



## Gli antistaminici

Gian Luigi Marseglia<sup>1</sup>  
Amelia Licari<sup>1</sup>  
Fabio Cardinale<sup>2</sup>  
Eustachio Nettis<sup>3</sup>  
Diego Peroni<sup>4</sup>  
Giampaolo Ricci<sup>5</sup>  
Carmelo Salpietro<sup>6</sup>  
Attilio Boner<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; <sup>2</sup> UOC di Pediatria Generale e Allergo-Pneumologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Consortiale-Policlinico", Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari; <sup>3</sup> Sezione di Allergologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Medicina Interna e Malattie Infettive, Università di Bari; <sup>4</sup> Dipartimento di Scienze Mediche, sezione di Pediatria, Università di Ferrara; <sup>5</sup> Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna; <sup>6</sup> Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e del Bambino, UOC di Genetica e Immunologia Pediatrica, Università di Messina; <sup>7</sup> U.O.C. di Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Policlinico G.B. Rossi, Università di Verona

**Parole chiave:**  
**istamina, antistaminici,**  
**allergia, rinite allergica,**  
**orticaria**

### Corrispondenza

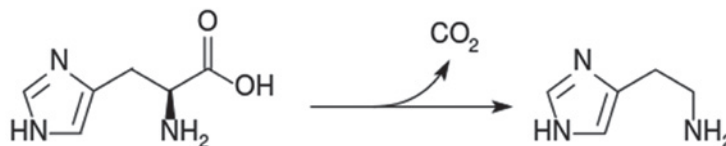
Gian Luigi Marseglia  
Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo  
viale Golgi 19, 27100 Pavia  
E-mail: gl.marseglia@smatteo.pv.it

### Abstract

L'istamina è un mediatore chimico contenuto principalmente nei mastociti tessutali, nei basofili circolanti e nei neuroni. Viene rilasciata da queste cellule in risposta a vari stimoli immunologici e non immunologici e svolge le sue funzioni fisiologiche attraverso il legame a recettori specifici. L'istamina endogena, oltre ad essere il principale mediatore della risposta allergica immediata, svolge molteplici funzioni: partecipa alla regolazione della secrezione gastrica, gioca un importante ruolo come neurotrasmettitore a livello del SNC e possiede attività immunomodulante. La conoscenza del ruolo svolto dall'istamina in varie patologie e l'importanza dei recettori nell'estrinsecazione clinica dei suoi effetti hanno rilevanti implicazioni sotto il profilo terapeutico. Gli antistaminici, tra i farmaci più prescritti in età pediatrica, sono infatti in grado di modulare in maniera reversibile tali recettori, almeno in parte per un'affinità strutturale di molti di essi con l'istamina, antagonizzandone in maniera specifica l'azione. Questi farmaci costituiscono pertanto un ausilio essenziale nel trattamento delle patologie istamino-mediate.

### Introduzione

L'istamina è un mediatore chimico contenuto principalmente nei mastociti tessutali (presenti a livello della cute e delle mucose gastrointestinali e respiratorie), nei basofili circolanti e nei neuroni; in tali sedi viene liberata a seguito di eterogenei stimoli sia immunologici sia non-immunologici: allergenici, flogistici, tossici, chimici e iatrogenici. Scoperta all'inizio del 1900 da Sir Henry Dale, l'istamina deriva dalla decarbossilazione dell'istidina per opera di una istidina-decarbossilasi presente nel citoplasma cellulare (Fig. 1); essa ha azione di breve durata (1-10 minuti) venendo rapidamente degradata ad acido imidazolacetico ed è un autacoido cioè un mediatore flogistico endogeno capace di autoregolare la sua stessa produzione con un meccanismo di *feed back* negativo<sup>1</sup>. L'istamina endogena, oltre ad essere il principale mediatore della risposta allergica immediata, svolge molteplici funzioni: partecipa alla regola-



**Figura 1.** Sintesi dell'istamina per decarbossilazione dell'istidina per opera dell'enzima istidina-decarbossilasi.

zione della secrezione gastrica (attraverso l'azione dei recettori  $H_2$ , vedi inoltre Tabella I), gioca un importante ruolo come neurotrasmettitore a livello del sistema nervoso centrale e possiede attività immunomodulante<sup>1</sup>. L'istamina svolge le sue azioni legandosi a recettori specifici posti sulla membrana di diversi stipiti cellulari circolanti e residenti (oltre ai mastociti, cellule dell'endotelio dei vasi, fibre nervose sensitive, muscolatura liscia bronchiale), determinando effetti diversi a seconda del sito e del tipo di recettore con cui interagisce. La loro attivazione può causare pertanto una molteplicità di azioni biologiche come vasodilatazione, aumento della permeabilità vascolare, prurito, contrazione della muscolatura liscia, spasmo delle arterie coronariche, regolazione del ritmo sonno-veglia<sup>2</sup>. Ad oggi si riconoscono 4 tipi di recettori definiti rispettivamente:  $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_3$  e  $H_4$ , che fanno parte della superfamiglia delle GPCR (*G Protein Coupled Receptor*)<sup>1,3</sup> e per i quali esistono specifici antagonisti (Tab. I). Focalizzeremo la nostra attenzione sui recettori  $H_1$  e gli antistaminici anti- $H_1$ . Il recettore  $H_1$  per l'istamina si trova in equilibrio dinamico fra due isoforme,

attiva e passiva (Fig. 2). Tuttavia mostra un'attività basale spontanea di attivazione che si estrinseca attraverso la capacità di attivare il fattore di trascrizione NF- $\kappa$ B. Gli antistaminici anti- $H_1$  determinano uno sbilanciamento a favore dell'isoforma caratterizzata da inattività; si comportano, in pratica, come agonisti inversi, in grado cioè di spostare l'equilibrio del recettore dalla forma biochimicamente attiva a una forma inattiva. In tal modo riducono l'attivazione di NF- $\kappa$ B e quindi anche la sintesi di citochine proinfiammatorie, di molecole di adesione cellulare e fattori chemotattici (Fig. 3)<sup>1</sup>.

