



# Tosse e dintorni

DI **ARIANNA CAROLINA ROSA**  
RICERCATORE IN FARMACOLOGIA  
DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO

**SARA CASTIGLIA**  
DOTTORANDA IN FARMACOLOGIA  
DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO

**ROBERTO FANTOZZI**  
PROFESSORE ORDINARIO DI FARMACOLOGIA  
DELL'UNIVERSITÀ DI TORINO;  
SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

**L**a tosse è un atto sia riflesso sia volontario, indotto dalla stimolazione di terminazioni nervose, distribuite tra laringe e bronchi, che trovano integrazione a livello centrale nel centro della tosse del midollo allungato, dove il riflesso è soggetto a controllo corticale. La tosse rappresenta un meccanismo protettivo finalizzato all'espulsione dalle vie aeree di agenti nocivi, ma anche un sintomo di patologie di differente gravità, da infezioni dell'apparato respiratorio (per esempio pertosse, bronchite, polmonite) fino al carcinoma polmonare, o ancora un effetto collaterale dell'uso di farmaci come gli Ace inibitori. I farmaci per la tosse sono classificati R05 - Preparati per la tosse e le malattie da raffreddamento e

comprendono: espettoranti (R05C); antitosse o bechici, associati o meno agli espettoranti (R05D e R05F: *vedi tabella 1*); altre associazioni di preparati per le malattie da raffreddamento (R05X) a base di principi attivi di origine vegetale.

I loro effetti sono sintomatici: riducono o sopprimono la tosse alleviando anche il fastidio causato dal tossire ripetuto (mal di schiena, dolore toracico, mal di testa, malessere generale). La sola correzione del sintomo può mascherare la malattia sottostante, ed è quindi consigliabile evitarne l'uso prolungato in assenza di una diagnosi. Poiché sono numerosi gli Otc a base di antitosse, associati tra loro o con simpaticomimetici, espettoranti o antipiretici (*vedi tabella 1*), il consiglio del far-

macista può acquistare un particolare rilievo nella scelta del medicinale e nel suo corretto uso. Un primo criterio di scelta è costituito dalle caratteristiche stesse della tosse, che può essere non produttiva o produttiva. Nel primo caso è sufficiente un farmaco bechico che interferisca con i meccanismi patogenetici della tosse. Nel secondo, sopprimere il riflesso della tosse sarebbe controproducente, in quanto serve a liberare le vie respiratorie dall'eccesso di muco che, oltre a rendere difficoltosa la respirazione, costituisce un buon terreno di coltura di patogeni. Possono quindi essere utilizzati, a fronte di una scarsa documentazione di efficacia clinica, gli espettoranti, quali carbocisteina, N-acetilcisteina, guaifenesina, ambroxolo, bromexina, volti a modificare la qualità dell'escreato.

Gli antitosse o bechici sono generalmente suddivisi, in accordo al loro sito d'azione, in: centrali (destrometorfano e butamirato) se agiscono sui meccanismi centrali della tosse; periferici (oxolamina) se inibiscono la responsabilità delle terminazioni nervose delle vie aeree che evocano la tosse; altri agiscono a entrambi i livelli (dropropizina e pipazetato). Dalla letteratura emerge che il destrometorfano è il più documentato e quindi può costituire termine di confronto per gli altri bechici Otc.

Il destrometorfano, enantiomero D O-metilato del levorfanolo, agisce a livello del centro della tosse nel midollo allungato.

Il suo profilo farmacocinetico è riportato in *tabella 2*. Viene rapidamente assorbito in seguito a somministrazione orale ed è velocemente metabolizzato a livello epatico attraverso una reazione di O-demetilazione in tre metaboliti, di cui quello attivo è il destrorfanolo. È caratterizzato da una complessa neurofarmacologia con diversi *target* recettoriali nel Snc. L'attività antitussiva è correlata all'alta affinità per il recettore degli oppioidi  $\sigma$ -1, di cui è agonista. Ha effetti antagonistici per i canali del calcio a voltaggio dipendenti, a cui si lega con alta affinità, e per i recettori NMDA del glutammato per i quali ha bassa affinità, al contrario del metabolita destrorfanolo, il cui profilo farmacologico è simile al destrometorfano ma con diversa affinità e potenza recettoriale (Werlin LL et al., 2007). Il destrorfanolo, infatti, si lega al tra-

