante i recettori H1.

Aspetti strutturali

Gli antagonisti dei recettori H1 presentano alcune similitudini strutturali con l'istamina, dal momento che contengono un gruppo etilaminico. Tra gli agenti di prima generazione molti possiedono uno o due anelli eterociclici o aromatici che sono legati in vario modo al gruppo etilaminico mediante un legame chimico (Fig. 21).

È soprattutto la natura di questo

Fig. 21 - Struttura chimica della Cetirizina



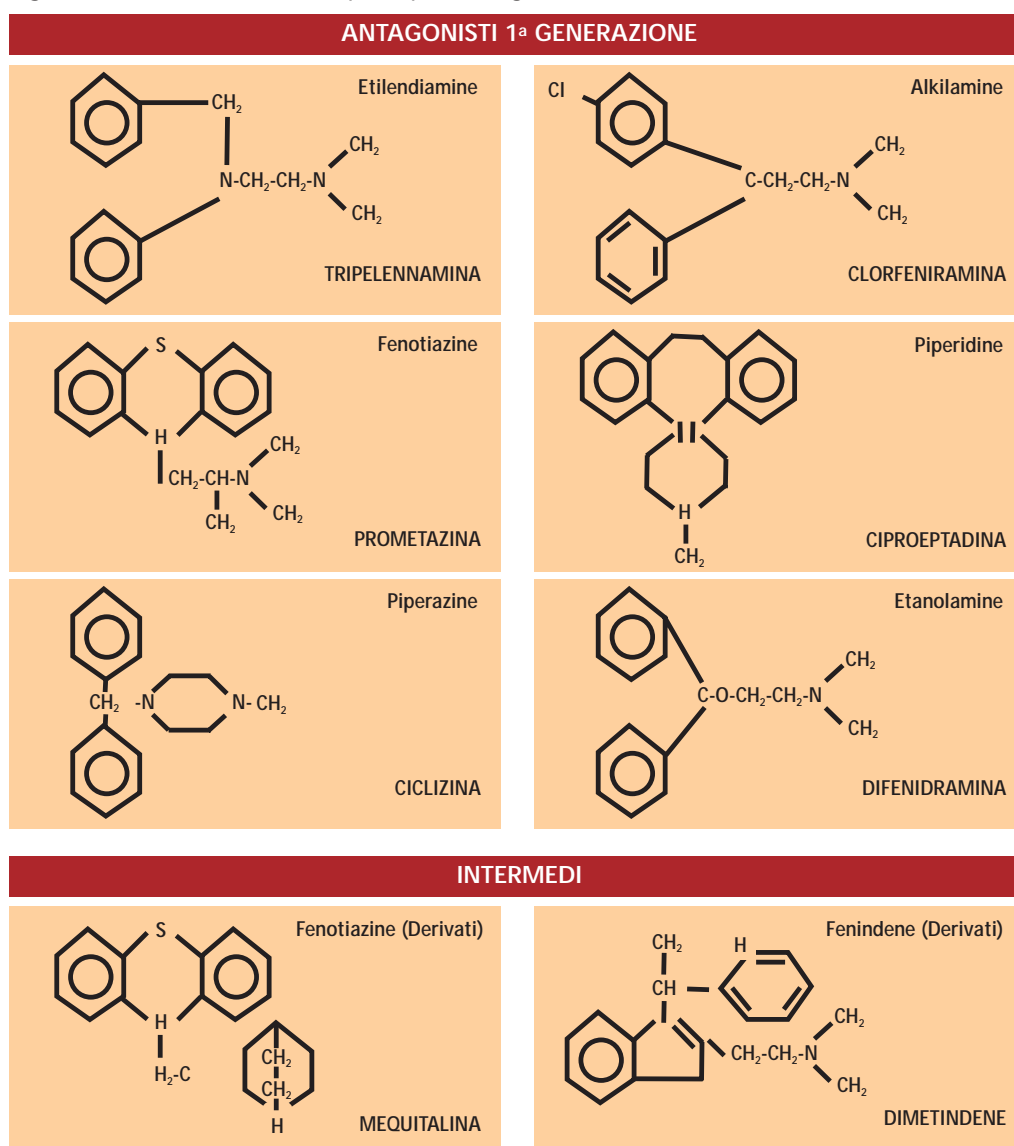
Principio attivo:	CETIRIZINA DICLORIDRATO
Formula:	C ₂₁ H ₂₅ N ₂ O ₃ CL ₂ HCL
Peso molecolare:	461,8
Aspetto:	polvere di colore bianco
Punto di fusione:	215/220°C
Solubilità:	solubile in acqua e metanolo poco solubile in cloroformio e acetone

GLI ANTISTAMINICI ANTI H1

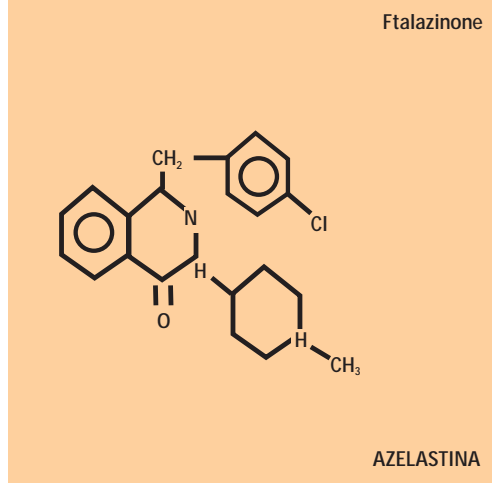
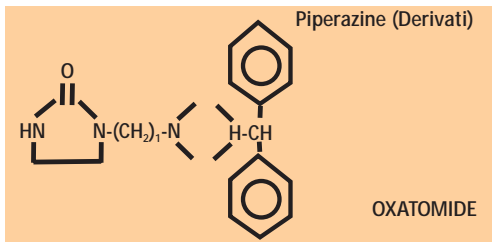
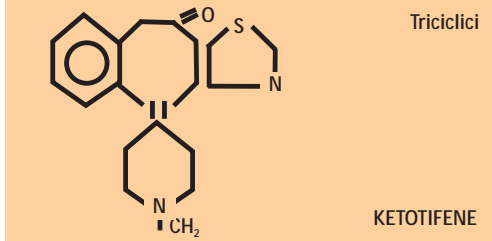
legame (azotato o di ossigeno o di carbonio) che è alla base della classificazione di questi agenti in sei gruppi principali . All'interno di ogni gruppo ci sono composti con effetto farmacologico,oltre che con possibili effetti collaterali, che variano da molecola a molecola.

Gli agenti appartenenti alla seconda generazione di antistaminici, caratterizzati da notevole riduzione e/o assenza di effetti sedativi,sono strutturalmente differenti e quindi non sono inquadrabili , se non parzialmente,nella classificazione tradizionale. Gli agenti anti-H1 vengono distinti, in base all'azione più o meno spiccata di sedazione sul sistema nervoso centrale, in quelli di prima generazione (effetto sedativo), generazione intermedia (sedazione ridotta), seconda generazione (privi di effetto sedativo) (figura 22). ⁽¹⁸⁾

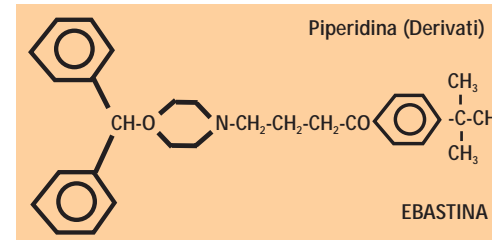
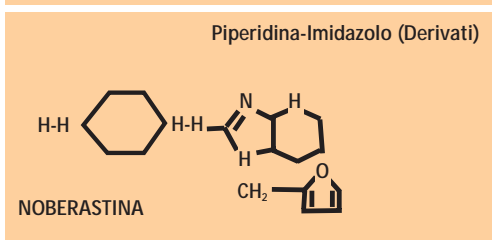
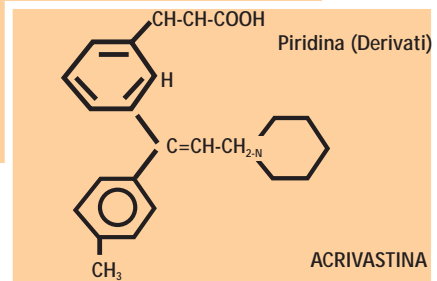
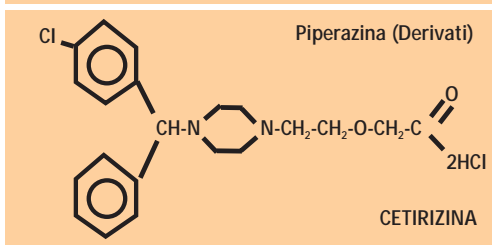
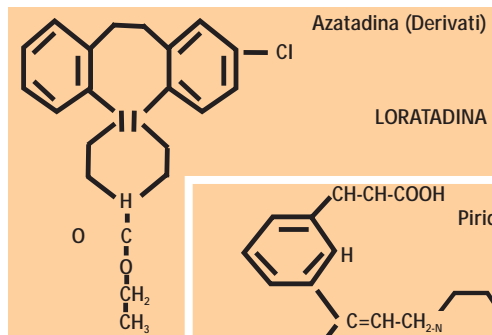
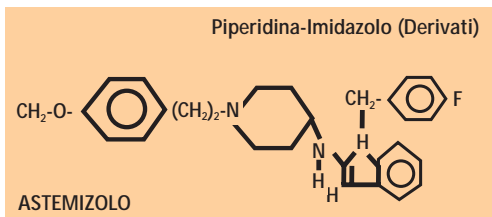
Fig. 22 - Struttura chimica dei principali antagonisti.



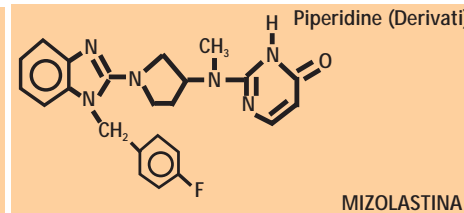
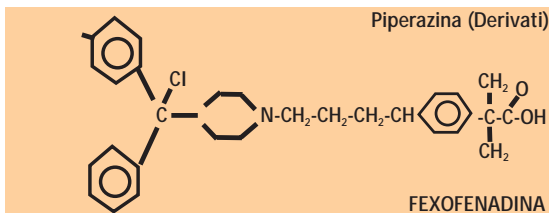
GLI ANTISTAMINICI ANTI H1



ANTAGONISTI 2^a GENERAZIONE



ANTAGONISTI DI RECENTE INTRODUZIONE IN COMMERCIO



**Farmacocinetica e farmacodinamica
degli antagonisti dei recettori H1 di prima generazione.**

Alcuni antistaminici di prima generazione come la clorfeniramina e la prometazina vengono ancora utilizzati, soprattutto in ambiente ospedaliero, in virtù della disponibilità di formulazioni per via parenterale che risultano essere indispensabili in alcune categorie di pazienti, come quelli in regime di ricovero, in cui è molto meno rischiosa l'insorgenza di un effetto sedativo.^(19,20)

Questi agenti presentano un antagonismo esclusivamente di tipo competitivo con il recettore H1. Potendo essere spiazzati più facilmente dal legame con il recettore stesso sono dotati di una efficacia clinica di durata sensibilmente più breve rispetto a quelli di seconda generazione.

La facile spiazzabilità dell'antagonista dal suo recettore spiega la necessità di ripetute assunzioni giornaliere dei prodotti di prima generazione al fine di assicurare livelli ematici sufficienti a garantire l'effetto clinico. Naturalmente l'incremento delle dosi comporta inevitabilmente anche un innalzamento della intensità degli effetti secondari, in particolare la sedazione.

Dopo l'assunzione di una dose singola orale di questi prodotti la concentrazione ematica massima viene raggiunta in circa 2-3 ore.

L'effetto clinico comincia ad evidenziarsi dopo circa mezz'ora, raggiunge la massima intensità tra la prima e la seconda ora e presenta una durata differenziata a seconda dell'agente impiegato.

La più spiccata lipofilia degli antistaminici di prima generazione rende ragione della facilità con cui prodotti come la clorfeniramina e la prometazina attraversano la barriera emato-encefalica inducendo i ben noti effetti clinici di sedazione e riduzione dell'attenzione.⁽²¹⁾

**Farmacocinetica e farmacodinamica
degli antagonisti dei recettori H1 di seconda generazione.**

Tutti gli antagonisti H1 di seconda generazione sono prodotti disponibili solo per via orale e vengono assorbiti dal tratto digerente con grande facilità, infatti il picco plasmatico viene raggiunto mediamente in circa 2 ore.

I livelli sierici di questi farmaci sono sempre relativamente bassi e ciò suggerisce la possibilità di una loro elevata estrazione epatica e/o di una loro diffusa distribuzione nei tessuti.