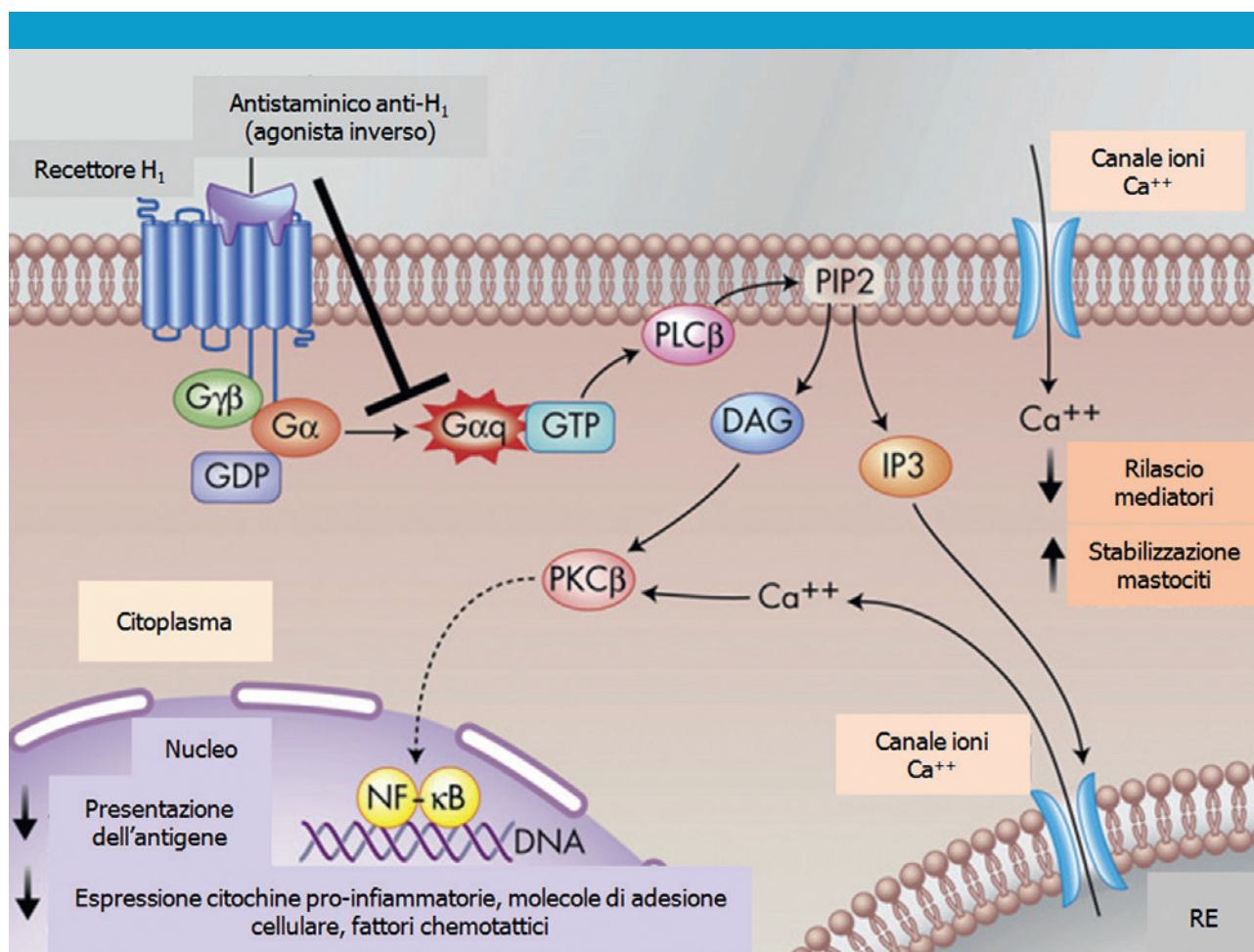
La conoscenza del ruolo svolto dall'istamina in varie patologie e l'importanza dei recettori nell'estrinsecazione clinica dei suoi effetti hanno rilevanti implicazioni sotto il profilo terapeutico. Gli antistaminici sono infatti in grado di modulare in maniera reversibile tali recettori, almeno in parte per un'affinità strutturale di molti di essi con l'istamina, antagonizzandone in maniera specifica l'azione. Questi farmaci costituiscono pertanto un ausilio essenziale nel trattamento delle patologie istamino-mediate.

**Tabella I.** Tipi di recettori per l'istamina<sup>1</sup>.

	Meccanismo di segnale	Espressione	Molecole antagoniste	Uso clinico Uso potenziale
Recettore $H_1$	Recettore associato a proteine G	Neuroni SNC, cellule muscolari lisce (vasi, app. respiratorio e GI), monociti, macrofagi, CD, linfociti T e B, cellule endoteliali ed epiteliali	vedi Tabella II	Rinite allergica Congiuntivite allergica Orticaria Altre patologie allergiche e non allergiche
Recettore $H_2$	Recettore associato a proteine G	Cellule parietali gastriche, cellule muscolari, CNS, SCV, neutrofili, eosinofili, monociti, macrofagi, CD, linfociti T e B, cellule endoteliali ed epiteliali	Cimetidina Ranitidina Famotidina	Ulcera peptica Malattia da reflusso gastroesofageo
Recettore $H_3$	Recettore associato a proteine G	Neuroni SNC e periferici, SCV, polmoni, monociti, eosinofili, cellule endoteliali	Nessuna molecola approvato per uso clinico; in corso <i>trials</i> su JNJ 39220675 e PF-03654746 per la rinite allergica	Potenziale utilità nella rinite allergica e nelle malattie del SNC (Alzheimer, ADHD, schizofrenia, epilessia, narcolessia e dolore neuropatico)
Recettore $H_4$	Recettore associato a proteine G	Neutrofili, eosinofili, monociti, CD, cellule di Langerhans, linfociti T, basofili, mastociti, fibroblasti, cellule endocrine, SNC	Nessuna molecola approvato per uso clinico; in corso <i>trials</i> su JNJ 7777120 per la rinite allergica e prurito, UR 65380 e UR 63825 per il trattamento del prurito	Potenziale utilità nella rinite allergica, dermatite atopica, asma e altre patologie croniche infiammatorie ed autoimmuni

