

ANTIISTAMINICELE H-1 ȘI EXACERBĂRILE EVOLUȚIEI ALERGIILOR RESPIRATORII IGE-MEDIATE ÎN TIMPUL SEZONULUI RECE

*Jeana-Rodica Radu**

REZUMAT

Bolile alergice IgE mediate cu tablou clinic persistent reprezintă unele dintre cele mai răspândite suferințe alergice, fiind frecvent asociate atopiei.

Indicii de frecvență de severitate evolutivă și consecințele lor asupra costurilor tratamentului și asupra calității vieții celor afectați grevează important individul, familia și societatea.

Substratul acestor afecțiuni, de natură inflamatorie specifică, motivează persistența simptomatologiei, care poate fi modulată ca intensitate prin influențe majore, unele cu incidență crescută în sezonul rece.

Virozele respiratorii (mai ales cu: rinovirusuri, coronavirusuri, v. influenzae, v. parainfluenzae, virusul sincițial respirator sau adenovirusuri) exercită un tropism respirator și intervin complex în agresiunea căilor aerifere. Multiplicarea virală prin citotoxicitate și invadarea celulelor epiteliale, inflamația secvențială marcată de eliberare de mediatori, citokine, molecule de adeziune celulară, ca și posibila sensibilizare IgE-mediată specifică de virusuri, contribuie important la exacerbările din sezonul rece ale alergiilor respiratorii. În acest context, H1-antihistaminicele, agoniști inverși ai receptorului specific pentru histamină, intervin în controlul sau modularea acestor procese.

Pe lângă efectele antihistaminice, agoniștii inverși ai receptorului pentru histamină exercită acțiuni anti-alergice și antiinflamatoare la diverse nivele ale cascadei alergice și reduc expresia moleculelor de adeziune celulară (ICAM1) și a ARNm-ului pentru ICAM1, care servesc ca receptor pentru 90% dintre rinovirusuri.

În acest fel, H1-antihistaminicele au efecte atât curative, cât și profilactice pentru stoparea/ameliorarea exacerbărilor alergiilor respiratorii IgE-mediate, în sezonul rece.

Cuvinte cheie: alergii, antihistaminice, loratadină.

ABSTRACT

H-1 antihistaminics and the exacerbations of respiratory evolution IGE-mediated during the cold season

IG-mediated allergic disorders with a persistent clinical picture, represent some of the most common allergic sufferings, being frequently associated with the atopy.

Signs of frequency, evolutive severity and their consequences on the costs of treatments and on the quality of the sick men 's life, affect the person, family and society.

The real reason of these disorders, of specific inflammatory nature, motivates the persistency of the symptomatology, which can be modulated as intensity through major influences, some with increased incidence in the cold season.

Respiratory viroses (especially with: rhinoviroses, coronaviruses, v. influenzae, v. parainfluenzae, respiratory sincital virus or adenoviroses) exert a respiratory tropism and interfere completely in the aggression of the aerial tracts. The viral multiplication through cytotoxicity and invading of epithelial cells, the inflammation marked by the release of mediators, cytokines, celular adhesion molecules, as well as possible sensibilization IgE-mediated virus specific, contributes greatly to the exacerbations on the cold season of the respiratory allergies. In this context, H-1 antihistaminics, reverse agonists of the specific receiver for histamine, interfere in controlling or modulating these processes.

Besides the antihistaminic effects, reverse agonists of the specific receiver for histamine exert anti-allergic and anti-inflammatory actions on different levels of the allergic cascade and reduce the expression of celular adhesion molecules (ICAM1) and ARN messenger for ICAM1, which serve as receiver for 90% of the rhinoviruses.

This way, H-1 antihistaminics has not only curative effects but also profilactice ones in order to stop/ improve the exacerbations of the respiratory allergies IgE-mediated, in the cold season.

Key words: allergies, antihistaminics, loratadine.

Bolile alergice IgE-mediate cu tablou clinic persistent (vezi Nomenclatura revizuită a alergiilor) reprezintă unele dintre cele mai răspândite suferințe alergice. Evoluând limitat la nivelul căilor aerifere superioare și/sau în teritoriile bronșice, rinitele și astmul alergic (IgE-mediate) înregistrează în ultimele decade creșterea neomogenă în diferite zone ale lumii a indicilor de frecvență, incidență și prevalență și, chiar a gravității evolutive. Aceste tendințe se remarcă, în special, la copii și adolescenți.