## Sedativi, emollienti, espettoranti. Molte e diverse le caratteristiche dei preparati antitussivi. Quando usarli?

### CLASSIFICAZIONE ATC: R05 - PREPARATI PER LA TOSSE E LE MALATTIE DA RAFFREDDAMENTO

Principio attivo	Forma farmaceutica
<b>R05D - Antitosse, escluse le associazioni con espettoranti</b>	
Butamirato citrato	scir, past, gtt
Destrometorfano bromidrato	gtt, scir, cpr, cpr mast, cpr orosolub, past, cps molli
Destrometorfano bromidrato+doxilamina succinato+paracetamolo	scir
Destrometorfano bromidrato+prometazina cloridrato+paracetamolo	scir
Destrometorfano bromidrato+triprolidina cloridrato+pseudoefedrina cloridrato	scir
Dropropizina	scir, gtt
Oxolamina citrato	scir, cps
Pipazetato cloridrato	gtt
<b>R05F - Sedativi della tosse ed espettoranti in associazione</b>	
Desclofeniramina maleato+guaifenesina+pseudoefedrina solfato	scir
Destrometorfano bromidrato+guaifenesina	scir, past
Destrometorfano bromidrato+potassio solfoguaiacolato	scir
Destrometorfano bromidrato+potassio solfoguaiacolato+ammonio acetato	scir
Destrometorfano+terpeni	scir
Dropropizina+guaifenesina	scir, supp
Dropropizina+potassio solfoguaiacolato	scir
Dropropizina+terpina idrata	scir
Dropropizina+timo serpillio	conf

TABELLA 1

### DESTROMETORFANO PER OS: PROFILO FARMACOCINETICO

<b>Tempo di insorgenza dell'effetto (min)</b>	15-30
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	2-3
<b>Durata dell'effetto (h)</b>	5-6
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	2-4
<b>Metabolismo (O-demetilazione)</b>	CYP2D6 (destrometorfano: attivo)
<b>Escrezione (destrometorfano+metaboliti)</b>	renale

TABELLA 2

sportatore della serotonina e ne blocca il *reuptake*, potendo, ad alte dosi, contribuire alla sindrome serotoninergica, quando cosomministrato con Ssri (Levine DA, 2007). Le differenze di affinità si correlano alla dose dipendenza degli effetti del destrometorfano (*vedi tabella 3*): a dosi terapeutiche è ben tollerato senza condividere il profilo analgesico e sedativo degli oppioidi.

A dosi oltre l'indicazione terapeutica, l'antagonismo NMDA, in particolare, giustifica la comparsa di euforia, disforia e allucinazioni che ne rendono il profilo tossicologico qualitativamente simile a quello di chetamina e fenciclidina, usate come sostanze di abuso. Esiste una varietà interindividuale nella velocità di metabolismo del destrometorfano: metabolizzatori lenti e rapidi. I primi producono più destrometorfano sviluppando, quindi, più effetti fenciclidina-simili; quelli lenti, invece, corrispondenti al dieci per cento della popolazione caucasica, non convertono il destrometorfano in destrometorfano e potrebbero non sperimentare l'effetto dissociativo. L'euforia da alte dosi di destrometorfano rende ragione del suo utilizzo come sostanza di abuso, in particolare modo tra gli adolescenti, per il basso costo e la facile reperibilità. I metabolizzatori lenti, poiché necessitano di dosi maggiori per raggiungere l'effetto euforico, sono a rischio di sovradosaggio da altri eventuali principi attivi della preparazione, quali antistaminici e/o paracetamolo (Brandon CC, 2006). L'abuso di destrometorfano è associato alla possibilità di manifestare tolleranza, *craving* e sindrome da astinenza. L'uso cronico di alte dosi può anche causare, raramente, tossicità da bromuri con effetti a livello gastrointestinale, cutaneo e del Snc, quali letargia, debolezza muscolare e alterazione dello stato di coscienza.

Il profilo farmacologico del destrometorfano, alle dosi terapeutiche, è condiviso dal butamirato (*vedi tabella 1*) che, pur agendo con meccanismo centrale, non ha effetti narcotici o depressivi. La tollerabilità e la sicurezza di entrambi, nonostante gli scarsi studi sul rapporto beneficio/rischio in età pediatrica, ne permettono l'uso in bambini di età inferiore ai due anni. In confronto, la dropropizina e la desclofeniramina (*vedi tabella 1*), anti-H<sub>1</sub>