SNC: sistema nervoso centrale; GI: gastrointestinale; CD: cellule dendritiche; SCV: sistema cardiovascolare; ADHD: Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività

\* vedi testo



**Figura 2.** Regolazione dell'infiammazione allergica da parte degli antistaminici <sup>1</sup>.

## Classificazione e proprietà farmacologiche degli antistaminici anti-H<sub>1</sub>

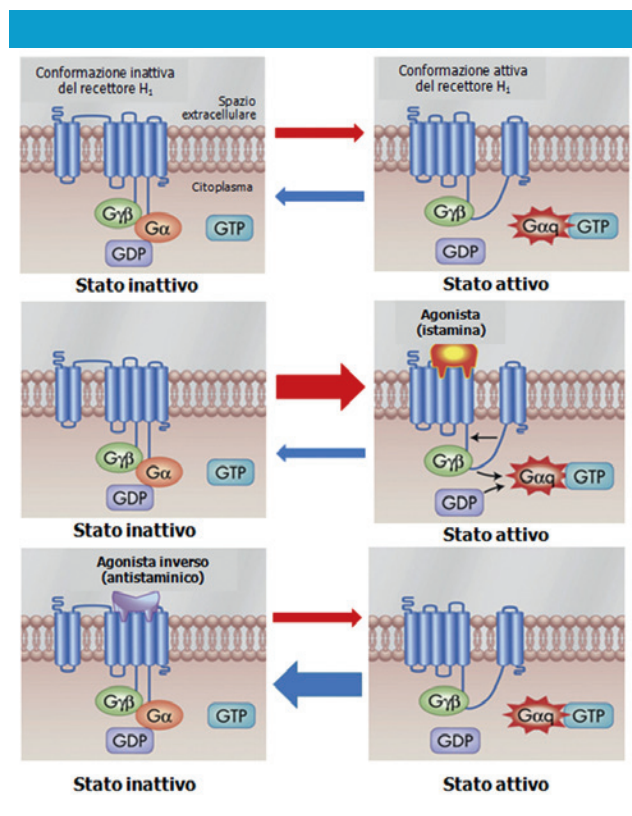
Gli antistaminici anti-H<sub>1</sub> vengono classificati funzionalmente in 2 gruppi, le molecole di prima e seconda generazione (Tab. II) <sup>4</sup>.

Gli antistaminici anti-H<sub>1</sub> di *prima generazione* possono essere somministrati per via iniettiva, per via orale e per via topica cutanea (es. clemastina, difenidramina, prometazina). Dopo somministrazione orale sono ben assorbiti dal tratto gastroenterico; si legano in circolo alle proteine plasmatiche in percentuale variabile dal 70% al 97%, per poi essere metabolizzati dal fegato ed escreti in gran parte con le urine entro 24 ore dall'assunzione. L'effetto terapeutico inizia a manifestarsi dopo 30-60 minuti, diviene massimo entro 1-3 ore e

persiste solitamente per 4-6 ore. Alcuni preparati hanno invece un effetto più prolungato (clorfeniramina, idrossizina), con un'emivita di oltre 20 ore nell'adulto, minore nel bambino, che metabolizza questi farmaci più rapidamente. L'entità della risposta clinica è anche in rapporto con la quota di istamina liberata individualmente. Quando quest'ultima è elevata, la capacità di modulazione recettoriale di questi antistaminici è più limitata <sup>1</sup>.

La modalità d'azione legante il recettore H<sub>1</sub>, che nelle molecole di prima generazione rappresenta la prevalente o forse l'unica attività del farmaco, si è perfezionata e ampliata nelle molecole di più recente introduzione, dotate anche di azione antinfiammatoria.

Per le molecole di *seconda generazione* sono disponibili diverse formulazioni di antistaminici per uso orale



**Figura 3.** Basi molecolari dell'azione di istamina ed antistaminici<sup>1</sup>.

(gocce, sciroppo, compresse) e per uso topico nasale, oculare e cutaneo. Dopo somministrazione orale si ha un picco plasmatico più precoce con la cetirizina (30-60 minuti), mentre più tardivo con la loratadina (45-60 minuti), la terfenadina (1-2 ore), la fexofenadina (1-3 ore) e l'astemizolo (1-3 ore). L'emivita di eliminazione è estremamente variabile dalle 24 ore di loratadina, desloratadina, cetirizina e levocetirizina ai 18 giorni dell'astemizolo. Nei bambini di età inferiore ai 12 anni, l'emivita della cetirizina è ridotta a causa di un aumentato metabolismo epatico; questo comporta la necessità di una doppia somministrazione giornaliera<sup>5,6</sup>. La durata dell'effetto farmacologico di tutti questi farmaci presenta una spiccata variabilità, ed è ovviamente molto più lunga dell'emivita plasmatica, essendo legata al volume di distribuzione del farmaco nonché all'azione dei metaboliti che rimangono anch'essi in forma attiva per un lungo tempo (Tab. III); il legame con le proteine plasmatiche è generalmente elevato (88-98%). Sul piano clinico l'effetto terapeutico è prolungato, anche a distanza dalla sospensione del farmaco. L'inibizione della risposta cutanea all'istamina (pomfo istaminico) persiste per 12-24 ore dopo una singola dose di loratadina e cetirizina<sup>5</sup>; l'effetto inibitorio sulla risposta cutanea può durare fino a 7-10 giorni a seconda del tipo di molecola assunta. Per