În acest fel, rinitele și astmul IgE-mediate au devenit o reală povară pentru societate și familie, au majorat costurile directe și indirecte pentru boală dar, cel mai grav, au afectat calitatea vieții celor suferinzi și a anturajului lor.

Ca răspuns, s-a creat o reală ofensivă direcționată spre contracararea acestor aspecte, având la bază eforturi concentrate de identificare a factorilor de risc, a mecanismelor patogenice, de evidențiere a mijloacelor celor mai adecvate de investigație și a celor mai potrivite scheme terapeutice.

*Jeana-Rodica Radu - Prof. Univ. Dr. U.M.F. "Carol Davila" - Catedra Alergologie

Câteva aspecte particulare ale bolilor alergice reaginice au reactualizat interesul pentru contracararea factorilor de risc, omniprezenți.

Bolile alergice IgE-mediate sunt frecvent asociate atopiei (alergia înăscută), dar nu se suprapun în totalitate ei. Ele sunt modulate în evoluție, atât de expunerea la alergene (care dacă este precoce, intensă și persistentă, constituie un factor major de amplificare a gravității), dar și de factori nealergici: fizicali, iritanți, poluanți și, cu precădere, infecțioși-virali.

Alergiile respiratorii IgE-mediate cu evoluție persistentă sunt consecința exprimării clinice a stării de hipersensibilitate și a inflamației ce i se asociază, generate de răspunsul particular în anticorpi din clasa IgE după repetate expuneri la alergene din mediul domestic: acarieni, mucegaiuri de interior, alergene animale și de găndăci de bucătărie (figura 1).

Cu toate acestea, bolile respiratorii IgE-mediate, persistente, pot suferi influențe majore sezoniere, în special în timpul perioadelor reci ale anului, prin: agresiunea factorilor climatici (frigul) și a agenților infecțioși, cu deosebire virali.

Mai mult, la copii atopici, asimptomatici, infecțiile virale frecvente în sezonul rece creează condiția exprimării clinice a alergiei cu tablou clinic de rinită sau de wheezing recurent, în timp ce, la copilul mai mare și la adult, influențează chiar debutul astmului bronșic.

Infecțiile din sfera O.R.L. se adaugă în mai mică măsură condițiilor de precipitare și agravare a astmului bronșic la copil. Argumente epidemiologice, experimentale și clinice relevă relația de cauzalitate între infecțiile căilor aerifere superioare și alergiile respiratorii.

Expunerea concomitentă la alergene și virusuri majorează riscul de boală. Dacă în perioadele asimptomatice ale astmului identificarea virusurilor prin tehnica P.C.R. nu diferă la populația normală și la astmatici (3%), în perioadele de exacerbare a astmului, această cifră ajunge până la 26% la adulți și de 64% la copii.

Virusurile dominante la copilul mic sunt: virusul sincițial respirator (cauza principală de bronșiolite în primul an de viață) și parainfluenzae (ambele având capacitatea de a stimula secreția de IgE specifice de virus, dar și de alergen); la copilul mai mare și la adult, cele mai întâlnite virusuri sunt rhinovirusurile, dar și Mycoplasma pneumoniae (până la 50% din episoadele de wheezing la adolescenți) (tabelul I). Pe lângă răspunsul imun normal (TH1), VSR și parainfluenzae induc răspunsuri imune mixte (TH1-TH2) sau deviere către răspuns imun TH2.

Rolul exercitat de virusuri cu tropism respirator este complex; ele invadează celulele epiteliale la nivelul cărora se multiplică; au efect direct cito-toxic și, după tipul lor, induc leziuni epiteliale în plaja întinsă sau limitată (figura 2). Acestea sunt asociate cu: creșterea permeabilității vasculare, reducerea clearance-ului ciliar, pierderea funcțiilor protective, secreție și eliberare de mediatori (kinine, complement, metaboliți ai acidului arahidonic, oxid nitric, radicali liberi de oxigen), inflamație (eliberare de citokine: IL1, IL6, IL11, INF a și y din monocite-macrofage, efect demonstrat pentru influenzae, adenovirusuri, cytomegalovirusuri la 12 ore de la infecție; chemokine: IL8, RANTES, MIP a, molecule de adeziune celulară - ICAM1 (care sunt receptori pentru subtipul major al 90% din rhinovirusuri - A. Freyer și col. - 1994; ICAM1

