

Polemiche e discussioni sui farmaci per tosse e raffreddore a uso pediatrico. I dubbi sul dosaggio degli sciroppi sedativi e sui decongestionanti nasali

DI **MARIA ROSA LUPPINO**,
DIPARTIMENTO CLINICO
E SPERIMENTALE DI MEDICINA
E FARMACOLOGIA, UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI DI MESSINA;
SOCIETÀ ITALIANA
DI FARMACOLOGIA

I prodotti medicinali impiegati per il trattamento del sollievo dai sintomi delle infezioni del tratto respiratorio superiore rappresentano un ampio gruppo di sostanze appartenenti alle categorie terapeutiche dei decongestionanti nasali, antistaminici, sedativi della tosse, espettoranti (1).

La maggior parte di questi prodotti sono classificati in fascia C bis, sono cioè farmaci di automedicazione (Otc) o dispensati su consiglio del farmacista e, in quanto tali, non soggetti a prescrizione medica (Sop). Nonostante l'ampia diffusione dell'uso di questi prodotti, le evidenze scientifiche a supporto della loro efficacia nel trattamento della sintomatologia correlata alle malattie da raffreddamento nella popolazione pediatrica possono essere definite esigue (1).

Il problema dell'esiguità di studi clinici controllati e randomizzati che abbiano dimostrato il reale rapporto beneficio/rischio dei farmaci nei bambini si inserisce nella nota questione relativa alla mancanza di sperimentazioni cliniche in pediatria.

Da qui nascono alcune iniziative a livello europeo, con l'istituzione nel 2007 della Commissione pediatrica dell'Emea (*European medicines agency*) nell'ambito dell'entrata in vigore del Regolamento pediatrico europeo (2) e, a livello nazio-



Se manca l'evidenza

I medicinali controindicati in Italia al di sotto dei 12 anni

Rinovit, Rinofluimucil, Argotone, Localyn rinologico, Vibrocil, NTR, Neo-Synephrine, Narlism adulti, Rino Nafazolina, Rinocidina, Deltarino, Vicks Sinex, Actifed nasale, Rino Calyptol, Vasorinil, Vasosterone adulti, Vasosterone antibiotico, Biorinil, Rinogutt antiallergico, Inalar raffreddore, Otrivin, Neo Rinoleina, Fenilefrina cloridrato.

nale, con l'insediamento presso l'Agenzia Italiana del farmaco (Aifa), nel dicembre 2006, di un gruppo di lavoro interdisciplinare sui farmaci pediatrici con l'obiettivo di creare una continuità tra l'Agenzia regolatoria e la pediatria (3). Secondo un'inchiesta statunitense, su un campione rappresentativo di più di 1.500 adulti, i cui risultati sono stati diffusi nel dicembre scorso, il 64 per cento dei genitori è convinto che i farmaci Otc per il raffreddore siano sicuri nei bambini al di sotto dei due anni di età. La percentuale sale all'81 per cento quando si considera la fascia di età tra i due e i cinque anni (4).

SEGNALAZIONI SPONTANEE

I decongestionanti nasali rappresentano un ampio gruppo di principi attivi disponibili in commercio in formulazioni sia topiche sia sistemiche come singoli

principi attivi o in associazione. La loro azione farmacologica è di tipo simpaticomimetico e si esplica nella vasocostrizione a livello della mucosa nasale, riducendo la congestione tipica di alcune malattie da raffreddamento come il raffreddore (3).

Le indicazioni terapeutiche dei diversi prodotti in commercio, tuttavia, sono molteplici e vanno dal trattamento sintomatico della rinite alla faringite acuta e catarrale alla sinusite acuta.

In seguito a un'analisi delle segnalazioni spontanee pervenute alla Rete nazionale di farmacovigilanza (Rnf) relative all'uso dei decongestionanti simpaticomimetici (vedi tabella) a uso topico in bambini molto piccoli (anche al di sotto di un anno e tra uno e tre anni), alcune delle quali gravi, l'Aifa (5), con determinazione 3 luglio 2007, ha controindicato l'uso di tali prodotti nei bambini al di sotto dei

12 anni (vedi box). A supporto di tale azione regolatoria restrittiva, l'Agenzia ha modificato anche il regime di fornitura di alcuni prodotti in commercio (Narlism bambini gocce nasali, Rinovit Paido gocce nasali e pomata) che non sono più farmaci di automedicazione (Otc) ma la loro dispensazione richiede la presentazione di ricetta medica ripetibile (7, 8).