**Tabella II.** Antistaminici anti H<sub>1</sub>

Antistaminici di prima generazione	Antistaminici di seconda generazione
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Alchilamine:</b> Bromferinamina, Clorfeniramina, Dexclorfeniramina, Dimetindene, Feniramina, Tripolidina</li> <li>• <b>Etanolamine:</b> Carbinoxamina, Clemastina, Defenidramina, Doxilamina</li> <li>• <b>Etilendiamine:</b> Tonzilamina, Tripelenamina</li> <li>• <b>Fenotiazine:</b> Dimetotiazina, Isotependile, Mequetazina, Prometazina</li> <li>• <b>Piperazine:</b> Idrossizina, Cinnarizina</li> <li>• <b>Piperidine:</b> Azatadina, Cipropeptadina, Ketotifene, Oxatomide</li> </ul>	<p><i>Sistemici:</i> Cetirizina, Loratadina, Ebastina, Acrivastina, Desloratadina, Fexofenadina, Levocetirizina, Rupatadina, Astemizolo, Terfenadina, Mizolastina</p> <p><i>Topici:</i> Azelastina, Levocabastina</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Attraversano la barriera emato-encefalica (alta lipofilia, basso peso molecolare)</li> <li>• Potenziali effetti collaterali (sedazione, iperattività, insonnia, convulsioni)</li> <li>• Assenza di studi clinici in età pediatrica</li> <li>• Frequenti segnalazioni di effetti tossici</li> <li>• Dose letale accertata</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non attraversano (o in minima parte) la barriera emato-encefalica (bassa lipofilia, alto peso molecolare)</li> <li>• Scarsi effetti collaterali (sedazione, astenia)</li> <li>• Presenza di studi clinici in età pediatrica</li> <li>• Assenza di segnalazione di effetti tossici</li> <li>• Sovradosaggio non letale</li> </ul>

tale motivo, è necessario sospendere preventivamente un'eventuale terapia antistaminica prima dell'esecuzione dei prick test.

La maggior parte degli antistaminici di seconda generazione viene metabolizzata a livello epatico ad opera del sistema citocromo P450. L'assunzione di alcuni anti-istaminici, come ad esempio la terfenadina o l'astemizolo, contemporaneamente a farmaci in grado di inibire questo sistema (es. anti-fungini come il ketoconazolo o antibiotici macrolidi) può causare un abnorme accumulo di questi agenti e dei loro metaboliti nell'organismo con conseguente rischio di insorgenza di reazioni secondarie anche gravi, soprattutto a livello cardiaco (eventi tachiaritmici, torsione di punta, prolungamento dell'intervallo QT). Questi effetti non sono il risultato dell'azione sul recettore H<sub>1</sub>, ma sono conseguenti al blocco diretto dei canali del potassio che controllano la fase di ripolarizzazione cardiaca<sup>1</sup>. È per tale motivo che, in molti paesi, la terfenadina e l'astemizolo sono stati ritirati dal commercio.

Altre molecole, come la loratadina e desloratadina, vengono invece metabolizzate da più sistemi enzimatici del citocromo P450 epatico, limitando così le potenziali interazioni cliniche da esso derivanti; è improbabile infatti che più sistemi vengano contemporaneamente inibiti con conseguente accumulo della molecola<sup>5</sup>.

La fexofenadina non viene praticamente metabolizzata dall'organismo; la sua principale via di eliminazione è rappresentata dalla escrezione biliare (80% circa), mentre circa il 10% della dose ingerita viene eliminato immutato nelle urine<sup>1</sup>. La cetirizina e levocetirizina vengono eliminate per almeno il 60-70% attraverso la via urinaria e solo per il 10% attraverso la via epatica<sup>6</sup>. L'eliminazione è prevalentemente fecale

per l'astemizolo, fecale e urinaria per la loratadina<sup>1</sup>. Inoltre, il legame dei nuovi antistaminici con il recettore H<sub>1</sub> è più stabile e persistente per cui le somministrazioni possono essere maggiormente dilazionate nel tempo e per alcune molecole quali loratadina, desloratadina, cetirizina, levocetirizina, bilastina, fexofenadina e rupatadina, è possibile ricorrere alla mono-somministrazione giornaliera<sup>4</sup>. Alla capacità di antagonizzare i recettori H<sub>1</sub>, alcuni farmaci di seconda generazione (es. loratadina, desloratadina, cetirizina, levocetirizina, ebastina, fexofenadina) sono in grado di esercitare un'azione antinfiammatoria allergica che schematicamente passa attraverso: 1) diminuzione della produzione di citochine proinfiammatorie (ad esempio IL-4 e IL-13, chemochine) e del rilascio oltre che di istamina anche di altri mediatori preformati o neoformati da parte di mastociti e basofili; 2) riduzione del reclutamento di eosinofili nella fase tardiva delle reazioni allergiche ovvero nella fase di danno tissutale e di cronicizzazione del processo flogistico allergico; 3) limitazione dell'espressione dei recettori di membrana a livello delle cellule epiteliali nasali e dell'endotelio vasale, in particolare della molecola di adesione leucocitaria ICAM-1, che orienta e favorisce la migrazione e l'afflusso di leucociti dal sangue alla mucosa respiratoria (nasale o bronchiale) e costituisce il recettore per i virus respiratori (*rhinovirus*) cui il soggetto atopico non curato sembra essere più suscettibile<sup>7</sup>.

Il legame dei nuovi agonisti inversi con il recettore è più lento a instaurarsi ma molto più stabile nel tempo e meno facilmente reversibile. Queste caratteristiche sono particolarmente vantaggiose nella pratica clinica, dal momento che consentono di ridurre il numero giornaliero di somministrazioni del farmaco, con con-

**Tabella III.** Farmacocinetica e farmacodinamica degli antistaminici anti-H1 orali di seconda generazione 1.

H <sub>1</sub> -antistaminici orali di seconda generazione	Tempo max concentrazione plasmatica (h) dopo singola dose	Emivita eliminazione finale (h)	Interazioni farmacologiche	Inizio azione (h)	Durata d'azione (h)
Bilastina	1,2	14,5	Improbabili	2	24
Cetirizina	1,0 ± 0,5	6,5 -10	Improbabili	0,7	≥24
Desloratadina	1-3	27	Improbabili	2-2,6	≥24
Fexofenadina	1-3	11-15	Improbabili	1-3	24
Levocetirizina	0,8 ± 0,5	7 ± 1,5	Improbabili	0,7	>24
Loratadina	1,2 ± 0,3	7,8 ± 4,2	Improbabili	2	24
Rupatadina	0,75-1,0	6 (4,3-14,3)	Improbabili	2	24

seguinte migliorata tollerabilità da parte dei pazienti, garantendo altresì un'azione di blocco dei recettori molto efficace e prolungata nel tempo<sup>1-8</sup>. Va anche segnalato lo scarso o assente effetto di "assuefazione farmacologica" (tachifilassi) dopo somministrazione prolungata che si osserva con i nuovi antistaminici.