ad azione sia periferica sia centrale, hanno un effetto sedativo che può limitare la performance scolastica del bambino e interferire sulla capacità di guida o lavorativa dei pazienti. La levodropropizina, isomero levogiro della dropropizina, conserva le caratteristiche antitussive della molecola di origine ma, non superando la barriera ematoencefalica, non ne condivide gli effetti centrali; non è disponibile come Otc. Come simpaticomimetico, la pseudoefedrina, il cui uso è vietato sotto i dodici anni, è presente in prodotti di associazione con destrometorfano o con desclorfeniramina e guaifenesina, uno degli espettoranti più efficaci (vedi tabella 1). In letteratura è riportato che l'abuso di efedrina e/o guaifenesina può causare nefrolitiasi (Bennet S et al., 2004). La maggior parte dei farmaci antitosse include come eccipienti (vedi tabella 4) sostanze sapide (zucchero, miele, spezie) e amare (acido citrico) a cui si attribuisce un ruolo sempre più rilevante nel coadiuvarne l'azione. Il gusto dolce o amaro scatena salivazione riflessa e secrezione di muco nelle vie aeree, che può essere prolungata in caso di preparazioni ad alta viscosità, quali gli sciroppi, forma farmaceutica più diffusa tra gli Otc antitosse (vedi tabella 1). Inoltre, gli effetti emollienti, più evidenti per lo zucchero ma presenti anche per le saponine dell'edera e gli idrocolloidi della gomma arabica, risultano in una lubrificazione di faringe e laringe con riduzione della tosse e in un aumento della clearance mucociliare, con effetto espettorante. Il miele è risultato più efficace del destrometorfano nel diminuire la frequenza, la gravità e il fastidio della tosse, con un buon profilo di sicurezza. È generalmente riconosciuto come un prodotto sicuro, gli eventi avversi associati al suo utilizzo sono lievi e comprendono iperattività, insonnia e nervosismo (Bif XV n. 2, 2008).

## Bibliografia

1. Bennet S et al., *J Altern Complement Med*, 2004, 10 967-69;
2. Brandon CC, *Curr Opin Pediatr*, 2006, 18 184-88;
3. Eccles R, *Resp Physiol Neurobiol*, 2006, 152 340-48;
4. Levine DA et al., *Curr Opin Pediatr*, 2007, 19 270-74;
5. Werlin LL, *The neurologist*, 2007, 13 272-93.

### EFFETTI DOSE-DIPENDENTI DEL DESTROMETORFANO

Dosaggio (mg/die)	Effetti
15-30	Dosaggio terapeutico: effetto antitussivo
100-200	Ipereccitabilità
200-400	Allucinazioni, disartria, deficit della memoria
300-600	Stato di <i>out of body</i> , nistagmo
600-1500	Fase dissociativa

TABELLA 3

### ECCIPIENTI NEI PREPARATI ORALI PER LA TOSSE E LE MALATTIE DA RAFFREDDAMENTO: ALCUNI ESEMPLI

	Sciroppi	Gocce	Pastiglie/Compresse/Capsule
<b>Zuccheri/Dolcificanti/Carboidrati complessi</b>	acesulfame fruttosio saccarina saccarosio sorbitolo	fruttosio saccarina saccarosio	acesulfame aspartame glucosio gomma arabica gomma xantana isomalto lattosio saccarina saccarosio sorbitolo
<b>Aromi/essenze/resine</b>	amarena anetolo arancia dolce balsamo del Tolù ciliegia cioccolato fragola lampone limone menta mora pino mugo ribes vanillina	anice arancio dolce caramello limone vanillina	amarena anetolo arancia dolce balsamo del Tolù ciliegia cioccolato fragola lampone limone menta mora pino mugo ribes vanillina
<b>Acidi</b>	citrico	citrico	citrico

TABELLA 4

L'esempio del miele pone l'accento sul duplice valore di numerosi eccipienti presenti in tabella 4, che sono anche principi attivi di altre specialità medicinali. Di questi, solo l'uso del mentolo è supportato da prove di efficacia. È un alcol terpenico i cui vapori, rilasciati nel cavo orale, hanno un effetto rinfrescante, fornendo un beneficio sintomatico, a cui si aggiungono proprietà anestetiche locali sui recettori periferici, capacità di aumentare la clearance mucociliare, oltre a un'azione di inibizione dei canali del calcio, che può risultare in un rilassamento della muscolatura liscia. Altri oli essenziali, quali eucalipto, pino, timo, trementina, non solo hanno un debole

effetto anestetico locale e/o antimicrobico, ma, somministrati per via orale, vengono anche assorbiti ed eliminati dal polmone dove stimolano la mucocinesi. Non bisogna sottovalutare gli effetti collaterali, quali nausea e vomito, che si verificano generalmente ad alte dosi, a cui si aggiunge il rischio di laringospasmo in età pediatrica, dovuti alla somministrazione di eucalipto e canfora (Eccles R, 2006). Inoltre, la canfora passa attraverso la placenta mentre il mentolo ha effetti colagoghi e pertanto il loro uso è sconsigliato in gravidanza. A questo proposito, sebbene non vi siano prove di teratogenicità dei preparati antitosse, gli studi in merito sono limitati.