PROVE D'EFFICACIA CERCASI

Nell'ambito dell'azione regolatoria Aifa, che controindica l'impiego dei decongestionanti nasali simpaticomimetici nei bambini d'età inferiore ai 12 anni, viene dichiarato con estrema chiarezza che «i dati a supporto di questi farmaci nei bambini sono molto scarsi» (6). Una revisione di *Jama* del 1993 di studi clinici sul trattamento del raffreddore con prodotti da banco in bambini in età prescolare non ha rilevato alcuna evidenza di efficacia in questa popolazione (3).

Una recente revisione sistematica Cochrane sui decongestionanti nasali per il raffreddore comune impiegati sia negli adulti sia nei bambini non ha potuto reperire alcuno studio clinico, che rispondesse ai criteri minimi di qualità metodologica (randomizzazione e controllo versus placebo), condotto sulla popolazione pediatrica (3, 9).

Le conclusioni della revisione Cochrane sono molto nette: «I dati sull'impiego nei bambini dei decongestionanti nasali nel comune raffreddore sono insufficienti, pertanto non se ne raccomanda l'impiego al di sotto dei dodici anni di età» (9). Allargando il campo d'osservazione a tutti i farmaci di automedicazione utilizzati per tosse e raffreddore, presenti sul mercato farmaceutico degli Stati Uniti dal 1972, è stato evidenziato che fino al 1985 erano stati pubblicati solo sei studi clinici controllati versus placebo condotti in bambini di età inferiore ai 12 anni. In questi studi, tuttavia, non è stata dimostrata alcuna differenza, in termini d'efficacia, tra i composti attivi e il placebo (1). Nel 2006 l'*American college of chest physicians* ha affermato che la letteratura non supporta l'efficacia di questi farmaci nella popolazione pediatrica (1). Tutto ciò, comunque, è stato formalizzato più volte dall'Agenzia regolatoria Usa,

REAZIONI AVVERSE DA DECONGESTIONANTI NASALI SIMPATICOMIMETICI - RNF (3, 6)

Distretto corporeo	Reazioni
Cute e tessuti sottocutanei	Reazioni da ipersensibilità, eritema, eruzioni cutanee, edema faringeo, orticaria, sudorazione, necrolisi epidermica, esantema eritematoso
Mucosa nasale	Rinite medicamentosa*
Sistema nervoso centrale	Ipotonia, contrazioni muscolari involontarie, iporesponsività, torpore, atassia, sonnolenza, letargia, ipercinesia, eccitabilità, pallore, agitazione
Apparato cardiovascolare	Extrasistoli, vasodilatazione, bradicardia, tachicardia
Apparato respiratorio	Depressione respiratoria, dispnea, apnea, broncospasmo, edema della faringe

* La rinite medicamentosa di tipo atrofico può essere causata da alterazioni prolungate della mucosa nasale dovute ad abuso di decongestionanti con conseguente congestione da rebound e tachifilassi.

È particolarmente pericolosa nei bambini sotto i sei mesi di età nei quali la respirazione è soprattutto nasale (3).



l'Fda (*Food and drug administration*), a partire dal 1976, quando ha definito (1) i dati a supporto dell'impiego di alcuni principi attivi nei bambini sotto i due anni «trascurabili o inesistenti», fino all'ultimo incontro del Comitato consultivo per i farmaci pediatrici da automedicazione (10) dell'Fda del 18 Ottobre 2007, che ha raccomandato di controindicare l'uso dei farmaci per la tosse e il raffreddore al di sotto dei sei anni.

L'Agenzia Usa non ha accolto questo suggerimento e ha emanato un provvedimento restrittivo per la fascia d'età inferiore ai due anni (10).

ANCORA REAZIONI AVVERSE, IN USA

Negli Stati Uniti, nel periodo di riferimento 2004-2005, 1.519 bambini d'età inferiore ai 2 anni sono stati trattati al pronto soccorso per eventi avversi da farmaci di automedicazione per tosse e raffreddore (8). In alcuni casi si trattava di reazioni da sovradosaggio, dovute con elevata probabilità all'assenza nei prodotti stessi di raccomandazioni precise sulla dose corretta in bambini così piccoli o dalla somministrazione concomitante di più prodotti contenenti il medesimo principio attivo (11). È del gennaio 2007 la notizia dei decessi di tre bambini al di sotto dei sei mesi d'età correlati all'impiego di elevate dosi di pseudoefedrina (decongestionante nasale) e di destrometorfano (sedativo della tosse) (1, 8). Le concentrazioni ematiche di pseudoefedrina rilevate nei tre bambini deceduti erano da 9 a 14 volte superiori a quelle rilevabili in bambini di 2-12 anni in seguito alla somministrazione di un dosaggio appropriato (11). Da evidenziare anche le reazioni avverse nei bambini un po' più grandi, sotto i 6 anni, come aritmie e altri eventi cardiaci da de-

congestionanti, allucinazioni da antistaminici, diminuzione del livello di coscienza ed encefalopatia da antitussivi (1). Non esistono raccomandazioni sul dosaggio corretto dei farmaci per la tosse e il raffreddore da somministrare nei bambini d'età inferiore ai 2 anni. Di solito la dose viene estrapolata in funzione del peso del bambino e sul principio che la fisiopatologia delle malattie e gli effetti dei farmaci sono simili tra adulto e bambino (11). Non è così, come evidenziato dal rapporto congiunto Unicef-Oms, *Essential medicines for children*, del 2006: «I bambini non sono piccoli adulti quando prendono un farmaco.