## Effetti collaterali o indesiderati

L'uso clinico delle molecole di prima generazione è attualmente notevolmente limitato da alcune delle loro caratteristiche farmacologiche. A causa della loro elevata liposolubilità, gli antistaminici anti-H<sub>1</sub> di prima generazione sono in grado di attraversare con facilità la barriera emato-encefalica inducendo sedazione, sonnolenza, riduzione del livello di attenzione e dei tempi di reazione che globalmente considerati rappresentano i più noti effetti collaterali. Essi, inoltre, esercitano un'azione scarsamente selettiva sui recettori H<sub>1</sub>, potendo interagire anche con recettori non istaminici (soprattutto serotoninergici, colinergici ed alfa-adrenergici) dai quali derivano gli altri principali effetti collaterali: secchezza delle fauci, nausea, vomito, diarrea, stipsi, pollachiuria, disuria, ritenzione urinaria, aumento dell'appetito, tachicardia. Tali effetti sono diversi a seconda del composto utilizzato, pur con ampie variazioni legate a differenze di sensibilità individuale<sup>8</sup>. Ciproeptadina e ketotifene possono aumentare l'appetito e provocare aumento di peso, effetto che non si verifica con altri antistaminici tranne che, sporadicamente, con astemizolo<sup>9</sup>. Per il rapporto rischio/beneficio globalmente sfavorevole a causa degli spiccati effetti collaterali, gli antistaminici di prima generazione, se possibile, non dovrebbero essere più utilizzati nel trattamento della rinite<sup>8</sup> e dell'orticaria<sup>10</sup>.

Per quanto riguarda la sicurezza di questi farmaci sono stati emessi degli avvisi, l'ultimo nel 2015, dall'*European Medicines Agency* (EMA) sull'impiego di anti H<sub>1</sub> di prima generazione sotto i 2 anni di età, in particolare per l'idrossizina. Questo farmaco è associato a un rischio basso ma definito di prolungamento dell'intervallo QT e di torsione di punta, condizioni che possono portare ad anomalie del ritmo e arresto cardiaco. Per questo motivo, è necessario limitarne l'uso alla dose minima efficace per il più breve tempo possibile; è inoltre tassativo evitarne l'uso nei pazienti

che presentano fattori di rischio per disturbi del ritmo cardiaco. Per quanto riguarda l'età pediatrica la dose massima giornaliera di idrossizina non deve superare i 2 mg/kg (max 50 mg/die) nei bambini di peso inferiore a 40 kg<sup>11</sup>.

Data la loro bassa liposolubilità, le molecole di seconda generazione hanno invece una ridotta capacità, alle ordinarie dosi d'impiego, di attraversare la barriera emato-encefalica. Queste molecole sono inoltre in grado di legarsi a una glicoproteina, *P-glycoprotein*, che ha la funzione di agire come trasportatore a livello della barriera emato-encefalica e ha la capacità di "espellere" in modo attivo tali molecole al di fuori della barriera diminuendone, di conseguenza, la loro concentrazione a livello del sistema nervoso centrale<sup>12</sup>.

Tra gli antistaminici di seconda generazione, la cetirizina sembra essere la molecola associata a un'incidenza maggiore di sonnolenza, anche se più contenuta rispetto a quella osservata con l'uso degli antistaminici di prima generazione<sup>12</sup>.

Un importante problema è rappresentato dal rischio di sovradosaggio degli antistaminici, soprattutto in età pediatrica. Storicamente la difenidramina è stata coinvolta in episodi di avvelenamento da sovradosaggio anche fatali soprattutto nei bambini<sup>13</sup>, in parte legati alla massiva diffusione di preparati venduti senza prescrizione medica (prodotti da banco). Gli effetti più gravi da sovradosaggio sono riconducibili ad alterazioni della conduzione e del ritmo cardiaco e/o coinvolgimento neurologico in particolare convulsioni a cui possono fare seguito (a dosaggi elevati) stati di coma, anche irreversibile<sup>8</sup>. Alcuni antistaminici di seconda generazione, in particolar modo ebastina e mizolastina ed eccezionalmente anche desloratadina e cetirizina, possono causare un prolungamento del tratto QT. Considerando questo potenziale rischio va posta particolare attenzione nella somministrazione contemporanea di altri farmaci che possono anch'essi causare prolungamento del tratto QT, come, tra le classi di farmaci frequentemente prescritte in età pediatrica, i macrolidi<sup>14</sup>.

## Indicazioni terapeutiche degli antistaminici anti-H<sub>1</sub>

Le principali indicazioni degli antistaminici anti-H<sub>1</sub> sono costituite dalle manifestazioni allergiche a pre-

valente carattere essudativo e irritativo neurogeno; l'efficacia degli antistaminici è tuttavia variabile nelle diverse patologie in funzione del ruolo più o meno preminente svolto dall'istamina nel determinismo della sintomatologia clinica<sup>112</sup>.

Nella scelta del farmaco devono essere privilegiati gli antistaminici anti-H<sub>1</sub> di seconda generazione, molecole dotate di scarso o assente effetto sedativo. Infatti nello studio riportato in Figura 4, il trattamento con un antistaminico anti-H<sub>1</sub> di seconda generazione (e.g. loratadina) in bambini affetti da rinite allergica non ha determinato una riduzione delle *performance* scolastiche, che risultavano essere sovrapponibili a quelle di soggetti non affetti da rinite allergica e non trattati; in bambini affetti da rinite allergica trattati con una molecola di prima generazione (e.g. difenidramina) tali parametri risultavano invece significativamente ridotti<sup>815</sup>.