L'emivita ematica è molto variabile, essendo più breve per prodotti quali loratadina e cetirizina e decisamente più lunga per altri come l'astemizolo.^(22,23,24)

La durata dell'effetto farmacologico presenta una spiccata variabilità ed è, ovviamente, molto più lunga dell'emivita ematica, essendo legata al volume di distribuzione del farmaco nonché all'azione dei metaboliti che rimangono anch'essi in forma attiva per molto tempo.⁽²³⁾

L'emivita plasmatica nei soggetti di età giovanile risulta essere mediamente intermedia tra quella del bambino, abitualmente molto più breve,⁽²⁵⁾ e quella dell'anziano, in cui l'eliminazione dall'organismo appare più lenta con conseguente rischio di accumulo.⁽²⁶⁾ Nel soggetto anziano è verosimile che la ridotta funzionalità epati-

ca legata ai processi di invecchiamento ed al diminuito flusso ematico possa essere alla base di una ridotta metabolizzazione. La maggior parte degli antistaminici di seconda generazione viene infatti metabolizzata prevalentemente a livello epatico ad opera del sistema del citocromo P450. Ciò può comportare che se farmaci in grado di inibire questo sistema (es. ketoconazolo, macrolidi ecc.) vengono assunti in concomitanza con taluni antistaminici, come ad esempio la terfenadina o l'astemizolo, possono causare un abnorme accumulo di questi agenti e dei loro metaboliti nell'organismo con conseguente rischio di insorgenza di reazioni secondarie anche gravi, come quelle a livello cardiaco, che possono arrivare ad eventi tachiaritmici, fino alla torsione di punta.⁽²⁷⁾ È per tale motivo che la terfenadina è stata ritirata dal commercio, ed è stata sostituita dal suo metabolita fexofenadina. Altri nuovi anti-H1, come ad esempio cetirizina e loratadina, non hanno invece tali effetti.

La cetirizina, in particolare, viene eliminata per almeno il 60-70 % attraverso la via urinaria e solo per il 10% attraverso la via epatica. Queste caratteristiche farmacocinetiche motivano il rallentamento della metabolizzazione di questo prodotto in condizioni di insufficienza renale ⁽²⁸⁾ e, in misura minore, negli anziani e nei pazienti con gravi epatopatie.^(28,29)

Per quel che riguarda le modalità con cui si valutano gli effetti farmacologici degli antistaminici ricordiamo la valutazione subiettiva del miglioramento sintomatologico, sia a livello nasale (prurito, starnuti, rinorrea ecc.) che a livello cutaneo (prurito).

Una misura sicuramente più obiettiva consiste poi nella misurazione della intensità e della durata dell'inibizione svolta da questi prodotti sul pomfo cutaneo indotto da istamina, allergeni o altri agenti. La soppressione del pomfo viene abitualmente considerata comparabile alla efficacia terapeutica, di riduzione cioè della sintomatologia.

Dopo una singola dose per via orale l'effetto clinico dei nuovi antiH1 inizia abitualmente entro un'ora, mentre l'effetto massimo di soppressione del pomfo cutaneo può essere calcolato tra la 5^a e la 7^a ora; spesso più precocemente del raggiungimento del picco ematico.

L'effetto clinico dura per molte ore dopo il raggiungimento del picco ematico e può persistere anche in presenza di minimi livelli sierici di farmaco.^(30,31) Ciò è probabilmente da ricondurre alla persistenza in circolo di metaboliti farmacologicamente attivi.

Lo spiccato e prolungato effetto farmacologico di inibizione delle manifestazioni cutanee pomfoidi ci rende ragione della necessità di interrompere la terapia con antistaminici per un adeguato periodo di tempo prima dell'effettuazione dei tests allergologici cutanei diagnostici, mentre le indagini sierologiche, come il RAST, non richiedono sospensione della terapia. Prudenzialmente la sospensione degli anti-H1 prima dei test cutanei dovrebbe essere di una settimana per tutti gli agenti ⁽³⁰⁾ ad eccezione dell'astemizolo che, per le peculiari caratteristiche di farmacodinamica, deve essere sospeso per almeno 6-8 settimane.

Sebbene ci siano state segnalazioni circa la possibilità di una riduzione dell'effi-

cacia terapeutica del trattamento antistaminico allorchè si utilizzano questi prodotti per periodi prolungati di tempo, come settimane o mesi ⁽³¹⁾, studi recenti non sembrano confermare questi riscontri, infatti l'uso di antistaminici di seconda generazione per periodi variabili dalle 4 alle 12 settimane non hanno dimostrato perdite significative della potenza dell'effetto bloccante i recettori H1.⁽³²⁾

È molto probabile pertanto che le segnalazioni riportate negli anni precedenti relative a riduzioni dell'effetto farmacologico degli agenti di vecchia generazione siano da ricondurre in buona parte a una ridotta assiduità dei pazienti nell'assumere tali prodotti onde evitare la comparsa di effetti collaterali.

Efficacia degli antistaminici

Gli effetti degli antistaminici sulle reazioni allergiche sono ampiamente dipendenti dalla inibizione competitiva dei recettori H1, ma l'efficacia può essere differente nei vari distretti dell'organismo ⁽³³⁾. Nel naso, ad esempio, l'istamina determina vasodilatazione ed iperproduzione di liquidi con conseguente rinorrea. Nei polmoni essa contribuisce a determinare, con vari altri mediatori, broncocostrizione e produzione di muco, mentre nella cute induce vasodilatazione con conseguente essudazione di liquidi (orticaria). A livello sistemico l'istamina può indurre eventi anafilattici.

Gli antistaminici sono in grado di modificare le reazioni cliniche osservabili nella fase precoce della risposta allergica durante la quale, come è noto, l'istamina gioca un ruolo primario rispetto alla fase ritardata.

Gli effetti differenti dell'istamina, dei leucotrieni e delle prostaglandine nell'indurre reazioni allergiche dipende anche dalle loro rispettive concentrazioni nei siti della flogosi, oltre che dalla diversa distribuzione dei recettori nei vari tessuti sedi di infiammazione.

L'entità della produzione differente di istamina e di metaboliti dell'acido arachidonico durante le varie fasi della reazione allergica può essere in relazione con differenti sottotipi di mastcellule riscontrabili nei vari organi quali ad esempio la cute, l'intestino e le vie aeree superiori ed inferiori.

L'utilizzo ottimale degli antistaminici è quello che avviene prima dell'esposizione agli allergeni, in modo tale che l'antagonista possa occupare il recettore prima del rilascio di istamina.

Questo principio è, ovviamente, di grande importanza nel contesto della prevenzione degli eventi anafilattici ed anafilattoidi che possono insorgere in corso di anestesia per intervento chirurgico o per uso di mezzi di contrasto ai fini diagnostici.^(34,35) In tal caso il trattamento anti H1, eventualmente in associazione con antagonisti dei recettori H2 ⁽³⁶⁾, deve essere iniziato, in via profilattica, prima della effettuazione delle indagini a rischio. In queste situazioni la cetirizina, tenendo conto anche della sua buona tollerabilità cardiovascolare, costituisce un farmaco sicuramente utile.^(37,38)

Gli effetti clinici correlati con la fase ritardata delle reazioni allergiche (ad esempio la congestione con conseguente sensazione di ostruzione nasale), come è noto, risentono poco della terapia antistaminica, mentre sono invece generalmen-

te ben controllati dall'uso dei corticosteroidi, per le loro peculiarità farmacologiche. Malgrado che per alcuni antagonisti H1 di seconda generazione (in particolare la cetirizina) siano state evidenziate proprietà "antiinfiammatorie" sostenute da meccanismi differenti dal solo blocco dei recettori H1^(39,40,41) per alcune affezioni cliniche come l'asma bronchiale^(42,43) e l'anafilassi⁽⁴⁴⁾, l'efficacia clinica di questi agenti, se somministrati da soli, è piuttosto modesta.

Numerosi fattori possono essere infatti responsabili della ridotta efficacia degli antistaminici nell'asma e nell'anafilassi. (tabella 3)

Tabella 3 - Ipotesi sui fattori in grado di ridurre l'efficacia clinica degli antagonisti dei recettori H1 nell'asma bronchiale e nell'anafilassi.

- 1) I livelli di istamina nei distretti tissutali sono troppo alti per potere essere bloccati dalle concentrazioni di farmaco ottenibili con le abituali posologie.
- 2) Effetto clinico secondario all'azione di altri mediatori oltre l'istamina (leucotrieni, PAF, proteasi neutre, fosfolipasi A2).
- 3) Gli effetti dell'istamina sono mediati sia da recettori H1 che H2, pertanto è necessaria l'azione combinata degli antagonisti di entrambi i recettori per ottenere una risposta clinica ottimale.

Da Marone 1997⁽³⁵⁾

MECCANISMO D'AZIONE

Azione sui recettori H1 dell'istamina

L'effetto farmacologico degli antistaminici consiste in un antagonismo competitivo con il recettore H1. La molecola si lega infatti al recettore H1 e, impedendo all'istamina endogena il contatto col recettore stesso, impedisce al mediatore di svolgere le sue funzioni.⁽⁴⁵⁾

Il legame dell'antagonista col recettore non induce alcuna attivazione nel recettore stesso e può essere facilmente reversibile. Il rapporto tra numero di recettori occupati dall'istamina endogena ed il numero di recettori occupati dall'antistaminico dipende infatti dalle concentrazioni del mediatore e dei farmaci antagonisti (e /o dei loro metaboliti) a livello del sito recettoriale.⁽⁴⁵⁾

Per quanto concerne gli antagonisti di nuova generazione è stato dimostrato che, a basse concentrazioni, il meccanismo d'azione è tipicamente competitivo mentre a concentrazioni più elevate questi agenti inducono effetti in vitro tali da far supporre l'insorgere di un meccanismo non competitivo.

Il legame dei nuovi antagonisti con il recettore è più lento ad instaurarsi ma molto più stabile nel tempo e meno facilmente reversibile.⁽¹⁹⁾

Queste caratteristiche sono particolarmente vantaggiose nella pratica clinica, dal

momento che consentono di ridurre il numero giornaliero di assunzioni del farmaco, con conseguente migliorata tollerabilità da parte dei pazienti, garantendo altresì una azione di blocco dei recettori molto efficace e prolungata nel tempo. La scarsa attitudine degli antagonisti di nuova generazione ad attraversare, ai comuni dosaggi, la barriera emato-encefalica, li rende inoltre pressochè esenti dall'indurre effetti secondari sul SNC.⁽⁴⁶⁾

Attività antiallergica

Sebbene gli antagonisti dei recettori H1 vengano comunemente chiamati "antistaminici", alcune di queste molecole possiedono effetti farmacologici che vanno al di là della semplice azione competitiva recettoriale.⁽³³⁾

L'azatadina, un antistaminico di prima generazione, è stato il primo antagonista H1 in cui è stata dimostrata una attività antiallergica. Con il suo uso è stata infatti osservata una ridotta produzione di leucotrieni dai mastociti in corso di reazione allergica immediata.⁽⁴⁷⁾

Altri studi in vitro hanno anche evidenziato che alcuni antistaminici di prima generazione come la idrossizina e la clorfeniramina sono in grado di indurre una inibizione del rilascio di mediatori chimici ad attività proinfiammatoria nel contesto di reazioni allergiche IgE-mediate.

Sono stati però soprattutto gli antagonisti di seconda generazione ad essere studiati estensivamente per quanto riguarda questa particolare proprietà .

In vitro questi agenti hanno dimostrato di essere in grado di inibire, da cellule mastocitarie e da basofili circolanti, sia di animali da esperimento che umani, il rilascio sia di istamina e di leucotrieni che di altri mediatori della flogosi, in risposta a stimoli sia immunologici che di altro tipo.⁽⁴⁵⁾

L'applicabilità clinica di queste proprietà, soprattutto per gli anti-H1 di prima generazione, non è però proponibile, se si considera che per ottenere in vivo i medesimi effetti cellulari osservati in vitro sarebbero necessarie concentrazioni molto più elevate di quelle normalmente usate a scopo terapeutico e tali da determinare l'insorgenza di reazioni indesiderate.⁽⁴⁶⁾

Per quanto concerne la cetirizina, questo prodotto presenta effetti antiallergici che possono essere osservati anche alle dosi utilizzate nella pratica clinica.

Le osservazioni a livello della cute possono essere effettuate utilizzando il modello sperimentale della finestra cutanea. L'asportazione degli strati superficiali cornei consente infatti di recuperare e studiare le cellule ed i mediatori rinvenibili localmente per effetto della reazione infiammatoria tardiva indotta dall'allergene o da altri agenti flogogeni.