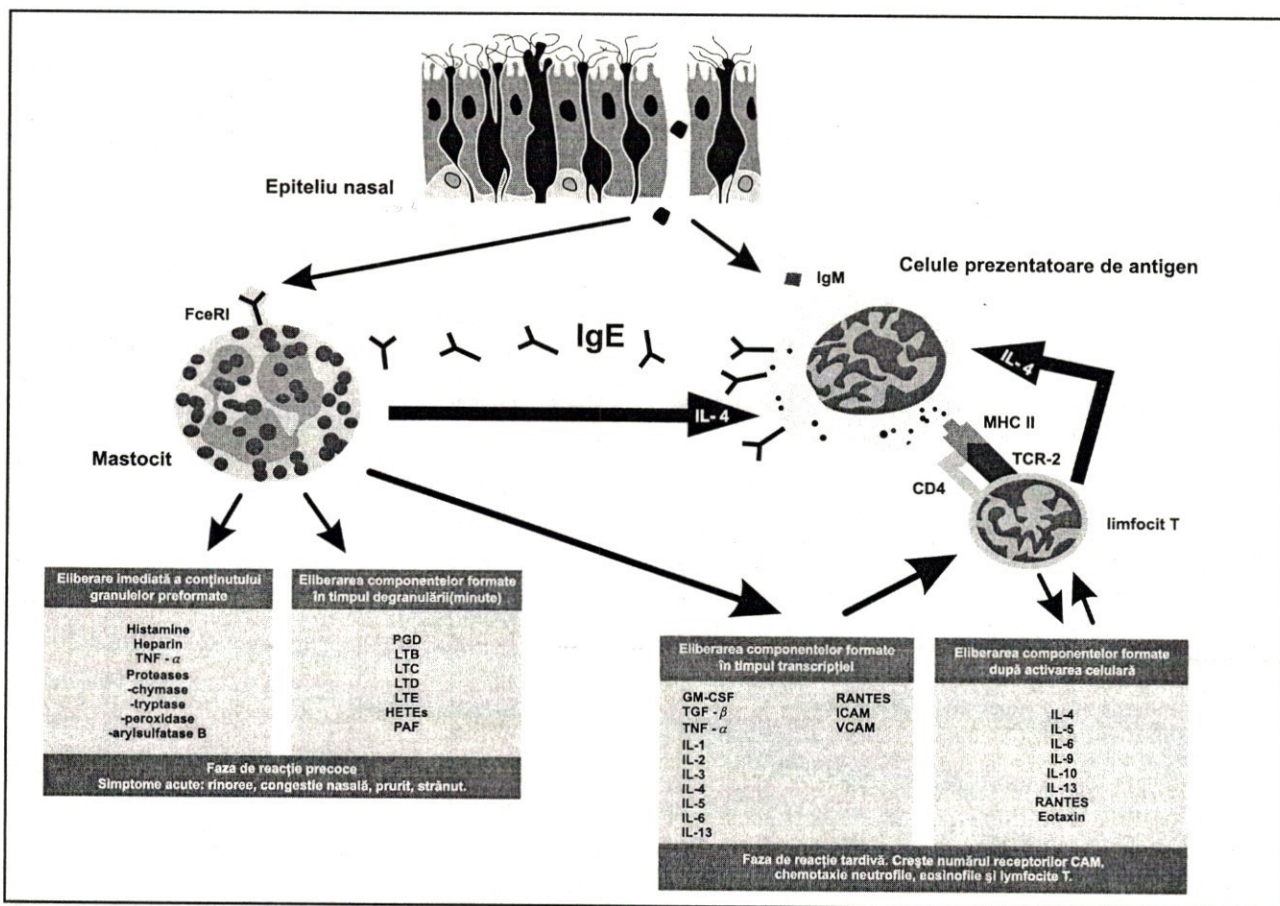


Figura 1. Răspunsul alergic

reprezintă și un marker de inflamație alergică; creșterea nivelului ICAM1 majorează susceptibilitatea la infecții virale (RV) la copiii alergici; totodată este și un marker de activare al celulelor epiteliale și un semnal de activare pentru eozinofile, care exprimă ligandul CD11 și MAC1, alterarea răspunsurilor neurale (disfuncția receptorului b2-adrenergic, majorarea hiperactivității colinergice, eliberarea metaboliților neuro-peptidelor - C.K. Buckner - 1981), inducerea IgE specifice de virus (+ sau -) - J. Corne, St. Holgate - 1997 și IgE specifice de alergen.

