

Farmaci orfani in neonatologia e in pediatria

Prof. Franco Bagnoli

Direttore U.O.C. TIN, Azienda Ospedaliera Senese

Il farmaco Orfano è quel prodotto che potenzialmente è utile per trattare una malattia, ma non ha un mercato sufficiente a ripagare le spese del suo sviluppo, rimane perciò senza sponsor, ORFANO appunto.

Molti nuovi farmaci e la maggior parte delle molecole da tempo in commercio non sono registrati per l'uso in età pediatrica. In Italia non ci sono indicazioni sull'argomento, né interventi dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) che regolamentino l'uso dei farmaci in pediatria. I pazienti pediatrici rimangono orfani terapeutici.

E' stato definito come off-label qualsiasi farmaco specifico utilizzato in pazienti più giovani di quanto non dicano le indicazioni FDA (Food and Drugs Administration). I ricercatori del Children's Hospital di Philadelphia hanno passato in rassegna le registrazioni fatte nel 2004 in 31 dei maggiori ospedali pediatrici americani. Risultati: al 78,7% dei 355409 piccoli pazienti esaminati nell'ambito dello studio era stato somministrato almeno uno dei 90 farmaci off-label più comunemente usati. Il che equivale al 14% della spesa farmaceutica delle 31 strutture ospedaliere pediatriche prese in esame. Una cifra ragguardevole. I farmaci più utilizzati come off-label riguardano il sistema nervoso centrale e periferico o l'area gastrointestinale.

Quando si è chiamati a trattare bambini di peso o età molto bassa, o grave patologia e/o resistenza ai farmaci per i quali non esistono prodotti specifici registrati, è di vitale importanza la formazione di un team multidisciplinare tra medici, farmacisti e infermieri per raggiungere un risultato ottimale con una terapia farmacologica altamente personalizzata

Nella fase evolutiva sono presenti peculiarità fisiopatologiche tali da determinare, per quanto concerne le terapie farmacologiche, indicazioni, controindicazioni, parametri farmacocinetici e risposte farmacodinamiche diversi da quelli di epoche successive della vita. Queste caratteristiche sono più evidenti nel periodo neonatale ed addirittura esasperate nel neonato prematuro, per poi attenuarsi progressivamente nelle epoche successive dell'infanzia.

Le terapie pediatriche e neonatali rappresentano sfide uniche nella loro conduzione. In particolare:

1. impongono posologie e modalità di somministrazione peculiari;
2. necessitano di continui aggiustamenti di posologia, anche nel giro di pochi giorni in relazione al rapido accrescimento;
3. la mancanza di prodotti farmaceutici ad hoc con formulazioni adatte all'infanzia preparati dall'industria, rendono inevitabili complesse manipolazioni, che possono portare a gravi rischi e ad errori terapeutici e di somministrazione;
4. una buona parte dei farmaci utilizzati in molteplici patologie non ha indicazione ministeriale per l'uso in età pediatrica (uso off-label) oppure non sono registrati per nulla.

Due importanti criticità che si possono trovare nel trattamento farmacologico in età pediatrica riguardano la determinazione del dosaggio e del regime posologico appropriati ad ogni gruppo d'età e la scelta del preparato.

Le caratteristiche di variabilità nella fisiologia nei vari tipi di bambino, e quindi nell'iter farmacocinetico e nella risposta ai farmaci impongono che le dosi pediatriche vengano ricavate da letteratura autorevole. In assenza di riferimenti certi si tenga presente che le variazioni richieste per il dosaggio dei farmaci durante l'infanzia rispecchiano più da vicino i cambiamenti dell'area della superficie corporea. Ma il metodo presenta problemi pratici nel suo utilizzo, ed è in genere riservato ai farmaci a basso indice terapeutico (dose tossica/dose

terapeutica).

Esistono tabelle che, utilizzando criteri basati sul calcolo della superficie corporea, forniscono le percentuali di dosi per adulti in relazione all'età e al peso del bambino.