Proprio utilizzando questa tecnica è stato possibile evidenziare taluni effetti di tipo antiinfiammatorio ed antiallergico indotti dalla cetirizina nella fase tardiva della risposta, in particolare l'inibizione del reclutamento di eosinofili, neutrofilii e basofili, nonché del rilascio di istamina, nei diversi siti cutanei cimentati con l'allergene.^(48,49,50,51)

Queste osservazioni sulla cute sono state seguite, negli anni successivi, da un numero considerevole di ricerche sull'effetto inibente della cetirizina sull'accumulo di eosinofili in vari siti dell'organismo (cute, naso, bronchi) cimentati con specifici

allergeni. Tale effetto è di indubbio significato clinico e terapeutico, considerando il ruolo centrale svolto dagli eosinofili nelle fasi ritardate della risposta allergica. È noto infatti che, in modelli cutanei sperimentali, 12-48 ore dopo l'iniezione dell'allergene cui il paziente è sensibilizzato si assiste all'instaurarsi di un infiltrato costituito soprattutto da eosinofili. Ebbene è stato dimostrato che la cetirizina è in grado di inibire in gran parte questo fenomeno.⁽⁵²⁾

Numerose ricerche hanno poi dimostrato l'attività della cetirizina nel controllare l'adesione degli eosinofili agli endoteli grazie alla sua azione di modulazione dell'espressione delle molecole di adesione (Intercellular adhesion molecule 1-ICAM 1).^(53,54,55) L'espressione dell'ICAM 1 sulle cellule viene infatti considerato un "marker" dell'infiammazione allergica nei soggetti atopici in risposta allo stimolo allergico specificamente sensibilizzante.⁽⁵⁶⁾

Utilizzando il modello sperimentale della stimolazione congiuntivale con allergene⁽³⁹⁾ è stato dimostrato che la cetirizina è in grado di controllare l'espressione dell'ICAM 1 sulle cellule della congiuntiva nella fase infiammatoria sia precoce che tardiva, sopprimendo l'afflusso di eosinofili e linfociti in risposta allo stimolo allergenico e riducendo di conseguenza il punteggio dei sintomi clinici congiuntivali.

È stato altresì dimostrato che la cetirizina è in grado di ridurre l'espressione dell'ICAM 1 sulle cellule nasali di bambini con allergia di tipo perenne agli acari della polvere in fase asintomatica ma con flogosi minima persistente.⁽⁴⁰⁾

A livello cutaneo la cetirizina inibisce la risposta pomfoide ed eritematosa al PAF (platelet activating factor), un mediatore chimico della flogosi che ha anche azione chemiotattica per varie cellule infiammatorie nella fase tardiva. In vitro inoltre la cetirizina a dosi fisiologiche inibisce la produzione di anione superossido da eosinofili di soggetti atopici stimolati con PAF.

La cetirizina è in grado di modulare anche gli effetti di altre cellule implicate nella reazione allergica come neutrofili, basofili, piastrine e macrofagi. È stato infatti dimostrato che questa molecola riesce a modulare la produzione del leucotriene B4 da neutrofili di riniti allergici cimentati in vitro con Ca⁺⁺ ionoforo.

A livello cutaneo riduce poi l'accumulo di neutrofili recuperati nei fluidi aspirati da una finestra cutanea durante la reazione ritardata ad uno stimolo allergenico.⁽⁵⁷⁾

Con la stessa tecnica della finestra è stato poi osservato che la cetirizina rallenta significativamente l'accorsa di basofili nel sito cutaneo ove è stato applicato l'allergene.

A livello nasale è stato dimostrato che la cetirizina svolge un'azione antiinfiammatoria, riducendo il rilascio di mediatori infiammatori quali TAME esterasi e triptasi, tipici mediatori della risposta immediata. L'attività TAME esterasica nelle secrezioni nasali può essere comunque evidenziata anche nella fase ritardata, essendo dipendente dall'aumentata permeabilità vascolare.

Un trattamento di 10 giorni con una posologia di 10 mg/die di cetirizina è stato in grado di inibire sia la risposta nasale precoce che tardiva alla stimolazione con allergene in pazienti con rinite allergica.⁽⁵⁸⁾ In questa stessa categoria di soggetti è stata poi evidenziata, nei fluidi nasali dopo utilizzo di cetirizina, una riduzione della produzione di mediatori infiammatori degli eosinofili come l'ECP.⁽⁵⁹⁾

Premesso che questo farmaco non può essere considerato classicamente antia-

smatico, esso contribuisce però a favorire a livello bronchiale una broncodilatazione in soggetti con asma a substrato allergico-atopico.⁽⁶⁰⁾

Un pretrattamento con cetirizina 15 mg bid per 7 giorni non produce invece, rispetto al placebo, alcun significativo effetto sulla risposta immediata all'inalazione dell'allergene ma attenua la caduta del FEV1 e l'incremento delle resistenze delle vie aeree che, in pazienti con asma bronchiale allergico, sono osservabili soprattutto nella fase ritardata della risposta.⁽⁶¹⁾

La cetirizina è stata sperimentalmente somministrata anche per via inalatoria nasale, alla concentrazione dello 0.25% , in soggetti con rinite allergica ed ha dimostrato di essere in grado di innalzare la soglia di reazione alla stimolazione con l'allergene.⁽⁶²⁾ In altri studi ,somministrata per via orale e/o inalatoria ,non ha dimostrato alcun effetto sulla responsività bronchiale alla metacolina ⁽⁶³⁾ e sulla risposta immediata al test di broncprovocazione con allergene.⁽⁶⁴⁾

Utilizzando invece il test di broncprovocazione con istamina Brick et al.⁽⁶⁵⁾ hanno dimostrato che la cetirizina, da 5 a 20 mg, può indurre un effetto protettivo dose-dipendente sul broncospasmo indotto con questo mediatore in pazienti affetti da asma lieve.

Mediante lo stesso test di stimolazione risultati simili sono stati raggiunti con una dose singola di cetirizina in pazienti con asma stabile .In questo stesso studio l'effetto farmacologico di 10 mg di cetirizina è stato superiore a quello prodotto con 10 mg di astemizolo, 4 mg di bromfeniramina, 4 mg di ciproptadina e 60 mg di terfenadina .

L'assunzione di cetirizina ha effetto di modulazione in senso inibente sulla conta delle cellule infiammatorie a livello nasale nonché nelle vie aeree inferiori.

Sempre a livello nasale è stato possibile evidenziare una ridotta infiltrazione di cellule eosinofile in pazienti con rinite allergica stagionale pretrattati con 10 mg/die di cetirizina per 14 giorni.

In pazienti con asma bronchiale allergico la somministrazione di cetirizina 15mg/bid per 7 giorni è stata in grado di indurre una significativa riduzione della conta totale delle cellule e degli eosinofili nei fluidi recuperati in corso di lavaggio broncoalveolare dopo stimolazione con allergene.

Effetti collaterali

Il problema degli effetti collaterali degli antagonisti dei recettori H1 è di cruciale importanza se consideriamo che l'uso terapeutico dei prodotti di prima generazione si è andato progressivamente riducendo per la entità delle reazioni indesiderate, piuttosto che per l'efficacia clinica, che era invece spesso buona. D'altra parte l'enorme utilizzo di questi farmaci nel trattamento delle malattie allergiche ⁽⁶⁶⁾ impone la scelta di presidi farmacologici con rapporto rischio/beneficio particolarmente favorevole.⁽⁶⁷⁾

Come è noto gli antagonisti di prima generazione, in virtù della maggiore liposolubilità ⁽⁶⁸⁾ e della ridotta selettività per i recettori H1 ⁽⁶⁹⁾, attraversano facilmente la barriera ematoencefalica, inducendo un insieme di effetti di tipo

dopaminergico, serotoninergico e colinergico con sonnolenza ecc., (vedi tab 4). Tra questi la idrossizina è tra i pochi prodotti ad essere ancora utilizzata nel trattamento della orticaria e della dermatite atopica, in quanto la sua spiccata azione antipruriginosa e moderatamente sedativa risulta particolarmente vantaggiosa in queste condizioni cliniche.⁽⁶⁶⁾

Nella tabella 4 vengono indicati i quattro tipi principali di reazioni avverse.

Tabella 4 - Principali tipologie di reazioni avverse secondarie all'uso di antistaminici

Reazioni da stimolazione: comprendono stimolazione dell'appetito, spasmi muscolari, insonnia, nervosismo, irritabilità, tremore e tachicardia.

Reazioni neuropsichiatriche: ansietà, confusione, depressione, e, più raramente, allucinazioni e psicosi.

Effetti neurologici periferici: sono secondari a blocco colinergico es. pupille dilatate, abbassamento della vista, secchezza delle fauci, ritenzione urinaria, costipazione, impotenza. Più raramente parestesie e paralisi.

Reazioni depressive: sedazione, sonnolenza, ridotto stato di allerta ed abilità cognitiva con conseguente inabilità alla guida.

Adattata da Du Buske (33).

Una particolare attenzione deve essere posta nell'utilizzo degli antistaminici di prima generazione negli anziani per la maggiore frequenza in questi di reazioni secondarie ed a pazienti con attività lavorative richiedenti una vigilanza ottimale. È stato infatti recentemente dimostrato che in questi soggetti l'utilizzo di anti-H1 di prima generazione può causare incidenti sul lavoro per insorgenza di effetti secondari in misura maggiore rispetto all'impiego di farmaci ipnotici o narcotici.⁽⁷⁰⁾

Abbiamo poi già avuto modo di dire che l'apparente decremento dell'efficacia clinica nel tempo degli antagonisti H1 di prima generazione è molto probabilmente dovuto ad una loro ridotta assunzione da parte dei pazienti, verosimilmente per la comparsa di reazioni secondarie, piuttosto che per una reale perdita di potenza farmacologica durante i trattamenti a lungo termine.

La seconda generazione di antagonisti H1 ha rappresentato un notevole passo avanti da un punto di vista terapeutico, grazie al più favorevole rapporto rischi/benefici.

Questi agenti non presentano inoltre attività anticolinergica, antidopaminergica, anti-serotoninergica e non perdono l'efficacia terapeutica anche per somministrazioni di 12 settimane.

L'alta selettività per i recettori H1, la scarsa liposolubilità ed il trascurabile passaggio attraverso la barriera ematoencefalica rendono ragione del modesto effetto sedativo.

Soprattutto la comparsa di sedazione costituisce un aspetto molto importante da controllare allorché si utilizzano antistaminici (anche di ultima generazione) per la sicurezza di coloro che guidano o che svolgono lavori a rischio nonché per il rendimento scolastico o comunque del lavoro che richiede un'applicazione intellettuale.

La valutazione del grado di sedazione eventualmente indotto dagli antagonisti H1 può essere effettuata sia con tests che riguardano la guida (reale o simulata) sia con tests psicomotori (esame della memoria, della vigilanza), sia con tests soggettivi (scale analogiche visive) che infine con indagini strumentali (EEG, potenziali acustici evocati ecc.).^(71,72)

Esistono inoltre test psicometrici piuttosto complessi che valutano il rapporto rischio/beneficio correlato con l'uso di antistaminici, soprattutto in relazione all'eventuale riduzione dell'attività visiva e/o motoria.⁽⁷³⁾

Per quel che riguarda l'effetto elettrocardiografico principale indotto soprattutto da astemizolo e terfenadina esso è costituito da un allungamento dell'intervallo Q-T che può condurre non solo a tachicardia ma anche ad aritmie a volte anche gravi come la torsione di punta fino ad arrivare allo shock cardiogeno.⁽⁶⁶⁾

I sintomi clinici associati ad aritmia conseguenti ad allungamento del tratto Q-T comprendono vertigini, sincope o collasso, palpitazioni, possibilità di morte improvvisa. Studi condotti utilizzando astemizolo hanno dimostrato che 30 mg di questo farmaco non alterano i tests di guida e dosaggi maggiori (30 mg qd) per 7 giorni non modificano i tests oculovestibolari.

Per quanto riguarda la cetirizina alcuni studi hanno dimostrato che 5, 10 e 20 mg non influenzano in alcun modo la capacità psicomotoria e la guida.⁽⁷⁴⁾

Risultati simili sono stati raggiunti utilizzando dosaggi maggiori (10 mg qd).⁽⁷⁵⁾

In generale si può dire che i più comuni antistaminici di seconda generazione (astemizolo, loratadina, cetirizina ecc), ai dosaggi consigliati, non inducono rilevanti effetti secondari a carico del SNC.

L'associazione di antistaminici di seconda generazione quali astemizolo e terfenadina (attualmente non più commercializzata in Italia) con farmaci ad azione bloccante il sistema epatico del citocromo P450 può comportare l'innalzamento dei livelli sierici di questi farmaci con conseguenti manifestazioni tossiche a carico del sistema cardiovascolare.⁽⁷⁶⁾

Sebbene meno frequenti ed indipendenti dall'associazione con farmaci attivi sul citocromo P450 ci sono segnalazioni della letteratura di anomalie elettrocardiografiche e turbe del ritmo (aritmia ventricolare, torsione di punta ecc.) anche con "vecchi"

antistaminici quali idrossizina e ciproptadina.

Considerando però l'enorme diffusione di questi farmaci nel mondo con milioni di pazienti in trattamento per patologie allergiche le reazioni cardiovascolari potenzialmente pericolose per la vita devono essere considerate relativamente rare nei soggetti non a rischio. È stato infatti dimostrato che la maggior parte delle complicazioni osservabili a carico del ritmo cardiaco sono comparse nei soggetti che presentavano uno o più fattori di rischio esposti nella tabella 5.

Risulta pertanto indispensabile una valutazione elettrocardiografica (in particolare del tratto Q-T) in tutti i pazienti con affezioni cardiologiche prima di utilizzare antagonisti H1 per patologie associate.