Tabelul I. Infecțiile virale și patologia respiratorie asociată (după Jonhston, 1998)

Tipul de virusuri	Răceli	Astm	Pneumonii	Bronșiolite
Rhinovirusuri	+++	++	+/-	+
Coronavirusuri	++	++	-	-
Influenzae	+	+	++	-
Parainfluenzae	+	+	+/-	+
V.R.S.	+	+	+	+++
Adenovirusuri	+	+	++	+

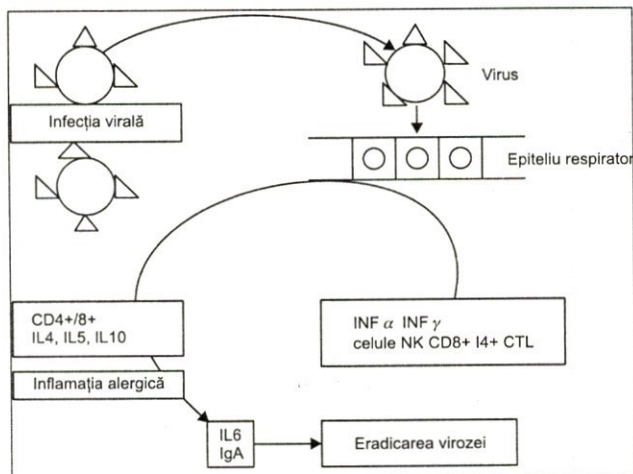


Figura 2. Relația între inflamația alergică și infecția virală

Imaturitatea tractului respirator și a sistemului imun (deficit de IgAs și întârzierea evoluției spre profilul TH1, cu deficit tranzitoriu de INFg), reprezintă fereastra spre alergie.

În plus, unele viroze induc sinteza super-antigenelor endogene (proteina Fv), capabilă să activeze celulele FC epsilon R1 + prin domeniul VH3 al IgE; similar, proteinele A și L din bacterii și unele produse virale (gr120) pot acționa și ele ca super-antigene asupra matocitelor și bazofililor.

Rolul H1-antihistaminicelor, agoniști inverși ai receptorului specific pentru histamină, în controlul sau modularea acestor procese este esențial și complex (figura 3).

Evaluarea efectelor H1-antihistaminicelor este obiectivată prin monitorizarea abilităților fiecărui antihistaminic de a reduce papula urticariană relațională cu eliberarea histaminei, precum și prin diminuarea scorurilor simptomelor clinice și a indicatorilor de calitate a vieții.

Mai nou sunt monitorizate, cel puțin în cercetare, și alte

efecte ale antihistaminicelor de tipul celor antiinflamatorii și antialergice.

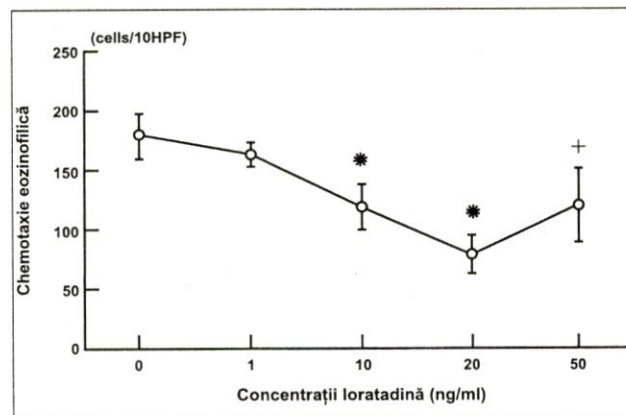


Figura 3. Efectul loratadinei asupra PAF indus prin chemotaxie eozinofilică

Loratadina, cetirizina, terfenadina, azelastina, levocabastina, desloratadina, mizolastina, levocetirizina au probat efecte antialergice asociate stabilizării mastocitare, de tipul:

- inhibării eliberării histaminei induse prin anti-IgE și calciu ionofor;
- inhibării eliberării triptazei din mastocitele activate de alergen;
- reducerii eliberării de PgD2 și kinine;
- inhibării migrării eozinofilelor și a adeziunii celulare;
- inhibării eliberării de leucotriene (nedemonstrată pentru: loratadină, cetirizină, desloratadină, levocetirizină)

Acțiunile antiinflamatorii și antivirale ale anti-H1 sunt demonstrate prin: reducerea expresiei moleculelor de adeziune ICAM1 și ARNmessenger pentru ICAM1 prin intermediul factorului de transcripție NFkB, care controlează numeroase citokine inflamatorii.

Odată cu inhibarea ICAM1, este influențată interacțiunea dintre virusuri (RV) și receptorii specifici, efect aplicat în profilaxia virozelor (figura 4).

Reducerea chemotaxiei eozinofilice și influențarea traficului eozinofilic este corelat și cu controlul PAF, fiind probate pentru: ketotifen, cetirizină, loratadină, desloratadină, levocetirizină (figura 3).

Modularea tonusului bronșic indus direct de histamină sau numai mediat, este demonstrată prin:

- reducerea histaminei eliberate după provocarea specifică și nespecifică (clorfeniramină, terfenadină, cetirizină, fexofenadină, astemizol, ciproheptadină, loratadină, desloratadină, levocetirizină);
- controlul astmului sezonier;
- reducerea simptomelor astmatice după tratamentul rinitei (cetirizină, desloratadină, azelastină)

Toate aceste efecte nu recomandă, totuși, H1-antihistaminicele ca bronhodilatatoare, ci le impune ca bronhoprotectoare și le recomandă, din ce în ce mai convingător, ca parteneri ai medicației antiastmatice clasice (îndeosebi antiinflamatorii).

Administrarea de durată a antihistaminicelor are efecte nu numai curative ci și profilactice, atât pentru controlul și stoparea agravărilor bolilor alergice respiratorii IgE-mediate