Età	Peso ottimale per l'età (kg)	Percentuale della dose per adulti
Neonato a termine	3,5	12,5
2 mesi	4,5	15
4 mesi	6,5	20
1 anno	10	25
3 anni	15	33,3
7 anni	23	50
10 anni	30	60
12 anni	39	75
14 anni	50	80
16 anni	58	90
Adulto	68	100

Inoltre gli intervalli posologici vanno accuratamente monitorati in quanto devono rispecchiare le variazioni in funzione dell'età del bambino del parametro farmacocinetico dell'eliminazione dei farmaci.

Il secondo punto critico è la mancanza di prodotti formulati e dosati in maniera consona alle esigenze della popolazione pediatrica che porta alla necessità di ricorrere a manipolazioni estemporanee sovente ancora preparate empiricamente da prodotti per adulti (comprese, capsule, fiale iniettabili) nei reparti di degenza o al domicilio, con significativo rischio d'insuccesso terapeutico e occasionalmente gravi conseguenze per *tre tipi di "malpractice"*:

- **Dosaggi impropri per cattiva formulazione** (non conoscenza di dati di biodisponibilità, stabilità chimico-fisica e microbiologica dei preparati, non sicurezza dell'uniformità di dosaggio nei singoli prelievi di farmaco).
- **Errori di terapia** nel manipolare prodotti per adulti ad alto dosaggio/concentrazione, che possono portare a conseguenze anche fatali.
- **Scarsa palatabilità** del preparato con mancata compliance del bambino e fallimento del trattamento.

In più bisogna tener presente che nei prodotti per adulti possono essere presenti eccipienti totalmente inadatti per l'infanzia, come alcool etilico, alta percentuale di glicole propilenico, conservanti ecc.

Come procedere per assicurare una terapia il più possibile sicura e dosaggi accurati nelle varie fasce dell'età pediatrica?

Durante tutte le fasi del trattamento devono esserci continue interazioni tra gli operatori coinvolti nella cura del paziente, in modo che possano essere pronte le misure correttive nel caso di deviazione dal normale corso terapeutico.

In particolare il ruolo che gioca il farmacista esperto in preparazioni galeniche è di fondamentale importanza nell'arrivare alla soluzione di ogni problema di tecnica farmaceutica e nell'assicurare formulazioni il più possibile sicure, stabili, microbiologicamente accettabili, accuratamente dosate e sufficientemente palatabili. Esistono in letteratura varie fonti autorevoli che citano formulazioni studiate e validate.

Per il successo delle terapie pediatriche che si svolgono al di fuori dell'ambiente ospedaliero in particolare, è vitale una stretta comunicazione tra farmacisti ospedalieri e farmacisti territoriali per uno scambio continuo di informazioni scientifiche e di skill, e tra clinico specialista, pediatra di base, farmacista e ufficio farmaceutico delle aziende sanitarie allo scopo di fornire un'offerta di salute e un servizio di qualità ai pazienti realizzando così quanto è stato definito utilizzando un unico termine e scegliendo di mantenere l'espressione anglosassone per maggiore impressività, "pharmaceutical care".

A tale proposito è attiva sul sito www.childproject.org un'Area dedicata, attraverso la quale può essere contattato un farmacista esperto.

Alcune patologie pediatriche e neonatali che richiedono la prescrizione di farmaci orfani.

Patologie dell'apparato gastrointestinale

La fibrosi cistica

La fibrosi cistica (FC), o *Mucoviscidosi* e' una delle malattie ereditarie a esito letale piu' frequenti della popolazione caucasica.

Un bambino su 2500-3000 nati e' colpito da questa affezione. La malattia e' dovuta alla produzione di muco particolarmente denso e viscoso da parte di molte ghiandole. Gli organi piu' interessati sono i polmoni e l'apparato gastroenterico.

La fibrosi cistica puo' presentarsi in forme diverse che variano considerevolmente da un soggetto ad un altro per l'età in cui si manifestano i primi sintomi, il tipo di questi e la gravita' della malattia.