Sebbene la loratadina dipenda anch'essa per il suo metabolismo dal sistema del citocromo P450 ed i suoi livelli ematici si incrementino per assunzione contemporanea di ketoconazolo, eritromicina o cimetidina, il suo impiego non determina effetti significativi al livello del tratto Q-T. Ciò probabilmente per l'assenza di effetti inibenti sui canali del calcio del sistema di conduzione cardiaco anche a livelli ematici molto alti.⁽⁷⁷⁾

La cetirizina, che è caratterizzata da una escrezione quasi esclusivamente renale, può essere somministrata con relativa sicurezza nei pazienti con alterato metabolismo epatico.

Studi condotti su volontari hanno inoltre dimostrato che anche dosaggi giornalieri di 60 mg/die (sei volte la dose abitualmente consigliata !) non inducono significativi cambiamenti del tratto Q-T.⁽⁷⁸⁾

Nella prossima Tabella vengono indicate le precauzioni da assumere per evitare effetti indesiderati di tipo cardiologico (tabella 6).

Tabella 5 - Fattori di rischio per effetti secondari di tipo cardiovascolare in pazienti che assumono terfenadina ed astemizolo.

- INTERAZIONI CON FARMACI CHE COINVOLGONO IL METABOLISMO DEL CITOCROMO P450
 - Antimicotici quali Ketoconazolo e Itraconazolo
 - Antibiotici del gruppo macrolidi: Eritromicina e Claritromicina
 - Cimetidina
 - Flavonoidi naturali

- OVERDOSE

- PROBLEMATICHE ELETTROCARDIOGRAFICHE ASSOCIATE
 - Prolungamento intervallo Q-T
 - Malattia Ischemica
 - Insufficienza cardiaca congestizia
 - Utilizzo di farmaci antiaritmici (es. Quinidina)

- ANORMALITÀ METABOLICHE
 - Ipocaliemia (da uso di diuretici)
 - Ipomagnesiemia
 - Anoressia con utilizzo di dieta liquida
 - Grave insufficienza epatica, cirrosi
 - Anziani con gravi turbe del metabolismo

Modificata da DuBuske ⁽³³⁾

Tabella 6 - Precauzioni per evitare gli effetti secondari degli antistaminici a livello cardiaco

- Non superare le dosi di farmaco consigliate dal produttore, infatti non sempre l'incremento della dose risulta clinicamente significativo ma certamente può aumentare il rischio di accumulo.
- Evitare l'assunzione di farmaci che possano interferire con il metabolismo epatico degli antistaminici.
- Particolare attenzione nell'utilizzo degli antistaminici richiedono i pazienti con gravi alterazioni della funzionalità epatica e/o con disturbi del ritmo cardiaco quali allungamento del tratto Q-T e blocco atrioventricolare.
- Per pazienti con affezioni del ritmo cardiaco è opportuno scegliere antistaminici privi di effetto chinidino-simile e possibilmente non metabolizzati attraverso il sistema del citocromo P450.

Adattato da Passalacqua et al.⁽⁶⁶⁾ e da Nightingale ⁽⁷⁹⁾

UTILIZZO CLINICO DEGLI ANTISTAMINICI ANTI H1

Rinopatia allergica

La rinopatia allergica costituisce un utile modello in vivo per lo studio degli effetti terapeutici degli antistaminici perchè è un esempio classico di manifestazione clinica IgE mediata e perchè è l'affezione che risponde generalmente bene a questi prodotti.

Il mediatore che per primo si evidenzia nelle vie nasali di un soggetto sensibilizzato dopo l'incontro con l'allergene è infatti proprio l'istamina ed è noto che ci sono recettori sia di tipo H1 che H2 per l'istamina sui vasi e recettori H1 sulle terminazioni nervose del trigemino.⁽⁸⁰⁾

L'attivazione di questi recettori H1 sulle terminazioni sensitive determina l'insorgenza di prurito, starnuti e ipersecrezione mucosa. L'attivazione riflessa del parasimpatico induce invece soprattutto dilatazione dei vasi e conseguente ostruzione nasale. Tutto ciò spiega perchè l'efficacia clinica degli antagonisti dei recettori H1 sia più spiccata su sintomi quali starnuti, rinorrea e prurito nasale piuttosto che sulla congestione (tab.).⁽⁸¹⁾

È noto altresì che la maggioranza dei pazienti con rinite allergica sottoposta a test di provocazione nasale specifica sviluppa una risposta "ritardata" caratterizzata dalla ricomparsa dei sintomi abituali 6-9 ore dopo l'effettuazione del test. Questa risposta è innescata dall'accorsa, nella sede della flogosi, di cellule infiammatorie (in prevalenza eosinofili) che liberano nel microambiente mediatori quali MBP, ECP, LTC4, PAF ecc. che, ad azione prevalentemente tossica sugli epitelii, rendono ragione della cronicizzazione della flogosi.

Tabella 7 - Efficacia dei farmaci sui principali sintomi della rinite allergica.

	PRURITO E STARNUTI	RINORREA	OSTRUZIONE NASALE
CROMONI	+	+	+/-
ANTICOLINERGICI (Ipratropium Bromuro)	-	+++	-
DECONGESTIONANTI LOCALI	-	-	+++
STEROIDI PER VIA INALATORIA	+++	+++	++
ANTISTAMINICI ORALI	+++	+++	+/-

Il trattamento della rinite allergica si attua con farmaci ad uso inalatorio (es. DSCG e/o Nedocromile in fase preventiva, steroidi ed anti H1 ad uso topico

allorchè la sintomatologia clinica regredisce) e, per uso orale, antistaminici di seconda generazione.

Sebbene l'utilizzo dei farmaci per uso inalatorio, soprattutto steroidi, debba essere considerato prioritario nel trattamento della rinopatia allergica sintomatica, in considerazione dell'elevata efficacia clinica, anche sulla componente congestizia, certamente i moderni antistaminici possono essere impiegati nella pratica clinica, in eventuale associazione con gli antiinfiammatori locali, essendo dotati di efficacia terapeutica e di un ottimo profilo di tollerabilità.

Gli studi sperimentali condotti in pazienti con rinite allergica utilizzando differenti molecole di antistaminici hanno dimostrato che gli agenti di II generazione posseggono un'efficacia terapeutica maggiore, in virtù degli effetti "antiallergici" oltre che anti H1, rispetto ai vecchi composti ed una frequenza di eventi collaterali notevolmente più bassa.^(82,83,84)

Un altro campo molto promettente di studio e di possibile applicazione terapeutica è stata la evidenziazione di attività "anti-infettive" di antistaminici come la cetirizina in corso di infezioni virali.⁽⁸⁵⁾ È noto infatti che all'incirca il 90% dei rinovirus utilizza l'ICAM -1 come recettore di superficie sulla cellula⁽⁸⁶⁾, e che la cetirizina è in grado di ridurre l'espressione dell'ICAM -1 sulla superficie delle cellule epiteliali nasali di bambini con asma bronchiale allergico.⁽⁴⁰⁾

Questi dati dimostrano che la cetirizina potrebbe agire ostacolando l'infezione virale mediante un effetto inibitorio dell'interazione del virus stesso con la cellula bersaglio.

Due studi inoltre hanno evidenziato l'efficacia clinica della cetirizina sui sintomi nasali e bronchiali presenti contemporaneamente in soggetti affetti da sindrome allergica respiratoria sia stagionale che perenne.^(87,88)

Numerosi studi hanno evidenziato inoltre la efficacia clinica e la tollerabilità della cetirizina nella rinite allergica (sia stagionale che perenne) in bambini di età variabile dai 2 ai 12 anni.^(89,90,91,92)

L'utilizzo della cetirizina in associazione col beclometasone dipropionato per via endonasale è risultato essere più efficace che non l'impiego dello steroide da solo.⁽⁹³⁾

Il confronto cetirizina verso fluticasone è risultato invece a favore di quest'ultimo.⁽⁹⁴⁾

Asma bronchiale e suoi equivalenti

L'utilizzo degli antistaminici nel trattamento dell'asma bronchiale è stato materia di controversie già dalla fine degli anni '40.⁽⁹⁵⁾ Per molto tempo questi farmaci sono stati infatti considerati addirittura controindicati nella terapia di questa malattia in quanto si riteneva che l'ispessimento delle secrezioni da essi indotto potesse incrementare l'entità della broncoostruzione.⁽⁴³⁾

Una Position Paper dell'Accademia Americana di Allergologia ed Immunologia

Clinica ha riabilitato definitivamente il ruolo degli antagonisti H1 nel tratta-

mento dell'asma suggerendo di rimuovere la nota controindicativa dai libretti illustrativi delle confezioni del commercio.⁽⁹⁶⁾ Nel 1995, infine, in un nuovo documento ufficiale ⁽⁹⁷⁾, veniva ribadito che gli antistaminici potevano essere utilizzati, in caso di necessità, con sicurezza nell'asma bronchiale.

La base teorica dell'impiego degli antistaminici nell'asma consiste nel riconoscimento di un ruolo di cofattore dell'istamina nella patogenesi di questa malattia (es. contrazione della muscolatura liscia bronchiale, incremento della produzione di muco e della permeabilità vascolare, stimolazione delle fibre parasimpatiche ecc.).

Numerose ricerche negli anni passati hanno evidenziato che gli antagonisti H1 di prima generazione non erano consigliabili nella terapia dell'asma in quanto, per saturare i recettori dell'istamina, sarebbero stati necessari dosaggi molto più alti rispetto a quelli consigliati per le patologie nasali. Ciò non era ovviamente praticabile a causa della inevitabile comparsa di reazioni indesiderate.⁽⁹⁸⁾

Negli ultimi anni diversi studi hanno invece dimostrato che gli antagonisti dei recettori H1 di seconda generazione, anche in virtù delle proprietà "antiallergiche", possono trovare utile impiego nel trattamento dell'asma bronchiale, soprattutto in quella a substrato prevalentemente allergico-atopico.⁽⁴²⁾

Un altro antistaminico definito anche "antiallergico", il chetotifene, è stato abbastanza studiato, soprattutto nella prevenzione dell'asma bronchiale in virtù dell'azione inibente la degranolazione dei basofili e quindi del rilascio di mediatori da queste cellule. Ebbene i risultati di taluni studi sono stati favorevoli mentre altri no.

Attualmente il chetotifene può essere considerato come un trattamento aggiuntivo in pazienti asmatici di età pediatrica (al di sotto dei 6 anni).⁽⁹⁵⁾

L'astemizolo ha dimostrato in studi clinici qualche effetto preventivo nell'asma da sforzo e nella protezione dal broncospasmo indotto dall'istamina.

Nell'ambito dei numerosi studi effettuati per valutare l'efficacia della cetirizina nei pazienti con asma bronchiale, alcuni dei più recenti sono stati condotti con dosaggi di farmaco relativamente bassi (10-20 mg / die).^(87,88,97)

I risultati di questi (ed altri) studi ci indicano dati interessanti per la loro applicabilità nella pratica clinica. (tabella 8)

In conclusione i dati riportati in letteratura suggeriscono che gli antistaminici di II^a generazione possono costituire un trattamento addizionale (ma non sostitutivo) nella terapia dell'asma bronchiale soprattutto in particolari condizioni cliniche come, ad es., la presenza associata di una rinosinusopatia allergica con il conseguente inevitabile drenaggio retronasale di muco che induce frequentemente un incremento della tosse configurando, soprattutto nei bambini, un quadro di equivalente asmatico. Ciò in considerazione della elevata specificità per i recettori H1, lo scarso o nullo effetto sedativo e la possibilità di utilizzare con successo le posologie abitualmente consigliate senza necessità di alti dosaggi.

Tabella 8 - Effetti farmacologici della cetirizina che possono motivarne l'utilità, in associazione con altri farmaci, nel trattamento dell'asma bronchiale.

- Inibizione del reclutamento bronchiale di cellule infiammatorie (soprattutto eosinofili) dopo stimolazione con l'allergene.
- Inibizione della fase ritardata della risposta asmatica nei confronti dell'allergene dopo stimolazione. Tale risposta dipende soprattutto dall'accorsa di eosinofili.
- Protezione nei confronti della broncocostrizione indotta da istamina e da allergeni.
- Ridotto utilizzo di broncodilatatori β_2 agonisti.
- Significativo effetto broncodilatante in pazienti con asma lieve o moderata.
- È ben tollerata in pazienti con asma e non interferisce nell'azione di altri farmaci (es. broncodilatatori).

Drenaggio retronasale di muco ed equivalenti asmatici

I pazienti affetti da allergopatie respiratorie ma, spesso, anche soggetti con patologie infiammatorie aspecifiche delle vie aeree superiori ed inferiori presentano secrezioni che colano dal rinofaringe nelle vie aeree inferiori.

Questo fenomeno, che è particolarmente frequente nell'età pediatrica, determina un ingombro delle prime vie aeree con conseguente difficoltà respiratoria ed aumento della tosse che può assumere i caratteri di "equivalente asmatico". Le secrezioni che stazionano a lungo nelle vie aeree possono inoltre facilitare l'insorgenza di superinfezioni batteriche.