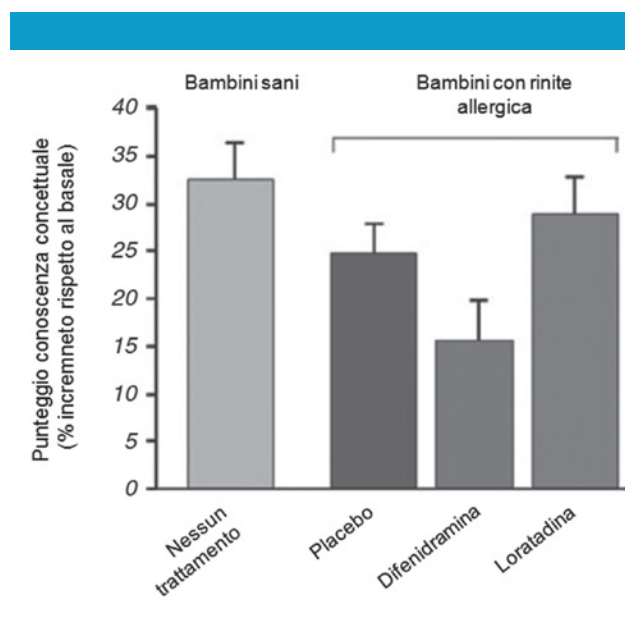
Gli antistaminici anti-H<sub>1</sub> di seconda generazione hanno inoltre il vantaggio di poter essere utilizzati, per le loro caratteristiche farmacologiche, non solo nel trattamento dell'episodio acuto, ma anche nella profilassi a lungo termine delle malattie allergiche.

La principale via di somministrazione è quella orale, mentre quella parenterale, possibile solo con alcune molecole di prima generazione, è riservata alla prevenzione o al trattamento di gravi e rare evenienze (episodi di anafilassi, emotrasfusioni, reazioni avverse a farmaci). La via topica è riservata alla patologia oculorinica o cutanea (collirio, crema, gel); la via topica cutanea, pur avendo tra le indicazioni d'uso le punture di insetto<sup>16</sup> e le dermatiti pruriginose, va utilizzata con molta cautela in quanto può indurre abbastanza comunemente fotosensibilità.

In gravidanza vi sono documentate evidenze riguardanti il profilo di sicurezza solo per loratadina e cetirizina<sup>17</sup>. È comunque raccomandata estrema cautela nell'assunzione nel corso del primo trimestre. Nel latte materno si ritrovano tutti gli antistaminici anti-H<sub>1</sub>, in minore concentrazione la loratadina e la cetirizina che sembrano, pertanto, possedere un profilo di sicurezza maggiore<sup>1819</sup>.

### Rinocongintivite allergica

La rinite allergica, con o senza concomitante coinvolgimento oculare, rappresenta l'indicazione clinica all'impiego di tali farmaci anche per la compromissione dell'apprendimento scolastico che si verifica nei



**Figura 4.** Effetto degli antistaminici anti-H<sub>1</sub> di prima e seconda generazione sulle *performances* scolastiche<sup>8</sup>. Il punteggio della conoscenza concettuale nei bambini con rinite allergica che assumevano difenidramina era significativamente ( $P = 0,0167$ ) ridotto rispetto ai bambini sani. Non c'era una differenza significativa tra i bambini sani e quelli con rinite allergica che assumevano loratadina.

bambini affetti e non trattati<sup>20</sup>. Infatti, l'istamina è il mediatore più potente liberato durante la fase precoce della reazione allergica e ad essa sono riconducibili il prurito, la starnutazione e la rinorrea. Alla fase precoce fa seguito, a distanza di 4-24 ore, quella tardiva che sul piano clinico è dominata dall'ostruzione nasale. Quest'ultima è legata più all'infiltrazione flogistica cellulare cronica e all'azione di altri mediatori (prostaglandine, leucotrieni) che ad un'azione meramente vasodilatatrice dell'istamina e per tale motivo è il disturbo che risente meno favorevolmente dell'azione degli antistaminici risultando invece più sensibile ai corticosteroidi nasali<sup>21</sup>. Per quanto riguarda la terapia antistaminica, le linee guide europee per il trattamento della rinite allergica in pediatria raccomandano l'uso delle molecole di seconda generazione per via orale sia per le forme intermittenti che per le forme persistenti; tali molecole rappresentano i preparati più idonei nel trattamento della rinite allergica anche in virtù della loro già citata attività "antiallergica-antinfiammatoria" e del buon profilo di sicurezza<sup>22</sup>. Tali farmaci possono essere utilizzati al bisogno, se i sintomi sono occasio-

nali. Nella rinite da allergeni stagionali, il trattamento con antistaminici anti-H<sub>1</sub> andrebbe iniziato prima dell'arrivo degli allergeni per consentire al farmaco di "saturare" i recettori H<sub>1</sub> prima della massiva liberazione di istamina da parte dei mastociti; tale trattamento va poi protratto per l'intera durata della pollinazione in modo da tenere "occupati" i recettori. Nelle forme da allergeni perenni il trattamento va invece modulato sulla base della sintomatologia clinica e ha il duplice scopo di controllare la flogosi persistente della mucosa riducendo l'infiltrato infiammatorio mucosale e, contemporaneamente, l'espressione delle molecole di adesione<sup>21 23</sup>.

Anche i preparati topici, nasali e oculari, sono dotati di buona efficacia clinica e di elevata tollerabilità<sup>24</sup>, anche se agiscono solo al livello del sito di somministrazione; l'azione rapida e prolungata ne consente la somministrazione in due somministrazioni giornaliere, con il vantaggio di ottenere elevate concentrazioni del farmaco a livello dell'organo bersaglio senza incorrere nel rischio di effetti collaterali sistemici<sup>22</sup>. L'effetto degli antistaminici nelle riniti vasomotorie e nelle riniti non-allergiche con eosinofili (NARES) è limitato<sup>22</sup>.