L'ileo da meconio, causato dall'ostruzione dell'ileo da parte di meconio viscoso, è la manifestazione più precoce ed è presente nel 15-20% dei neonati affetti. Spesso è associato a volvolo, perforazione o atresia e, con rare eccezioni, è sempre seguito dagli altri segni di FC. La FC può anche essere associata a ritardata emissione neonatale di meconio e alla sindrome del tappo di meconio, una forma transitoria di ostruzione dell'intestino terminale secondaria alla presenza di uno o più tappi di meconio ispessito al livello dell'ano o del colon.

Nei neonati senza ileo da meconio, l'esordio della malattia si ha frequentemente con un tardivo recupero del peso della nascita e un aumento ponderale inadeguato a 4-6 sett. di vita.

Il 50% dei pazienti si presenta con *sintomi respiratori*. La tosse è il sintomo più molesto, spesso accompagnata da espettorato, conati di vomito, vomito e disturbi del sonno. Con il progredire della malattia, compaiono rientramenti intercostali, uso dei muscoli respiratori accessori, torace a botte, dita a bacchetta di tamburo e cianosi. L'interessamento delle vie respiratorie superiori determina poliposi nasale e sinusite cronica o ricorrente. Gli adolescenti possono presentare ritardo di crescita, pubertà ritardata e ridotta tolleranza all'esercizio fisico. Le complicanze polmonari negli adolescenti e negli adulti sono: pneumotorace, emottisi e insufficienza cardiaca destra secondaria a ipertensione polmonare.

L'insufficienza pancreatica si evidenzia clinicamente nell'85-90% dei pazienti, si manifesta in genere precocemente e può essere progressiva. I sintomi sono rappresentati da frequenti scariche di feci abbondanti, maleodoranti e untuose, da addome voluminoso e da ridotto accrescimento con tessuto sottocutaneo e massa muscolare poco rappresentati, nonostante un appetito normale o vorace. Il prolasso rettale si verifica nel 20% dei lattanti e dei bambini non trattati. Vi possono essere manifestazioni cliniche dovute a carenza di vitamine liposolubili.

E' una patologia che si può diagnosticare precocemente, in età neonatale, con test immunologici o analisi genetiche. Lo screening neonatale favorisce la diagnosi entro i due mesi di vita nel 90% dei pazienti. Senza tale screening l'età di manifestazione clinica (e quindi diagnosi) è variabile: se alcuni pazienti presentano sintomi nei primi istanti di vita, dopo qualche settimana e in casi moderati durante l'età adulta. Il tempismo di una diagnosi neonatale apporta un importante vantaggio rispetto a una diagnosi clinica, a malattia manifesta, tra uno e nove anni di età.

TERAPIA

Lo scopo della terapia è quello di mantenere un adeguato stato nutrizionale, prevenire o trattare in modo aggressivo le complicanze gastrointestinali e polmonari.

Si devono fornire gli enzimi pancreatici al momento di tutti i pasti. Le preparazioni enzimatiche più efficaci contengono lipasi pancreatica in microsferule o micropastiglie gastroresistenti, sensibili al pH.

Nei lattanti si inizia in genere con una dose di lipasi pari a 2000-4000 U/120 ml di latte artificiale o per poppata al seno. Dopo la prima infanzia, si utilizza un dosaggio adeguato al peso iniziando con una quantità di lipasi pari a 1000 U/kg/pasto per i bambini al di sotto dei 4 anni e 500 U/kg/ pasto per quelli

con più di 4 anni. Di solito, metà della dose standard viene data con gli spuntini. Si devono evitare dosi di lipasi > 2500 U/kg/pasto o 10000 U/kg/giorno perché dosaggi enzimatici elevati sono stati associati a fibrosi del colon. Nei pazienti con elevate richieste enzimatiche, l'uso di un anti-H₂ o di un inibitore della pompa protonica può migliorare l'efficacia dell'enzima.

PANCREX

La posologia è regolata sulla base del numero di scariche alvine, la consistenza e la quantità delle feci riferite dal paziente che assume la terapia sostitutiva con gli enzimi pancreatici.