Purtroppo nella pratica clinica si osserva frequentemente l'impiego, in questi stati ipersecretivi delle vie prime aeree, di farmaci mucolitici per via sistemica e/o inalatoria con conseguente aumento della componente acquosa del secreto e peggioramento della sintomatologia tussigena. In queste situazioni cliniche può essere invece raccomandato l'utilizzo di brevi cicli di antistaminici per la spiccata attività di riduzione della produzione di muco che questi farmaci sono in grado di indurre.

Congiuntivite allergica

Le manifestazioni cliniche allergiche a carico della congiuntiva costituiscono una delle più comuni affezioni a patogenesi IgE-mediata ed il trattamento di queste patologie, soprattutto le forme isolate, è piuttosto difficile per la impossibilità di impiegare steroidi per tempi protratti sia per uso sistemico che topico, onde evitare rischi di tipo glaucomatogeno. In questo contesto pertanto gli antistaminici per via orale o locale, in associazione ad altri farmaci quali cromoni e decongestionanti, per brevi periodi possono essere considerati il trattamento di prima linea.^(99,100)

Per quanto concerne la cetirizina, questo farmaco offre certamente vantaggi nella terapia della congiuntivite, soprattutto se consideriamo le sue specifiche peculiarità antiallergiche (es. azione sulla fase ritardata dell'infiammazione, azione inibente l'espressione dell'ICAM-1 sulle cellule epiteliali nella congiuntiva ecc.).⁽³⁹⁾

Orticaria-angioedema

L'orticaria è caratterizzata dalla comparsa sulla cute di manifestazioni pomfoidi più o meno estese ,circoscritte e circondate da alone eritematoso generalmente pruriginose . Quando le alterazioni istologiche coinvolgono il derma profondo o il tessuto sottocutaneo la cute si presenta gonfia , spesso dolente e con scarso o nullo prurito; tale ultimo quadro clinico viene chiamato angioedema e colpisce preferibilmente il viso, soprattutto nelle parti più lasse, le estremità degli arti ed i genitali.

L'orticaria si differenzia in una forma acuta ,molto comune, che può colpire almeno una volta nella vita circa una persona su 4-5 , ed una forma cronica, verso la quale evolve circa il 10% delle manifestazioni orticarioidi acute.

L'orticaria può essere scatenata sia da meccanismi immunologici IgE -mediati ,ed in tal caso si può parlare di una etiologia "allergica" in senso stretto, che da meccanismi definiti "pseudoallergici", in grado di determinare una degranolazione diretta delle cellule effettrici primarie, in particolare il mastocita , con conseguente rilascio di mediatori chimici proinfiammatori.

Ci sono peraltro numerose condizioni e fattori aspecifici in grado di aggravare l'orticaria ,indipendentemente dalla causa che ne ha innescato l'insorgenza (es. temperature ambientali,ingestione di cibi piccanti e/o alcool,esercizio fisico, ipertiroidismo, acido acetilsalicilico ed altri antiinfiammatori non steroidei, vasodilatatori,ACE-inibitori ecc.).⁽¹⁰¹⁾

La diagnosi di orticaria è quasi sempre difficile (le forme croniche nella stragrande maggioranza dei casi finiscono per divenire "idiopatiche") a causa dell'enorme numero di agenti e condizioni che sono in grado di determinarla.

Nella figura 23 abbiamo cercato di schematizzare un protocollo diagnostico che è stato

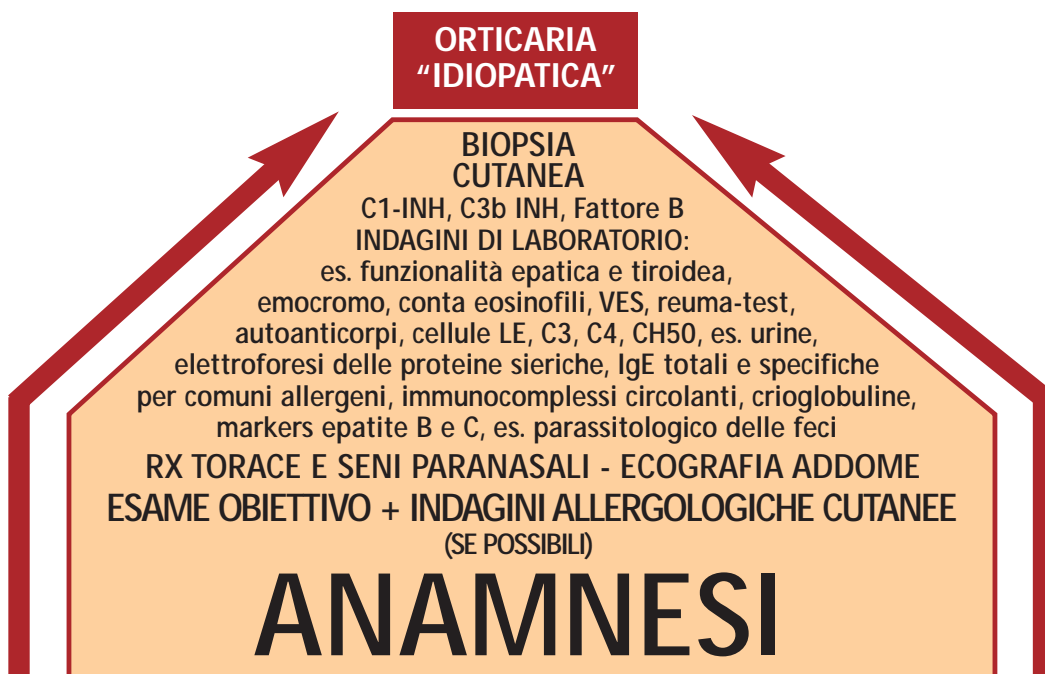


Fig. 23 - Principali procedure diagnostiche per orticaria ed angioedema cronico.

inserito in una sorta di piramide nella quale le varie procedure partono dal basso verso l'alto a seconda della priorità. All'apice della piramide è indicata la diagnosi finale allorquando i tests diagnostici danno esito negativo (oltre il 90% dei casi).⁽¹⁰²⁾

Sebbene il trattamento terapeutico dell'orticaria, dovrebbe in teoria basarsi sulla identificazione e quindi l'allontanamento dell'agente scatenante, ciò risulta frequentemente difficile nell'orticaria cronica.

In considerazione del ruolo svolto dall'istamina nell'induzione delle lesioni cutanee si può comprendere il motivo per cui gli antistaminici costituiscono la terapia di elezione e perchè, spesso, vengono usati per lunghi periodi per prevenire la comparsa dei sintomi.⁽¹⁰³⁾

Nell'orticaria è certamente il prurito cutaneo il sintomo meno tollerato dai pazienti, anche perchè il grattamento e l'immancabile nervosismo che l'accompagnano tendono ad aggravare le manifestazioni cliniche.

Tutti gli antistaminici svolgono un valido effetto terapeutico nell'orticaria.

Gli agenti di II generazione, coniugando efficacia clinica ed ottima tollerabilità, vengono ampiamente utilizzati nella pratica quotidiana. Purtroppo in alcuni casi di grave sintomatologia ed in soggetti particolarmente ansiosi può essere utile la somministrazione di molecole di vecchia generazione come la idrossizina, perchè in tali casi l'effetto sedativo più o meno spiccato può risultare vantaggioso.

Numerosi studi sono stati condotti negli ultimi anni per valutare l'efficacia clinica degli antistaminici nella terapia dell'orticaria angioedema. Molti studi hanno confrontato tra loro agenti differenti. È stato in particolare osservato che la cetirizina possiede efficacia clinica equivalente all'idrossizina, pur non evidenziando effetti collaterali a carico del SNC.⁽¹⁰⁴⁾

Nel confronto con l'astemizolo la cetirizina ha mostrato, in uno studio controllato in doppio cieco contro placebo, un profilo di efficacia clinica e tollerabilità quasi equivalente, con il vantaggio della maggiore velocità di inizio dell'effetto farmacologico.⁽¹⁰⁵⁾

In dose singola la cetirizina è risultata più efficace dell'oxatomide e del ketotifene nel ridurre l'entità del pomfo cutaneo indotto dall'istamina ed ha presentato un minore effetto sedativo associato.⁽¹⁰⁶⁾

La cetirizina ha dimostrato inoltre una buona risposta terapeutica anche in corso di orticaria fisica (da pressione) e di orticaria colinergica, notoriamente meno sensibili all'azione degli antistaminici.⁽¹⁰⁷⁾

Dermatite atopica

La dermatite atopica è un'eczema cutaneo cronicizzante il cui sintomo principale è il prurito.⁽¹⁰⁸⁾

È stato calcolato che questa malattia interessa circa il 3-5% della popolazione generale dei paesi industrializzati. Ci sono evidenze epidemiologiche di una tendenza in incremento della dermatite atopica nell'età pediatrica.⁽¹⁰⁸⁾ Oltre al prurito, spesso estremamente fastidioso, è possibile osservare secchezza nelle zone cutanee interessate (aree poplitee ed antecubitali, viso, mani e piedi), talvolta fino alla lichenificazione.

Sebbene i pazienti con dermatite atopica esibiscano, nella maggioranza dei casi, una cutipositività nei confronti di pneumoallergeni ed alimenti, la causa specifica alla base della malattia non è stata ancora individuata.

A livello cutaneo sono presenti i classici aspetti della reazione allergica, una fase immediata ma soprattutto una fase tardiva nella quale vengono a delinarsi i tipici aspetti clinici dell'eczema. Nelle lesioni cutanee è possibile riscontrare cellule T, cellule che presentano l'antigene (APC), mastociti e, soprattutto, eosinofili. Queste ultime cellule liberano nelle sedi di infiltrazione numerose proteine basiche (MBP, ECP, EDN) responsabili del danno epiteliale.⁽¹⁰⁹⁾

Nei pazienti con dermatite atopica è possibile inoltre evidenziare, nel siero, elevati livelli di istamina ed ECP, in genere correlati con la severità della malattia.

Il trattamento della dermatite atopica è molto difficile e con risultati clinici spesso non soddisfacenti. Si utilizzano diffusamente steroidi per uso topico associati con composti in grado di idratare la cute.

La presenza di istamina nelle lesioni cutanee rappresenta il razionale principale per l'utilizzo degli antistaminici.

Nei pochi studi disponibili sono stati utilizzati, con un certo successo, soprattutto gli agenti di II generazione, in quanto anche le posologie più alte, necessarie per controllare soprattutto il prurito cutaneo, non inducono effetti sedativi troppo pronunciati.⁽¹¹⁰⁾

Sono state utilizzate con successo varie molecole come la loratadina da sola o in confronto con terfenadina.

La cetirizina, per le sue ben note attività di riduzione del traffico delle cellule della fase tardiva della risposta allergica, si è dimostrata utile, a dosaggi medio-alti (20-40 mg/die), nel controllo dei principali sintomi della malattia, sia in adulti⁽¹¹¹⁾ che in bambini.⁽¹¹²⁾

Questa molecola si è dimostrata efficace anche nel trattamento del prurito associato a psoriasi.⁽¹¹³⁾

Numerosi studi hanno dimostrato che esiste una stretta correlazione temporale tra la presenza di dermatite atopica e lo sviluppo successivo di asma bronchiale, infatti questa progressione viene comunemente chiamata "marcia atopica".

È stato infatti calcolato che all'incirca il 40% dei bambini con dermatite atopica nella prima infanzia andrà incontro a sintomi asmatici all'età di 3-4 anni.

Tra i possibili interventi preventivi nei confronti dell'esordio dell'asma, a parte l'allontanamento degli allergeni che, comunque, ha dato risultati contrastanti, è stato tentato un approccio farmacologico con l'utilizzo di Cetirizina.

Il razionale è stato suggerito dalle molteplici proprietà antiallergiche di questa molecola che potrebbero avere un potenziale effetto limitativo sullo sviluppo dell'infiammazione nelle vie aeree in bambini affetti da dermatite atopica.

L'ETAC (Early Treatment of the Atopic Child) Study Group ha condotto uno studio in doppio cieco, randomizzato, contro placebo al fine di valutare l'eventualità che un trattamento di 18 mesi con Cetirizina possa prevenire lo sviluppo di asma bronchiale in bambini ad alto rischio poiché già affetti da dermatite atopica.⁽¹¹⁴⁾

L'indagine è stata condotta con un numero considerevole di bambini al di sotto dei due anni (ben 817!), un gruppo è stato trattato con Cetirizina (0.25 mg/Kg b.i.d.),

l'altro con placebo.

In tutti i bambini sono stati monitorati i livelli di IgE totali e specifiche per acari della polvere, graminacee e derivati epiteliali di gatto in quanto il rischio di sviluppare asma è legato agli incrementati livelli di questa classe immunoglobulinica.