### Orticaria

L'orticaria rappresenta un'altra importante indicazione all'uso degli antistaminici sia di prima sia di seconda generazione, che si sono rivelati di indiscutibile efficacia<sup>25</sup>. Gli antistaminici anti-H<sub>1</sub> sono efficaci sul prurito e nel ridurre il numero, le dimensioni e la durata delle manifestazioni cutanee (pomfi, eritema) nei pazienti con orticaria sia acuta che cronica<sup>1</sup>. In entrambi i casi, le attuali linee guida europee raccomandano l'uso delle molecole di seconda generazione per il loro profilo di tollerabilità e sicurezza, che permette di modularne l'uso e la dose nel tempo. Tra questi, i farmaci maggiormente sperimentati sono stati: loratadina, desloratadina, fexofenadina, cetirizina, levocetirizina, rupatadina e bilastina<sup>10</sup>. Nelle forme di orticaria cronica, dalla patogenesi complessa e generalmente più difficili da trattare, è infatti indicato, in caso di mancata risposta alle dosi *standard*, aumentare progressivamente la dose degli antistaminici anti-H<sub>1</sub> di seconda generazione fino a quadruplicarla ed eventualmente associare un altro farmaco (omalizumab, ciclosporina, montelukast)<sup>10 26</sup>.

### Dermatite atopica

L'utilizzo degli antistaminici anti-H<sub>1</sub> nella gestione della

dermatite atopica (DA) è ad oggi ancora argomento controverso. La presenza di istamina nelle lesioni cutanee della DA ha rappresentato in passato il rationale principale per l'utilizzo degli antistaminici. Tali composti tuttavia determinano un controllo parziale e variabile del prurito cutaneo, la cui intensità è soprattutto in funzione dello stato di attività della dermatite<sup>27</sup>.

Il prurito della dermatite riconosce infatti una patogenesi piuttosto complessa, non riconducibile alla sola liberazione di istamina, ma anche al coinvolgimento di diversi altri mediatori in grado di evocare il prurito, come proteasi, *gastrin-releasing peptide*, sostanza P e IL-31. È stato inoltre dimostrato recentemente che la componente predominante del prurito è mediata dai recettori PAR-2, presenti sui cheratinociti e su altre cellule cutanee e attivati da proteasi<sup>27</sup>.

Il controllo del prurito è un elemento importante nella gestione della DA al fine di ridurre lo stato di agitazione del bambino, migliorare la qualità di vita diurna e notturna e di evitare lesioni da grattamento con conseguente rischio di impetiginizzazione. Si ritiene inoltre che il rilascio di autoallergeni da parte dei cheratinociti a seguito del grattamento possa contribuire a instaurare un circolo vizioso nel paziente con eczema. Il controllo del prurito si basa sostanzialmente sulla accurata cura della pelle e sull'utilizzo di creme dotate di attività antinfiammatoria (steroidi, inibitori topici della calcineurina). L'uso degli antistaminici anti-H<sub>1</sub> ha quindi un ruolo coadiuvante nel controllare il prurito<sup>28 29</sup>. Alcuni lavori suggeriscono l'uso per brevi periodi degli antistaminici anti-H<sub>1</sub> di prima generazione per la loro azione sedativa e anti-serotoninergica in quei bambini in cui il prurito causa disturbi del sonno<sup>30</sup>. Infine l'utilizzo topico degli antistaminici non è raccomandato nei pazienti con dermatite atopica per il rischio di assorbimento e di allergia da contatto<sup>31</sup>.

### Asma

Una serie di evidenze epidemiologiche, fisiopatologiche e cliniche dimostra l'esistenza di una relazione molto stretta tra le vie aeree superiori e inferiori, tanto da considerarle come un'unica entità (*united airways*). In corso di rinite allergica e asma, le vie aeree superiori e inferiori sono affette da un processo infiammatorio comune che può essere sostenuto e amplificato da meccanismi interconnessi<sup>32</sup>. La rinite allergica e la rinite vasomotoria aspecifica costituiscono alcuni dei più rilevanti fattori di rischio per l'esordio della patolo-



gia asmatica e successivamente un importante fattore di aggravamento. È stato dimostrato che il trattamento combinato con steroidi nasali e antistaminici in bambini affetti da rinite allergica determina un significativo miglioramento dei sintomi asmatici<sup>33</sup>. In questa ottica, la terapia con antistaminici anti-H<sub>1</sub> conferisce un beneficio aggiuntivo nel controllo dei sintomi asmatici nei soggetti affetti da concomitante rinite allergica e asma bronchiale.

### Anafilassi

L'adrenalina somministrata per via iniettiva è il trattamento di prima linea e salvavita in caso di reazione anafilattica. Nell'ambito delle linee guida internazionali per la gestione dell'anafilassi, la somministrazione degli antistaminici sistemici per via iniettiva rientra negli interventi di urgenza insieme ad adrenalina e steroidi, sebbene alcune linee guida non lo consigliano in ragione del rischio di depressione del livello di vigilanza e del potenziale effetto vasodilatatore degli antistaminici di I generazione quando somministrati in bolo endovena<sup>34</sup>. Gli antistaminici orali possono viceversa trovare uno spazio nel controllo di alcuni sintomi (rinite, orticaria) una volta superata

la fase acuta dell'anafilassi. In quest'ambito concettualmente un maggior ruolo possono avere molecole dotate della capacità di antagonizzare il PAF (rupatadina), in considerazione del ruolo svolto da questa molecola nell'anafilassi.

### Altre patologie

Alcuni *trials* clinici supportano l'uso degli antistaminici anti-H<sub>1</sub> per il controllo del prurito e delle lesioni cutanee nella mastocitosi<sup>35</sup>, nella dermatite da contatto, nel caso di reazioni allergiche a punture di insetti<sup>36</sup> e nell'allergia al veleno degli imenotteri. Tali farmaci vengono inoltre utilizzati per il controllo del prurito in corso di varicella<sup>37</sup>. Nessuna efficacia è invece dimostrata dall'uso preventivo degli antistaminici nelle infezioni respiratorie ricorrenti e nella gestione terapeutica del "common cold" in soggetti non atopici<sup>38</sup>.