La posologia deve essere stabilita dal medico secondo le necessità individuali del paziente.

PANCREX va somministrato immediatamente prima o durante i pasti.

Se risultasse difficile deglutire la capsula, aprirla e somministrare il contenuto diluito in acqua o alimenti semisolidi (succo di frutta, etc.) che non richiedono masticazione, ed ingerire immediatamente.

L'acidità gastrica e il calore possono inattivare le preparazioni contenenti enzimi pancreatici, che dovrebbero essere assunti durante i pasti e con bevande non calde

E' opportuno non schiacciare né masticare i microgranuli, per evitare la distruzione del rivestimento gastroprotettivo.

Il contatto dei microgranuli con cibi ad un pH maggiore di 5,5 può disciogliere la membrana gastroprotettiva.

Gli enzimi pancreatici possono provocare irritazione perianale, se assunti in dosaggio eccessivo, e periorale se trattenuti in cavità orale. Possono anche causare nausea, vomito, gonfiore addominale e, raramente, iperuricemia ed iperuricosuria.

Avvertenze del Committee on Safety of Medicines sulle preparazioni di pancreatina ad alto dosaggio Il Committee on Safety of Medicines britannico ha reso nota una relazione tra l'impiego di preparazioni di pancreatina a dosaggio alto (che forniscono in media 1.100-1.200 unità di pancreatina, 22.000-25.000 unità di lipasi e 20.000-22.000 unità di amilasi) in bambini di età compresa tra i 2 e i 12 anni affetti da fibrosi cistica e lo sviluppo di ampie stenosi intestinali (colopatia fibrosante). Dal momento che altre preparazioni a dosaggio alto ma con diverso contenuto enzimatico non hanno presentato lo stesso effetto, il Committee on Safety of Medicines raccomanda: di non impiegare queste preparazioni in bambini o ragazzi di età inferiore ai 15 anni affetti da fibrosi cistica; di **non superare, nei pazienti affetti da fibrosi cistica, le 10.000 unità/kg al giorno di lipasi**

Creon (Solvay Pharmaceuticals-D)		
G/G	Descrizione	Principio Attivo
	10000 U.I. 100 capsule rigide a rilascio modificato	pancrelipasi
	25000 U.I. 100 capsule rigide a rilascio modificato	pancrelipasi
Pancrex (Mipharm)		
G/G	Descrizione	Principio Attivo
	capsule rigide con microgranuli gastrores. 100 capsule	pancrelipasi

Ogni capsula contiene microgranuli gastroresistenti costituiti da:

Pancreatina da pancreas di suino con potere enzimatico pari a:

lipasi 13.000 Unità FU

amilasi 10.500 Unità FU

proteasi 550 Unità FU

Il reflusso gastroesofageo

Per reflusso gastroesofageo (RGE) si intende il ritorno di materiale alimentare e di succo gastrico dallo stomaco in esofago, ossia il passaggio involontario di materiale gastrico nell'esofago.

Nella maggior parte dei casi, il reflusso nei neonati è dovuto al fatto che il primo tratto dell'apparato digerente (esofago e giunzione gastroesofagea) non è ancora completamente sviluppata

La lunghezza dell'esofago nell'adulto è costante mentre nei bambini varia molto in funzione della crescita.

Nei neonati l'esofago è molto corto, continuando a crescere e ad allungarsi per tutto il primo anno di vita.

La valvola tra esofago e stomaco, "sfintere esofageo inferiore", è un anello muscolare della parete esofagea termina la sua crescita solo verso il dodicesimo-diciottesimo mese. Esso normalmente si chiude

quando lo stomaco si contrae. Quando la chiusura non è completa, il cibo ingerito può ritornare nell'esofago.

Il 50% dei bambini di età compresa tra 0 e 3 mesi di vita lamenta almeno un episodio di rigurgito giornaliero ma tale disturbo si riduce al 5% all'età di 10-12 mesi di vita per lo sviluppo della coordinazione neuromuscolare e posturale.