È stato così dimostrato che, rispetto al placebo (rischio relativo - $rr = 1.4 - 1.7$), l'utilizzo di Cetirizina era in grado di ridurre significativamente l'incidenza dell'asma nei bambini sensibilizzati alle graminacee ($rr = 0.5$) ed agli acari della polvere ($rr = 0.6$). L'utilizzo di Cetirizina in bambini così piccoli e per un lungo periodo di tempo non ha evidenziato effetti collaterali significativamente maggiori rispetto al placebo confermando così l'ottimo profilo di tollerabilità.

È peraltro intuitiva l'enorme importanza di questo studio nelle prospettive future di prevenzione farmacologica dell'asma nei primi anni di vita.

Reazioni anafilattiche ed anafilattoidi in ambito radiologico ed anestesiologicalo (prevenzione e trattamento)

È noto che i drammatici eventi alla base di una reazione anafilattica possono essere innescati da cause notevolmente differenti, quali ad es. assunzione di antibiotici ⁽¹¹⁵⁾ od alimenti, utilizzo di mezzi di contrasto radiografici ⁽¹¹⁶⁾ (che indurrebbero mediamente 1 reazione ogni 5000 esposizioni) ⁽¹¹⁷⁾, punture di veleno di imenotteri ⁽⁴⁴⁾, iniezioni di dosi di estratto per immunoterapia specifica ⁽¹¹⁸⁾, inalazione di lattice ⁽¹¹⁹⁾ ecc.

Negli ultimi anni numerose evidenze della letteratura suggeriscono una indiscutibile tendenza in ascesa della frequenza delle manifestazioni avverse da mezzi di contrasto ⁽¹²⁰⁾ e delle reazioni anafilattiche e/o anafilattoidi in corso di anestesia generale.⁽¹²¹⁾

L'utilizzo sempre crescente di indagini radiologiche nella diagnostica clinica ha evidenziato di pari passo i rischi di reazioni di tipo prevalentemente anafilattoide nei soggetti considerati a maggior rischio ⁽¹²²⁾ (tabella 9)

Tabella 9 - Principali fattori di rischio per l'insorgenza di reazioni avverse a mezzi di contrasto.

- Insufficienza renale
- Malattie cardiovascolari
- Crisi epilettiche recenti
- Asma bronchiale e malattie allergiche severe
- Scompenso cardiaco ed edema polmonare
- Pregresse reazioni avverse a mezzi di contrasto
- Pazienti defedati
- Anziani
- Terapia con farmaci Beta bloccanti
- Terapia con IL 2

Modificata da De Paulis 1997.⁽¹²³⁾

Sebbene l'introduzione in commercio di mezzi di contrasto a bassa osmolarità abbia ridotto, rispetto ai mezzi convenzionali, l'incidenza delle reazioni avverse, queste ultime si verificano comunque in almeno 1-2 % dei pazienti con una frequenza di eventi gravi variabile tra lo 0.04 e lo 0.22%.⁽¹²⁴⁾

I soggetti affetti da allergopatie in generale devono essere comunque considerati a più alto rischio di reazioni anafilattoidi da mezzo di contrasto rispetto a soggetti con anamnesi negativa.⁽¹²⁵⁾

La prevenzione di queste reazioni, sempre potenzialmente pericolose, si basa su una serie di suggerimenti riassunti nella tabella 10.

Per quanto riguarda la premedicazione farmacologica esistono linee guida che possono però variare a seconda della gravità del rischio, della ospedalizzazione o meno del soggetto e della sua disponibilità ad assumere o meno i farmaci. Autori statunitensi suggeriscono ad es. prednisone per os alla dose di 50 mg 13 ore, 7 ore ed 1 ora prima dell'indagine e difeniramina 50 mg per os o i.m. circa 1 ora prima.⁽¹²⁶⁾

In un altro studio sono stati utilizzati protocolli differenti su un gruppo di pazienti a rischio, un protocollo era simile al precedente ⁽¹²⁶⁾, mentre un secondo prevedeva l'aggiunta di efedrina (25 mg) per os 1 ora prima ed un terzo come il precedente più cimetidina (300 mg) per os sempre 1 ora prima dell'indagine.⁽¹²⁷⁾

L'incidenza di reazioni anafilattiche è stata calcolata, nei tre gruppi, rispettivamente del 10.4%, 5.0% e 14 %. Sebbene l'impiego della cimetidina in questo studio non sia risultato vantaggioso, in genere l'associazione di antagonisti anti H1 ed anti H2 nei protocolli di premedicazione viene ritenuto indispensabile per l'inibizione da essi indotta sull'azione dell'istamina a livello dei recettori cardiovascolari.⁽¹²⁸⁾

Tabella 10 - Suggerimenti preventivi nei pazienti a più alto rischio di eventi anafilattoidi da mezzi di contrasto.

- Attenta valutazione anamnestica e clinica del livello di rischio nel singolo paziente.
- Valutazione del rapporto rischio/beneficio nell'utilizzare una metodica diagnostica che richieda l'impiego di mezzi di contrasto.
- Sospendere, se possibile, l'eventuale terapia con farmaci β bloccanti.
- Utilizzare mezzi di contrasto a bassa osmolarità.
- Praticare l'indagine solo in ambienti ove sia possibile un eventuale trattamento rianimatorio.
- Premedicare adeguatamente il paziente.

La pratica anestesiologicala prevede, come è noto, la necessità di somministrare in rapida successione ed a dosaggi adeguati numerosi farmaci per ottenere l'effetto desiderato.⁽¹²⁹⁾ Poiché virtualmente tutti i farmaci comunemente utilizzati dall'anestesista sono in grado di determinare reazioni anafilattiche e/o anafilattoidi, possiamo dedurre che queste reazioni, soprattutto quelle di grado lieve, sono abbastanza frequenti.

L'incidenza di un evento anafilattico grave è stimato intorno ad 1 ogni 6000 anestesie con una mortalità del 6%.⁽¹²⁹⁾ Ne consegue che prima di sottoporre un paziente ad anestesia generale è importante valutare i fattori di rischio, in particolare una eventuale condizione atopica, un'anamnesi positiva per incidenti anafilattici durante pregresse anestesie, fattori stressanti, potenziale sensibilizzazione al lattice, trattamenti con farmaci β bloccanti, tabagismo, etilismo cronico che, determinando compromissione epatica, può essere alla base di una ridotta sintesi di istaminasi ecc..

La prevenzione degli eventi anafilattici ed anafilattoidi in camera operatoria si basa su una attenta valutazione del paziente, dei fattori di rischio, della tecnica anestesiologicala da utilizzare ed infine su di una profilassi farmacologica con antagonisti anti H1, anti H2 e steroidi da attuarsi alcuni giorni prima dell'intervento. Per fortuna sta crescendo negli anestesisti la convinzione della necessità di prevenire la possibile insorgenza di eventi anafilattici e/o anafilattoidi in corso di infusione di mezzi di contrasto e/o di pratiche anestesiologicalhe.

La ben nota difficoltà, allo stato attuale, di poter documentare con indagini in vivo o in vitro la suscettibilità del singolo paziente nei confronti di questi temibili eventi obbliga ad approfondite indagini anamnestiche che, spesso, non sono esaustive per la carente produzione da parte del paziente e dei suoi familiari di elementi sufficientemente attendibili per formulare una diagnosi.

Considerando da una parte queste premesse e dall'altro il cospicuo numero di fattori di rischio (vedi tabella 9) e le ineludibili esigenze di tipo medico-legale, si può dedurre che la necessità di attuare una profilassi farmacologica sia molto alta nella pratica quotidiana.

Il protocollo terapeutico in genere viene personalizzato paziente per paziente tenendo conto delle esigenze cliniche individuali, dell'eventualità di controindicazioni farmacologiche e la preferenza del paziente per la via orale o per quella parenterale.

In assenza di particolari esigenze il nostro protocollo prevede l'assunzione, per almeno due giorni prima di effettuare indagini con mezzo di contrasto e/o pratiche anestesiologicalhe generali o locali, di antagonisti H1, H2, e corticosteroidi per via orale ai comuni dosaggi terapeutici.

In corso di gravidanza e di allattamento

Non esistono dati della letteratura assolutamente certi riguardo la sicurezza di impiego degli antistaminici durante la gravidanza, soprattutto per

le molecole di più recente commercializzazione.^(130,131)

Le difficoltà di effettuare gli studi clinici nell'uomo sono ovviamente di natura etica; per questo motivo la sicurezza dei singoli farmaci viene valutata nel corso degli anni sulla base di eventuali rassegne che documentino effetti secondari sul prodotto del concepimento. Vengono pertanto ritenuti più sicuri per l'utilizzo in gravidanza, non essendo mai stati segnalati casi di teratogenicità, antistaminici di vecchia generazione (es. tripeleennamina, clorfeniramina, idrossizina e difenidramina) che però, come si diceva in precedenza, sono stati in gran parte abbandonati dall'uso comune per i ben noti effetti collaterali sul SNC.⁽¹³²⁾

Del tutto recentemente studi controllati hanno dimostrato che la cetirizina⁽¹³³⁾ e l'astemizolo⁽¹³⁴⁾ offrono un adeguato margine di sicurezza nell'impiego in donne gravide. È comunque necessaria una estrema cautela nell'utilizzo degli antistaminici in corso di gravidanza, soprattutto nei primi 3 mesi.

Naturalmente queste considerazioni si riferiscono alle patologie allergiche e/o pseudoallergiche non potenzialmente pericolose per la vita della paziente. Ben diversa appare invece la valutazione del rapporto rischio/beneficio allorquando è necessario trattare condizioni cliniche di per sé potenzialmente mortali come lo shock anafilattico.^(135,136)

Parimenti deve essere attentamente valutata l'opportunità di somministrare antagonisti H1 a donne in fase di allattamento per la possibilità di passaggio di questi farmaci, se utilizzati in alte dosi, nel latte⁽¹³⁷⁾, dal momento che ciò può comportare effetti secondari sul SNC del lattante.⁽¹³⁸⁾

Differenti variabili riguardanti sia il neonato che il farmaco possono essere alla base dell'insorgenza di problemi in corso di allattamento, quali quelli relativi alla maggiore o minore solubilità del farmaco, al maggiore o minore attraversamento della barriera ematoencefalica o secrezione nel latte, al modesto legame con le proteine plasmatiche, alla scarsa metabolizzazione epatica, alla ridotta escrezione renale (frequente nei neonati prematuri) ecc.⁽¹⁸⁾

Caratteristiche dell'antistaminico ideale e prospettive future

La diffusione sempre crescente delle malattie allergiche nella popolazione generale ha avuto come conseguenza un incremento notevole del consumo di farmaci antistaminici.

Sebbene gli agenti di seconda generazione siano tutti dotati di una buona efficacia clinica con minori effetti secondari, la molteplicità delle esigenze cliniche in relazione ai diversi siti di flogosi, alla durata dei trattamenti ed alla tipologia dei pazienti richiede l'impiego di una molecola con caratteristiche che, idealmente, sono riportate nella tabella 11.

Tabella 11 - Caratteristiche di un antistaminico ideale.

- Assenza di rilevanti effetti sedativi o anticolinergici.
- Assenza, a dosaggi maggiori, di effetti cardiotossici.
- Possibilità di monosomministrazione giornaliera.
- Breve emivita con conseguente ridotto pericolo di accumulo e di interferenza con l'esecuzione di tests allergologici.
- Efficacia clinica.
- Scarsa interazione con altri farmaci.
- Ridotti effetti secondari conseguenti ad eventuale accumulo da ridotta eliminazione e/o metabolizzazione.
- Azioni di tipo "antiallergico" sulle cellule infiammatorie della fase "ritardata" sono particolarmente utili in pazienti con affezioni allergiche in fase cronica.