Infine, alcune molecole anti-H<sub>1</sub> di prima generazione (difendramina, doxepina, doxilamina, pirlamina) vengono utilizzate a basse dosi per la profilassi e il trattamento dell'insonnia, mentre altre (difendramina, idrossizina, prometazina) possono essere somministrate, in combinazione con altri farmaci, per la sedazione e l'analgesia e per la profilassi della cinetosi<sup>1</sup>.

### Bibliografia

- 1 Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1139-1150.e4.
- 2 Nettis E, Colanardi MC, Ferrannini A, et al. Antihistamines as important tools for regulating inflammation. *Curr Med Chem-Anti-Inflammatory Anti-Allergy Agents* 2005;4:81-9.
- 3 Thurmond RL. The histamine H<sub>4</sub> receptor: from orphan to the clinic. *Front Pharmacol* 2015;6:65.
- 4 Carson S, Lee N, Thakurta S. Drug class review: newer antihistamines. Update 2 [Internet].
- 5 Haria M, Fitton A, Peters DH. Loratadine. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in allergic disorders. *Drugs* 1994;48:617-37.
- 6 Curran MP, Scott LJ, Perry CM. Cetirizine: a review of its use in allergic disorders. *Drugs* 2004;64:523-61.
- 7 Ritchie AI, Farne HA, Singanayagam A, et al. Pathogenesis of viral infection in exacerbations of airway disease. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12(Suppl 2):S115-32.
- 8 Church MK, Maurer M, Simons FE, et al. Risk of first-generation H(1)-antihistamines: a GA(2)LEN position paper. *Allergy* 2010;65:459-66.
- 9 Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108 (5 Suppl):S147-334.
- 10 Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69:868-87.
- 11 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/comunicazione-ema-sui-medicinali-base-di-idrossizina-13022015>
- 12 Hu Y, Sieck DE, Hsu WH. Why are second-generation H1-antihistamines minimally sedating? *Eur J Pharmacol* 2015;765:100-6.
- 13 Nine JS, Rund CR. Fatality from diphenhydramine monointoxication: a case report and review of the infant, pediatric, and adult literature. *Am J Forensic Med Pathol* 2006;27:36-41.
- 14 [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/nii\\_final\\_cts\\_settembre\\_10\\_0.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/nii_final_cts_settembre_10_0.pdf)
- 15 Vuurman EF, van Veggel LM, Uiterwijk MM, et al. Season-

- al allergic rhinitis and antihistamine effects on children's learning. *Ann Allergy* 1993;71:121-6.
- 16 Goindi S, Dhatt B, Kaur A. Ethosomes-based topical delivery system of antihistaminic drug for treatment of skin allergies. *J Microencapsul* 2014;31:716-24.
  - 17 Källén B. Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002;11:146-52.
  - 18 Hilbert J, Radwanski E, Afrime MB, et al. Excretion of loratadine in human breast milk. *J Clin Pharmacol* 1988;28:234-9.
  - 19 Briggs GB, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins 2001.
  - 20 Simons FE. Learning impairment and allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 1996;17:185-9.
  - 21 Licari A, Ciprandi G, Marseglia A, et al. Current recommendations and emerging options for the treatment of allergic rhinitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2014;10:1337-47.
  - 22 Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2013;68:1102-16.
  - 23 Licari A, Castagnoli R, Bottino C, et al. Emerging drugs for the treatment of perennial allergic rhinitis. *Expert Opin Emerg Drugs* 2016 Jan 6. [Epub ahead of print].
  - 24 Castillo M, Scott NW, Mustafa MZ, et al. Topical antihistamines and mast cell stabilisers for treating seasonal and perennial allergic conjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;6:CD009566.
  - 25 Sharma M, Bennett C, Carter B, et al. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria: an abridged Cochrane Systematic Review. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:710-6.e4.
  - 26 Licari A, Marseglia A, Caimmi S, et al. Omalizumab in children. *Paediatr Drugs* 2014;16:491-502.
  - 27 Metz M, Wahn U, Gieler U, et al. Chronic pruritus associated with dermatologic disease in infancy and childhood: update from an interdisciplinary group of dermatologists and pediatricians. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:527-39.
  - 28 Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:116-32.
  - 29 Galli E, Neri I, Barone M, et al. Consensus Conference Italiana "La gestione clinica della dermatite atopica in età pediatrica". *RIAP* 2015;29(suppl. 2):1-43.
  - 30 van Zuuren EJ, Apfelbacher CJ, Fedorowicz Z, et al. No high level evidence to support the use of oral H1 antihistamines as monotherapy for eczema: a summary of a Cochrane Database Syst Rev 2014;3:25.
  - 31 Church MK, Maurer M. H1-Antihistamines and itch in atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2015;24:332-3.
  - 32 Ciprandi G, Caimmi D, Miraglia Del Giudice M, et al. Recent developments in United airways disease. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4:171-7.
  - 33 Bachert C, Maspero J. Efficacy of second-generation antihistamines in patients with allergic rhinitis and comorbid asthma. *J Asthma* 2011;48:965-73.
  - 34 Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026-45.
  - 35 Nurmatov UB, Rhatigan E, Simons FE, et al. H1-antihistamines for primary mast cell activation syndromes: a systematic review. *Allergy*.2015;70:1052-61.
  - 36 Juckett G. Arthropod bites. *Am Fam Physician* 2013;88:841-7.
  - 37 Tebruegge M, Kuruvilla M, Margaron I. Does the use of calamine or antihistamine provide symptomatic relief from pruritus in children with varicella zoster infection? *Arch Dis Child* 2006;91:1035-6.
  - 38 De Sutter AI, Saraswat A, van Driel ML. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;11:CD009345.