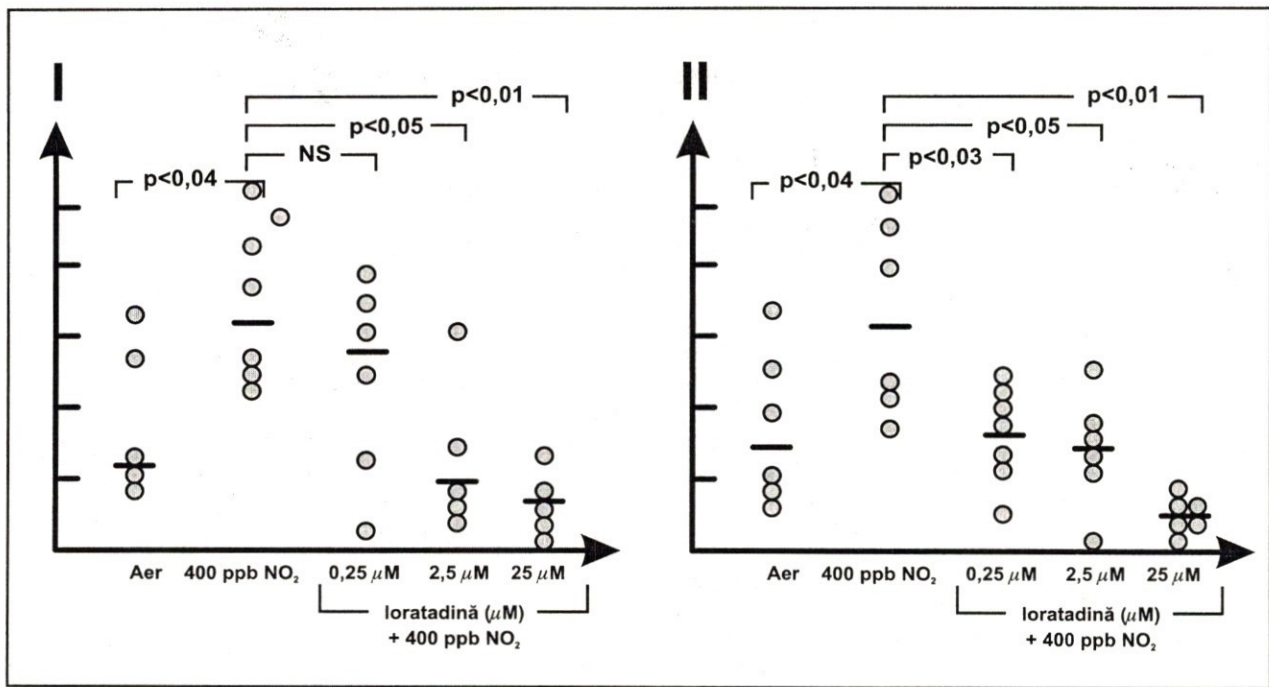


Figura 4. Efectul incubării 24h al loratadinei asupra eliberării RANTES (I) și ICAM-1 (II) din celulele epiteliale bronșice

cu tablou clinic persistent, cât și pentru profilaxia virozelor (VR, VSR), cu deosebire la copil și pe durata sezonului rece.

Studiile cu antihistaminic pe perioadă lungă (un an jumătate – studiul ETAC) au dovedit că pentru bolile cronice prevenția este, cel puțin, tot așa de importantă ca și tratamentul curativ.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Cipriandi G., Pronzanto C, Ricca V, Varese P, Del Giacco GS., Canonica G.W.: Terfenadine exerts antiallergic activity reducing ICAM1 expression on nasal epithelial cells in patients with pollen allergy. Clin. Exp Allergy, 1995; 25 871-878
2. Molet S., Gosset P., Lasalle P., Czarlewski W., Tonnel AB.: Inhibitory activity of loratadine and descarboxyethypyloratadine on histamine-induced activation of endothelial cells. Clin Exp Allergy 1997; 27:1167-1174
3. Radu J.R.: Inflamația alergică – Substrat al rinitelor alergice –Partea I-a. Infomedica 1998; 6 – 5 (52): 4-10.
4. Tagliatela M., Annunziato L: Evaluation of the cardiac safety of section-generation antihistamines. Allergy 2000; 55 (Suppl. 60): 22-30.
5. Baroody F.M., Naclerio R.M.: Antiallergic effects of H1-receptor antagonists. Allergy 2000;55 (50 Suppl. 64): 17-27.
6. Kreutner W, Hey JA, Anthes J, Barnett A., Young S, Tozzi S.: Preclinical pharmacology of desloratadine, a selective and non-sedating histamine H1 receptor antagonist. 1st communication: receptor selectivity, antihistaminic activity, and antiallergic effects. Arzneimittelforschung 2000; 345-352.
7. Kreutner W, Hey JA., Anthes J., Barnett A, Young S., Tozzi S: Preclinical pharmacology of

desloratadine, a selective and non-sedating histamine H1 receptor antagonist. 1st communication: receptor selectivity, antihistaminic activity, and antiallergic effects. Arzneimittelforschung 2000; 345-352.

8. Balkar RA, Wieland K, Timmerman H., Lewis R: Constitutive activity of the histamine H1 receptor reveals inverse agonism of H1 receptor antagonists. Eur J Pharmacol. 2000; 387: R5-R7

9. ***ARIA J., Allergy Clin. Immunol. 2001; 108 (Suppl5): S467-S334.

10. Church MK: H1 antihistamines and inflammation. Clin. Exp. Allergy, 2001; 31: 1314-1343

11. The actual treatment of allergic rhinitis: guidelines and their validation. Abstracts Summer School Vilnius, 2001; 13

12. Wang Ej, Casciano CN., Clement RP, Johnson WW.: Evaluation of the interaction of loratadine and desloratadine with P-glycoprotein. Drug Metab Dispos 2001; 29:1080-1083

13. Papi A., Popadopoulos N.G., Slanciu L.A, Degitz K., Holgate ST., Johnson S.L.: Effects of desloratadine and loratadine on rhinovirus-induced intercellular adhesion molecule 1 upregulation and promoter activation in respiratory epithelial cells. J. Allergy Clin. Immunol 2001;108: 221-226.

14. Barecki ME, Casciano CN., Johanson W.W, Clement RP: In vitro characterization of the inhibition profile of loratadine, and 3-OH-desloratadine for five human cytochrome P-450 enzymes. Drug Metab Dispos 2001;29: 1173-1175.