La modalità di assunzione, l'assorbimento, il metabolismo e l'escrezione dei farmaci nel bambino sono diversi da quelli dell'adulto. Questi fattori non sono costanti ma variano con l'età. La maggioranza dei farmaci nel mondo non è stata messa in commercio per essere somministrata ai bambini» (12).

CRITICITÀ E RACCOMANDAZIONI

In Italia, tra i farmaci il cui uso è ancora autorizzato nei pazienti pediatrici, spicca la presenza di due prodotti di automedicazione contenenti pseudoefedrina, principio attivo coinvolto nella morte dei tre bambini in Usa (le associazioni pseudoefedrina/triprolidina e pseudoefedrina/triprolidina/paracetamolo, entrambi autorizzati nei bambini di età maggiore di sei anni) (13). Ancora, non è stato preso alcun provvedimento, al contrario di quanto è avvenuto negli Stati Uniti, per i sedativi per la tosse, rappresentati in Italia da 30 principi attivi o associazioni di cui 23 sono Otc (tra cui destrometorfano da solo e in associazione a pseudoefedrina) (13).

I prodotti impiegati per la tosse e il raffreddore, pur essendo per la maggior parte casi dei farmaci di automedicazione, non vanno percepiti come privi di rischi, come evidenziato dai dati di farmacovigilanza italiani e statunitensi. Va altresì tenuta presente la mancanza quasi totale di studi di buona qualità che ne dimostrino l'efficacia nella popolazione pediatrica e l'assenza di raccomandazioni precise sugli intervalli di dosaggio da somministrare in modo da evitare pericolosi errori da sovradosaggio. Sulla

base di queste considerazioni, soprattutto nei bambini più piccoli, oltre a rivolgersi al medico curante al quale vanno riferiti tutti i farmaci Otc/Sop somministrati, onde evitare pericolose sovrapposizioni o interazioni, andrebbero presi in considerazione trattamenti o comportamenti alternativi per il sollievo della sintomatologia legata alla congestione nasale, come per esempio gocce nasali di soluzione salina, l'umidificazione dell'aria, l'idonea reitengrazione di liquidi (3).

Nota: i numeri riportati nel testo tra parentesi sono relativi ai riferimenti bibliografici qui sotto elencati.

Bibliografia

1. Sharfstein JM et al. *Over the counter but no longer under the radar - Pediatric cough and cold medications*. N Engl J Med 2007; 357: 2321-4.
2. European Medicines Agency. *Medicines for children*. www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/introduction.htm.
3. *Decongestionanti nasali nei bambini: i rischi superano i benefici*. BIF 2007; 2: 61-8.
4. Kuchn BM. *Citing serious risks, FDA recommends no cold and cough medicines for infants*. JAMA 2008; 299: 887-8.
5. Agenzia Italiana del Farmaco. *Determinazione 3*. Luglio 2007. GU n. 156 del 7-7-2007.
6. AIFA, Nota Informativa Importante Settembre 2007. *Decongestionanti nasali a base di simpaticomimetici per uso topico: controindicazione al di sotto dei 12 anni*. www.aifa.gov.it.
7. AIFA, Nota Informativa Importante Agosto 2007. *Narlisim bambini gocce nasali*. www.aifa.gov.it.
8. AIFA, Nota Informativa Importante Settembre 2007. *Rinovit Paido gocce nasali e pomata*. www.aifa.gov.it.
9. Taverner D, Latte J. *Nasal decongestants for common cold*. The Cochrane database of Systematic Review 2007; Issue 1.
10. Public Health Advisory, January 17 2008. *FDA recommends that over-the-counter (OTC) cough and cold products not to be used for infants and children under 2 years of age*. www.fda.gov/cder/drug/advisory/cough_cold_2008.htm
11. *Infant deaths associated with cough and cold medications - two States, 2005*. JAMA 2007; 297: 800-2.
12. Bonati M. *I farmaci per I bambini*. AIFA- Reazioni 2008; 6: 5-8.
13. *Farmaci di automedicazione in pediatria: l'inutile e il dilettevole*. Dialogo sui Farmaci 2007; 6: 273-5.