D'accordo con altri autori noi riteniamo che non tutte le potenziali attività degli antistaminici siano state, a tutt'oggi, completamente evidenziate. È probabile di conseguenza che le attività di farmaci come la cetirizina (antiallergiche, antiasmatiche, antivirali ecc.) possano in futuro trovare più estese applicazioni nella pratica clinica.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Johansson SGO, Bennich H : Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin. *Immunology* 1967;13:381-85
- 2) Ishizaka K, Ishizaka T : Physicochemical properties of reaginic antibodies. I. Association of reaginic activity with an immunoglobulin other than gamma A or gamma G globulin. *J. Allergy* 1966; 37:169-73
- 3) Roitt M : *Essential Immunology*. Blackwell Sc. Publ. Oxford 1991
- 4) Holgate ST, Church MK : *Allergy* Gower Med Publ, London 1993
- 5) D' Amato G : *Patologia allergica respiratoria*. Kurtis ed. Milano 1993
- 6) Romagnani S : Human Th1 and Th2 subset - doubt no more. *Immunol Today* 1991;12: 255-60
- 7) D' Amato G, Liccardi G, Cazzola M : Environment and development of respiratory allergy. I. Outdoors. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1994;49:406-11
- 8) D' Amato G, Liccardi G, D' Amato M : Environment and development of respiratory allergy. II. Indoors. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1994;49: 412-20
- 9) Liccardi G, Lobefalo G, Russo M et al. : Evaluation of the age of onset of respiratory allergic symptomatology. *Aerobiologia* 1992;8:34-37
- 10) Liccardi G, Russo M, Saggese M, D' Amato G : Correlazione tra mese di nascita e sviluppo di cutipositività ai principali pneumoallergeni nella popolazione della città di Napoli. Risultati preliminari. *Atti Recenti Acquisizioni in Pneumologia. Punta Ala 11-12 Giugno 1993*; p 75-80
- 11) D' Amato G, Liccardi G, Russom et al.: Clothing is a carrier of cat allergens. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 99: 577-579
- 12) Liccardi G, Russo M, Carreira j. et al. : Washing the clothes of cat owners is a simple method to prevent cat allergen dispersal. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 102: 143-144.
- 13) D' Amato G, Lobefalo G : Allergenic pollens in the Mediterranean area. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1989;83:116-22
- 14) D' Amato G, Liccardi G : Pollen- related allergy in the European Mediterranean area. *Clin. Exp. Allergy.* 1994; 24: 210-19
- 15) Liccardi G, Russo M, Visone A et al. : Parietaria pollinosis -clinical and epidemiological aspects. *Allergy & Asthma Proc.* 1996;17:23-29
- 16) Liccardi G, D' Amato M, D' Amato G : Oleaceae pollinosis - a review. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1996;111: 210-17
- 17) Bovet D, Staub AM : Action protectrice des Éthers phenoliques au cours de l' intoxication histaminique. *Compt. Rend. Soc. Biol.* 1937;124: 547-49
- 18) Kontou-Fili K : H1-receptor antagonists in the management of allergic rhinitis A comparative review. *Clin. Immunother.* 1994;2:352-75
- 19) Garrison JC : Histamine, bradykinin, 5-hydroxytryptamine and their antagonists. In Gilman AG, Rall TW, Nies AS et al. (Eds): *The pharmacological basis of therapeutics*. Ed. 8, New York, 1990, Pergamon Press
- 20) Simons FER : H1-receptor antagonists-clinical pharmacology and therapeutics. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991;84:845-55
- 21) Paton DM, Webster DR : Clinical pharmacokinetics of H1-receptor antagonists (the antihistamines). *Clin. Pharmacokinet.* 1985;10: 477-83
- 22) Hilbert J, Radwanski E, Weglein R et al. : Pharmacokinetics and dose proportionality of loratadine. *J. Clin. Pharmacol.* 1987;27: 694-97
- 23) Meuldermans W, Hendrickx J, Lauwers W et al. : Excretion and biotransformation of astemizole in rats, guinea pigs, dogs and man.

-
- Drug Develop.Res. 1986;8: 71-76
- 24) Wood SG,John BA,Chasseaud LF et al. : The metabolism and pharmacokinetics of 14C - cetirizine in humans. *Ann.Allergy* 1987;59: 31-34
 - 25) Watson WTA,Simons KJ,Chen XY et al : Cetirizine - a pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation in children with seasonal allergic rhinitis. *J.Allergy Clin. Immunol.* 1989;84:457-462
 - 26) Simons KJ,Watson WTA,Martin TJ et al. :The pharmacokinetics and pharmacodynamics of terfenadine and chlorpheniramine in the elderly. *J.Allergy Clin. Immunol.* 1989;83: 276-280
 - 27) Eller MG,Okerholm RA : Pharmacokinetic interaction between terfenadine and ketoconazole. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1991;49: 130-135
 - 28) Matzke GR,Yeth J,Awni WM et al : Pharmacokinetics of cetirizine in the elderly and patients with renal insufficiency. *Ann. Allergy* 1987; 59:25-29
 - 29) Simons FER,Watson WTA,Fraser T et al :The pharmacokinetics and pharmacodynamics of cetirizine in patients with hepatic dysfunction. *Clin.Invest. Med.* 1991;14 (suppl) :A5
 - 30) Laver LR,Hill S, Marks R et al : Effects of cetirizine,loratadine and terfenadine on histamine wheal and flare reactions. *Skin Pharmacol.* 1997;5: 29-33
 - 31) Bantz EW,Dolen WK,Chadwick EW et al : Chronic chlorpheniramine therapy - subsensitivity,drug metabolism,and compliance. *Ann. Allergy* 1987;59 :341-345
 - 32) Bousquet J,Chanal I, Skassa-Brociek W et al : Lack of subsensitivity to loratadine during long -term dosing during 12 weeks. *J.Allergy Clin.Immunol.* 1990;86:248-252
 - 33) Du Buske LM :Clinical comparison of histamine H1-receptor antagonist drugs. *J.Allergy Clin. Immunol.* 1996;98:S307-S318
 - 34) Wittbrodt ET, Spinler SA: Prevention of anaphylactoid reactions in high-risk patients receiving radiographic contrast media. *Ann. Pharmacother.* 1994; 28: 236-241.
 - 35) Marone G :Milestones in the biology and pharmacology of histamine H1-receptor antagonists. *Allergy* 1997; 52(suppl. 34):7-13
 - 36) Greenberger PA,Patterson R,Radin RC : Two pre-treatment regimens for high-risk patients receiving radiographic contrast media. *J.Allergy Clin. Immunol.* 1984;74: 540-43
 - 37) Patella V,Marinò I,Lamparter B,Arbustini E ,Adt M,Marone G : Human heart mast cells- Isolation,purification,ultrastructure and immunologic characterization. *J. Immunol.* 1995;154:2855-65
 - 38) Marone G,De Crescenzo G,Adt M et al. :Immunological characterization and functional importance of human heart mast cells. *Immunopharmacology* 1995;31:1-18
 - 39) Ciprandi G,Buscaglia S,Pesce G et al. :Cetirizine reduces inflammatory cell recruitment and ICAM-1 (or CD54) expression on conjunctival epithelium in both early and late-phase reactions after allergen-specific challenge. *J.Allergy Clin.Immunol.* 1995;95 :612-21
 - 40) Fasce L,Ciprandi G,Pronzato C et al : Cetirizine reduces ICAM-1 on epithelial cells during nasal minimal persistent inflammation in asymptomatic children with mite-allergic asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1996;109:272-76
 - 41) Canonica CW, Ciprandi G,Passalacqua G et al :Molecular events in allergic inflammation -experimental models and possible modulation . *Allergy* 1997;52(suppl. 34): 25-30
 - 42) Holgate ST, Finnerty JP : Antihistamines in asthma. *J.Allergy Clin. Immunol.* 1989;83:537-47
 - 43) Bousquet J,Godard P,Michel FB : Antihistamines in the treatment of asthma. *Eur.Respir. J* : 1992;5:1137-42
 - 44) Bochner BS,Lichtenstein LM : Anaphylaxis. *N. Engl. J. Med.* 1991;324: 1785-90
 - 45) Simons FER,Simons KJ : Antihistamines.In Middleton E,Reed CE,Ellis EF et al. (Eds) - *Allergy : principles and practice.* Ed.4.

-
- Mosby Year Book St. Louis 1993: pp 856-92
- 46) Simons FER, Simons KJ : The pharmacology and use of H1-receptor antagonist drugs. N.Engl. J. Med. 1994;330: 1663-70
 - 47) Togias AG, Naclerio RM, Warner J et al. : Demonstration of inhibition of mediator release from human mast cells by azatadine base - in vivo and in vitro evaluation. JAMA 1986;255: 225-29
 - 48) Corrigan CJ, Kay AB : T-cells and eosinophils in the pathogenesis of asthma. Immunol. Today 1992;13:501-06
 - 49) Bousquet J, Chané P, Chanal JY et al. : Eosinophilic inflammation in asthma. N.Engl. J. Med. 1990;323: 1033-1037
 - 50) Altman LC, Ayars GH, Baker C, Luchtel DL : Cytokines and eosinophil derived cationic proteins upregulate intercellular adhesion molecule-1 on human nasal epithelial cells. J. Allergy Clin. Immunol. 1993;92:527-36
 - 51) Charlesworth EN : The role of basophils and mast cells in acute and late reactions in the skin. Allergy 1997;52 (suppl. 34) :31-43
 - 52) Michel L, De Vos L, Dubertret L : Cetirizine effects on the cutaneous allergic reaction in humans. Ann. Allergy 1990; 65:512-16
 - 53) Canonica GW, Ciprandi G, Passalacqua G et al. : Molecular events in allergic inflammation - experimental models and possible modulation. Allergy 1997; 52(suppl. 34): 25-30
 - 54) Canonica GW : Adhesion molecules and H1 antihistamines. Clin. Exp. Allergy 1997;27 (suppl. 2):19-27
 - 55) Bagnasco M, Canonica GW : Influence of H1-receptor antagonists on adhesion molecules and cellular traffic. Allergy 1995; 50 (suppl. 24): 17-23
 - 56) Canonica GW, Ciprandi G, Buscaglia S et al. : Adhesion molecules of allergic inflammation - recent insights into their functional role. Allergy 1994;49: 135-41
 - 57) Charlesworth EN, Kagey Sobotka A, Norman PS, Lichtenstein LM : Effect of cetirizine on mast cell-mediator release and cellular traffic during the cutaneous late-phase reaction. J. Allergy Clin. Immunol. 1989;83:905-12
 - 58) Pelikan Z : Effects of cetirizine (CZ) on the immediate (INR) and late nasal response (LNR) and on the eosinophils in the nasal secretions (NS). J. Allergy Clin. Immunol. 1993;91:193 (Abstr.)
 - 59) Tosca M, Ricca V, Carosso A et al. : Cetirizine treatment of allergic cough in children with pollinosis. Allergy 1996; 51(suppl.31):112 (abstr.).
 - 60) Wood-Backer R, Holgate ST : The comparative actions and adverse effect profile of single doses of H1-receptor antihistamines in the airways and skin of subjects with asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 1993;91:1005-14
 - 61) Wasserfallen JB, Lewenberger P, Pecoud A : Effect of cetirizine, a new H1 antihistamine, on the early and late allergic reactions in a bronchial provocation test with allergen. J. Allergy Clin. Immunol. 1993;91:1189-97
 - 62) Francillon C, Pecoud A : Effect of nasal spray of cetirizine in a nasal provocation test with allergen. J. Allergy Clin. Immunol. 1993;91: 258 (abstr.)
 - 63) Finnerty JP, Holgate ST, Rihoux JP : The effect of 2 weeks treatment with cetirizine on bronchial reactivity to methacholine in asthma. Br. J. Clin. Pharmacol. 1990;29:79-84
 - 64) Rafferty P, Ghosh SK, De Vos C, Patel KR : The effect of oral and inhaled cetirizine on the early bronchoconstrictor response to inhaled allergen in asthmatic subjects. Am. Rev. Respir. Dis. 1991;143(suppl. 2):756 (Abstr.)
 - 65) Brik A, Tashkin DP, Gong Jr H et al. : Effect of cetirizine, a new antihistamine H1 antagonist, on airways dynamics and responsiveness to inhaled histamine in mild asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 1987;80:51-56

-
- 66) Passalacqua G, Bousquet J, Bachert C et al. : The clinical safety of H1 receptor antagonists (Position paper). *Allergy* 1996;51:666-75
 - 67) Simons FER : A new classification of H1 receptor antagonists. *Allergy* 1995; 50(suppl.24) :7-11
 - 68) Goldberg MJ, Spector R, Chiang CK : Transport of diphenhydramine in the central nervous system. *J.Pharmacol.Exp. Ther.* 1987;240:717-22
 - 69) Janssen MML, Howarth P : The antihistamines of the nineties. *Clin. Rev. Allergy* 1993;11:11-53
 - 70) Gilmore TM, Alexander BH, Mueller BA, Revara FP : Occupational injuries and medication use. *Am.J. Industrial Med.* 1996;30:234-39
CNS histamine receptors. *Drug develop.Res.* 1990; 20:301-06
 - 71) Passalacqua G, Scordamaglia A, Ruffoni S et al. : Sedation from H1 antagonists -evaluation methods and experimental results. *Allergol. Immunopathol.* 1993;21: 79-83
 - 72) Simons FER : H1-receptor antagonists - comparative tolerability and safety. *Drug Safety* 1994;10: 350-80
 - 73) Hindmarch I : Psychometric aspects of antihistamines. *Allergy* 1995 ; 50 (suppl. 24) :48-54
 - 74) Gengo FM, Gabos C, Mechtler L : Quantitative effects of cetirizine and diphenhydramine on mental performances measured using an automobile driving simulator. *Ann. Allergy* 1990;64:520-26
 - 75) Volkerts ER, Van Willigenburg APP, Van Laar MW, Maes RAA : Does cetirizine belong to the new generation of antihistamines ? An investigation into its acute and subchronic effects on highway driving ,psychometric tests, performance and daytime sleepiness. *Hum.Psychopharmacol.* 1992;7:227-38
 - 76) Genovese A, Spadaro G : Highlights in cardiovascular effects of histamine and H1 receptor antagonists. *Allergy* 1997 ;52(suppl. 34): 67-78
 - 77) Good AP, Rockwood R, Schad P : Loratadine and ventricular tachycardia. *Am.J. Cardiol.* 1994;74:207-09
 - 78) Sale ME, Barbey JT, Woosley RT : The electrocardiographic effects of cetirizine in normal subjects. *Clin.Pharmacol. Ther.* 1994;56:295-301
 - 79) Nightingale SL : Warning issued on non-sedating antihistamines terfenadine and astemizole. *JAMA* 1992;268: 6-10
 - 80) Mygind N, Bisgaard HN, Gromborg H : Overview - role of histamine in rhinitis. In Mygind N, Naclerio RM (Eds) . *Rhinoconjunctivitis-New perspectives in topical treatment.* Hogrefe & Huber Publishers Toronto 1989; p. 1-5
 - 81) Van Cauwenberge P, Wang D : Antihistamines and nasal blockage. *Allergy* 1997; 52(suppl. 40) :35-38
 - 82) Meltzer EO, Weiler JM, Widlitz MD : Comparative outdoor study of the efficacy, onset and duration of action, and safety of cetirizine, loratadine and placebo for seasonal allergic rhinitis. *J.Allergy Clin. Immunol.* 1995;97:617-26
 - 83) Day JH, Brisco MP, Clark RH et al. : Onset of action and efficacy of terfenadine, astemizole, cetirizine and loratadine for the relief of symptoms of allergic rhinitis. *Ann.Allergy Asthma Immunol.* 1997;79:163-72
 - 84) Lockey RF, Widlitz MD, Mitchell DQ et al : Comparative study of cetirizine and terfenadine versus placebo in the symptomatic management of seasonal allergic rhinitis. *Ann.Allergy Asthma Immunol.* 1996;76:448-51
 - 85) Konig W, Konig B : The impact of cetirizine on microbial and viral infections. *Clin.Exp. Allergy* 1997;27(suppl.2) :33-37
 - 86) Staunton DE, Merluzzi VJ, Rothlein R et al. : A cell adhesion molecule ICAM-1 is the major surface receptor for rhinoviruses. *Cell* 1989; 56:849-57
 - 87) Grant JA, Nicodemus CF, Findlay SR et al. : Cetirizine in patients with seasonal rhinitis and concomitant asthma -perspective ,randomized, placebo controlled trial.