15. Gupta. S., Banfield C., Kantesaria B., Marino M, Clement R., Afrime M. et al.: Pharmacokinetic and safety profile of desloratadine and fexofenadine when coadministered with azithromycin: a randomized, placebo-controlled, parallel-group study. Clin Ther 2001; 23:451-466

16. Jutel M.: The role of histamines and antihistamines

in the regulation of immune response. Abstracts-Summer School Vilnius - 2001:29-30

17. **Johansson SGO, Hourihane JOB, Bousquet J., Bruijnzeel-Koomen C., Dreborg S, Haatela T. et al:** A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from EAACI nomenclature task force. *Allergy*, 2001; 56, 818-824.

18. **Bakker RA, Timmerman H, Leurs R:** Histamine receptors specific ligands, receptor biochemistry and signal transduction. *Clin. Immunol. Allergy*, 2002; 17:27-64

19. **Leurs R., Church MK., Tagliatela M:** H1 Antihistamines inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin. Exp. Allergy* 2002; 32:489-498

20. **Anthes JC, Gilhrest H, Richard G, Eckel S., Hesk D, West RE Jr. et al.:** Biochemical characterization of desloratadine, a potent antagonists of the human histamine H(1) receptor. *Eur J Pharmacol* 2002; 449: 229-237

21. **Assanasen P, Naclerio R.M:** Antiallergic anti-inflammatory effects of H1-antihistamines in humans. *Clin Allergy Immunol* 2002; 17: 101 - 139

22. **Ciprandi G., Tosca MA, Cosentino C, Ricci AM., Passalacqua G., Canonica GW:** Effects of fexofenadine and other antihistamines on components of the allergic response. Adhesion molecules. *J Allergy Clin. Immunol*, 2003, 112(4): S78-S82

23. **Gelfand EW:** Introduction to anti-allergic properties of antihistamines. *J Allergy Clin. Immunol*, 2003; 112(4): S411.

24. **Holgate ST, Canonica GW, Simons FER et al:** Consensus group on new-generation antihistamines (CONGA): present status and recommendations *Clin. Exp Allergy*, 2003, 33(9)

25. **Marone G, Granata FG, Spadaro G, Genovese A., Triggiani M.:** The histamine cytokine network in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(4): S83-S88

26. **Nelson HS:** Prospects for antihistamines in the

treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003. 112(4): S96-S100

27. **Simons Estelle FR:** H1 Antihistamines: more relevant than ever in the treatment of allergic disorders. *J Allergy Clin Immunol*, 2003; 112(4) S42-S52

28. **Togias A:** H1 Receptors: Localization and role in airway physiology and in immune functions. *J Allergy Clin. Immunol* 2003,112(4): S60-68

29. **Diav-Citrin O, Schechtman S, Aharonovich A., Moerman L., Amon J, Wajnberg R et al:** Pregnancy outcome after gestational exposure to loratadine or antihistamines: a prospective controlled cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2003. 111: 1239-1243

30. **Moretti ME, Caprara D, Coutinho CJ, Bar-Oz B, Berkovitch M., Addis A. et al.:** Fetal safety of loratadine use in the first trimester of pregnancy: a multicenter study. *J. Allergy Clin. Immunol* 2003, 111:479-483

31. **Dresser GK, Bailey DC:** The effects of fruit juices on drug disposition: a new model for drug interaction. *Eur J Clin Invest* 2003; 33(Suppl.2): 10-16.

32. **Radu JR:** Update on the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS). *Revista Societății Române de Alergologie și Imunologie Clinică* 2004.1 :9-14

33. **Popescu FD., Vieru M., Popescu F:** Inverse agonism on G protein-coupled receptors level: implications in allergology. *Revista Societății Române de Alergologie și Imunologie Clinică* 2004; 1: 5-8

34. **Bousquet J., Bindstev Jensen C, Canonica GW, Fokkens W., Kim H, Kowalski M., Magnan A., Mullol J, Van Couwenberge P:** The ARIA/EAACI Criteria for antihistamines: an assesment of the efficacy, safety and pharmacology of desloratadine *Allergy*, 2004, 59 (Suppl. 77);4-16

35. **Church MK:** Histamine Receptors. Inverse Agonism, and and Allergy. *Allergy Clin Immunol. Int JWAO*, 2004; 16(3):112-116.