-
- J.Allergy Clin.Immunol. 1995;95:923-32
- 88) Aaronson DW : Evaluation of cetirizine in patients with allergic rhinitis and perennial asthma. *Ann.Allergy Asthma Immunol.* 1996;76:440-46
- 89) Tinkelman DG,Kemp J,Mitchell DQ et al : Treatment of seasonal allergic rhinitis in children with cetirizine or chlorpheniramine - a multicenter study. *Pediatr.Asthma Allergy Immunol.* 1993;10:9-17
- 90) Allegra L,Paupe J,Wieseman HG, Baelde Y : Cetirizine for seasonal allergic rhinitis in children aged 2-6 years. *Pediatr.Allergy Immunol.* 1993;4:157-61
- 91) Masi M,Candiani R ,Van de Venne H : A placebo-controlled trial of cetirizine in seasonal allergic rhinoconjunctivitis in children aged 6 to 12 years. *Pediatr.Allergy Immunol.* 1993(suppl. 4) :47-52
- 92) Jobst S, Van den Wijngaert W, Schubert A, Van de Venne H : Assessment of the efficacy and safety of three dose levels of cetirizine given once daily in children with perennial allergic rhinitis. *Allergy* 1994;49: 598-604
- 93) D' Souza MF,Burchess N,Tooley M : Prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy* 1990;20: 100-05
- 94) Vervloet D,Desfougeres JL,Charpin D : Fluticasone propionate aqueous nasal spray versus cetirizine in seasonal rhinitis. *J.Allergy Clin. Immunol.* 1992;89:404-10
- 95) Malick A,Grant JA : Antihistamines in the treatment of asthma. *Allergy* 1997;52: (suppl. 34): 55-66
- 96) Sly RM, Kemp JP : The American Academy of Allergy and Immunology Committee on Drugs. The use of antihistamines in patients with asthma. *J.Allergy Clin. Immunol.* 1988;82:481-82
- 97) Spector SL,Nicklas RA (Eds) : Practice parameters for the diagnosis and treatment of asthma. *J.Allergy Clin. Immunol.* 1995,96 : 789-91
- 98) Meltzer EO : The use of anti H1 drugs in mild asthma. *Allergy* 1995;50(suppl. 24): 41-47
- 99) Bonini S,Magrini L,Rotiroti G et al. : The eosinophil and the eye. *Allergy* 1997;52 (suppl. 34): 44-47
- 100) Bonini S,Barney NP, Schiavone M et al. : Effectiveness of nedocromil sodium 2% eye drops on clinical symptoms and tear fluid cytology of patients with vernal conjunctivitis. *Eye* 1992;6:648-52
- 101) Mauro M : L' evoluzione del trattamento antistaminico nelle allergopatie. Passoni Ed. Milano 1995
- 102) Broide D : Clinical studies with cetirizine in allergic rhinitis and chronic urticaria. *Allergy* 1995; 50:31-35
- 103) Spencer CM,Faulds D, Peters DH : Cetirizine.A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in selected allergic disorders. *Drugs* 1993;46:1055-80
- 104) Breneman DL : Cetirizine versus hydroxyzine and placebo in chronic idiopathic urticaria. *Ann. Pharmacother.* 1996;30:1075-79
- 105) Breneman DL, Bronsky EA,Bruce S et al : Cetirizine and astemizole therapy for chronic idiopathic urticaria - a double blind,placebo controlled,comparative trial. *J.Am. Acad. Dermatol.* 1995;33:192-98
- 106) Coulie PJ,Ghys L,Rihoux JP : Cetirizine,oxatomide,ketotifene and placebo.Pharmacological evaluation of their respective anti H1- histamine, antipruritic and sedating effects. *Drug Invest.* 1991;3:324-27
- 107) Zuberbier T, Aberer W, Burtin B et al : Efficacy of cetirizine in cholinergic urticaria. *Acta Derm. Venereol.* 1995;75: 147-49
- 108) Juhlin L : Non classical indications for H1 receptor antagonists in dermatology. *Allergy* 1995;50(suppl. 24) :36-40

-
- 109) Kapp A, Czech W, Krutmann J, Schoff F : Eosinophil cationic protein in the sera of patients with atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1991;24: 555-58
- 110) Fadel R, David B, Rassemont R et al : Eosinophil infiltration - effects of H1 antihistamines. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1991;24: 1094-96
- 111) Hannuksela M, Kalimo K, Lammintausta K et al : Dose ranging study- cetirizine in the treatment of atopic dermatitis in adults. *Ann. Allergy* 1993;70:127-33
- 112) La Rosa M, Ranno C, Musarra I et al : Double blind study of cetirizine in atopic eczema in children. *Ann. Allergy* 1994;73: 117-22
- 113) Caproni M, Palleschi GM, Falcos D et al. : Pharmacologic modulation by cetirizine of some adhesion molecules expression in psoriatic skin lesions. *Int. J. Dermatol.* 1995;34:510-13
- 114) ETAC® Study Group: Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomised, placebo-controlled trial: First results of ETAC®. *Pediatr. Allergy Immunol.* 1998; 9: 116-124
- 115) Weiss ME, Adkinson NF : Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. *Clin. Allergy* 1988;18:515-40
- 116) Ausell ME, Tweedie MCK, West CR et al : The current status of reactions to intravenous contrast media. *Invest. Radiol.* 1980;15(suppl. 6) :S32-S39
- 117) Marone G : Epidemiologia e rilevanza delle reazioni anafilattiche. In Marone G (Ed) - Reazioni anafilattiche ed anafilattoidi: Patogenesi, prevenzione, diagnosi e terapia. Springer Verlag Milano 1997; p. 1-12
- 118) Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts Mills TAE : Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-89. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993;92:6-15
- 119) Moneret Vautrin DA, Laxenaire MC, Bavoux F : Allergy shock to latex and ethylene oxide during surgery for spina bifida. *Anesthesiology* 1990;73:556-58
- 120) Bush WH, Swanson DP : Acute reactions to intravascular contrast media - types, risk factors, recognition and specific treatment. *A J R* 1991;157:1153-61
- 121) Moneret -Vautrin DA, Laxenaire MC : The risk of allergy related to general anaesthesia. *Clin. Exp. Allergy* 1993;23:629-33
- 122) Marquardt DL, Wasserman SI : Anaphylaxis. In Middleton EJr, Reed CE, Ellis EF et al (Eds) *Allergy, principles and practice.* Mosby Year Book Inc. St. Louis 1993; p. 1525-36
- 123) De Paulis A, Stellato C, Smaltino F : Prevenzione delle reazioni anafilattoidi da mezzi di contrasto. In Marone G (Ed) - Reazioni anafilattiche ed anafilattoidi. Patogenesi, prevenzione, diagnosi e terapia. Springer Verlag Milano 1997; p. 99-113
- 124) Yamaguchi K, Katayama H, Takashima T et al : Prediction of severe adverse reactions to ionic and nonionic contrast media in Japan - evaluation of pretesting . *Radiology* 1991; 28:236-41
- 125) Enright T, Chua-Lim A, Duda E, Lim DT : The role of a documented allergic profile as a risk factor for radiographic contrast media reaction. *Ann. Allergy* 1989;62:302-05
- 126) Greenberger PA, Patterson R : The prevention of immediate generalized reactions to radiocontrast media in high -risk patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991;87:867-72
- 127) Greenberger PA, Patterson R, Tapio CM : Prophylaxis against repeated radiocontrast media reactions in 857 cases. Adverse experience with cimetidine and safety of beta adrenergic antagonists. *Arch. Intern. Med.* 1985;145:2197-2200
- 128) Vigorito C, Giordano A, De Caprio L et al. : Effects of histamine on coronary hemodynamics in humans. Role of H1 and H2 receptors. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1987;10:1207-13
- 129) Mastronardi P : Problemi anestesilogici e di rianimazione in tema di reazioni anafilattiche ed anafilattoidi. In Marone G (Ed) - Reazioni anafilattiche ed anafilattoidi. Patogenesi, prevenzione, diagnosi e terapia. Springer Verlag Milano 1997; p. 133-56
- 130) Schuller DE, Turkewitz D: Adverse effects of antihistamines. *Postgrad. Med.* 1986;79:75-86

-
- 131)Schatz M,Petitti D :Antihistamines and pregnancy.
Ann.Allergy Asthma Immunol. 1997;78:157-59
- 132)Schatz M,Hoffman CP,Zeiger RS et al : The course and management of asthma and allergic diseases during pregnancy. In Middleton E Jr,Reed CE,Ellis EF et al. (Eds) : Allergy ,principles and practice. Mosby Year Book Inc. St.Louis 1993;p. 1301-42
- 133 Einarson A, Bailey B,Jung G et al: A prospective controlled study of hydroxyzine and cetirizine in pregnancy. Ann.Allergy Asthma Immunol. 1997;78:183-86
- 134)Pastuszak A, Schick B,D' Alimonte D et al : The safety of astemizole in pregnancy. J.Allergy Clin. Immunol. 1996;98:748-50
- 135)Liccardi G,D' Amato M,D' Amato G :Asthma in pregnant patient - patophysiology and management. Monaldi Arch. Chest Dis. 1998; 53: 151-159
- 136)Ciprandi G,Liccardi G,D' Amato G et al : Treatment of allergic diseases during pregnancy. J.Invest. Allergol. Clin. Immunol. 1997;7:557-65
- 137)Prenner PM : Neonatal withdrawal syndrome associated with hydroxyzine hydrochloride. Am. J. Dis Child 1977;131:529-30
- 138)Kok THHG,Taitz LS,Bennett MJ et al. : Drowsiness due to clemastine transmitted in breast milk (letter). Lancet 1982;i: 914

INDICE

MALATTIE ALLERGICHE E TERAPIA ANTISTAMINICA	Pag. 3
Peculiarità delle allergopatie respiratorie.	Pag. 9
L'asma bronchiale.	Pag. 9
Rapporti tra patologie nasali e bronchiali	Pag. 9
Gli allergeni e le malattie allergiche.	Pag. 12
Aeroallergeni	Pag. 12
Allergeni stagionali: Pollini e pollinosi	Pag. 13
Miceti	Pag. 17
GLI ANTISTAMINICI ANTI H1	Pag. 19
Aspetti strutturali	Pag. 19
Farmacocinetica e farmacodinamica	Pag. 22
Efficacia degli Antistaminici	Pag. 24
Meccanismo d'azione.	Pag. 25
Azione sui recettori H1 dell'istamina	Pag. 25
Attività antiallergica	Pag. 26
Effetti collaterali	Pag. 28
UTILIZZO CLINICO DEGLI ANTISTAMINICI ANTI H1	Pag. 33
Rinopatia allergica	Pag. 33
Asma bronchiale e suoi equivalenti	Pag. 34
Drenaggio retronasale	Pag. 36
Congiuntivite allergica	Pag. 36
Orticaria-angioedema	Pag. 37
Dermatite atopica	Pag. 38
Reazioni anafilattiche ed anafilattoidi	Pag. 40
In corso di gravidanza e di allattamento	Pag. 42
Caratteristiche dell'antistaminico	Pag. 43
BIBLIOGRAFIA	Pag. 45