Il 10% dei bambini di età inferiore ai 12 mesi affetti da reflusso vanno incontro a complicanze

Occorre distinguere il RGE sintomatico (o funzionale) tipico del lattante dei primi mesi di vita (entità che non richiede approccio investigativo strumentale o trattamento farmacologico) dalla malattia da RGE (MRGE), che si verifica quando si produce esofagite o sintomatologia atipica quale quella respiratoria (asma, tosse) comportamentale (atteggiamenti posturali particolari quali la Sandifer) o fenomeni ALTE (cianosi, apnea, sindrome della quasi morte improvvisa).

Lo scopo dei principali farmaci è ridurre la quantità di acido che re-fluisce in esofago (proteggendo anche le vie aeree), eliminando i sintomi e favorendo la guarigione dell'esofagite.

Se i sintomi sono leggeri, si possono usare gli **alginati**. Questi sono farmaci di origine naturale. Agiscono in modo meccanico. E sono privi di effetti indesiderati. Nei bambini si usano sotto forma di sospensione liquida. Vengono presi dopo i pasti (al termine della poppata o delle pappe). E, una volta ingeriti, formano uno strato di gel che galleggia sullo stomaco e impedisce fisicamente al suo contenuto di risalire in esofago. Gli alginati possono essere usati anche insieme ad altri farmaci come gli H2 antagonisti e i procinetici. Gli **H2 antagonisti** (**ranitidina, nizatidina, dose di 8-10 mg/kg/die**) riducono la quantità di acido prodotto dallo stomaco. I **procinetici** favoriscono la motilità gastrointestinale e servono ad accelerare lo svuotamento dello stomaco.

La malattia da RGE refrattaria al trattamento con H2 antagonisti o che mostra recidive dopo la sospensione del trattamento necessita trattamento con **inibitori di pompa protonica**, quali **omeprazolo o lansoprazolo**. Questi farmaci riducono di molto la quantità di acido prodotto dallo stomaco. Nel 90% dei casi, l'abbinamento di regole dietetiche e comportamentali e farmaci risolve il problema. In casi molto rari può però essere necessario ricorrere all'intervento chirurgico. L'operazione si considera solo se i farmaci non hanno alcun effetto. Se ci sono gravi complicanze. E se il reflusso incide molto negativamente sulla vita del bambino

Gli agenti antisecretori o acido-soppressori agiscono riducendo l'esposizione acida esofagea grazie alla riduzione della secrezione acida gastrica, permettendo all'esofago e alla regione del LES di recuperare funzionalità e tono di base. A causa della loro superiore efficacia e convenienza gli antisecretivi hanno avuto largo sopravvento sui tradizionali antiacidi che sono oggi considerati farmaci da somministrare occasionalmente "on demand". Generalmente i PPI producono una riduzione della secrezione acida maggiore e di più lunga durata d'azione degli H2 antagonisti. Questi ultimi agiscono inibendo il recettore istaminico H2 a livello delle cellule parietali gastriche e sono stati oggetto di studio nel bambino con MRGE negli anni passati. I PPI sono gli antisecretori più efficaci e agiscono legandosi in maniera covalente e inattivando la pompa gastrica protonica H⁺, K⁺-ATPasi (Gibbons, 2003; Scallion, 2002). Per essere attivati i PPI richiedono un ambiente acido a livello dei canalicoli delle cellule parietali e sono più efficaci quando la cellula parietale è stimolata da un pasto dopo digiuno. L'efficacia maggiore si raggiunge con la somministrazione del PPI 30 minuti prima di colazione in modo da far coincidere il picco di concentrazione plasmatica con il pasto. Se somministrati in 2 dosi, la seconda può essere data 30 minuti prima del pasto serale. La somministrazione concomitante di H2 antagonisti può inibirne l'efficacia. Una concentrazione steady state di soppressione acida non viene raggiunta prima di alcuni giorni. **I dati sulla farmacologia dei PPI in età pediatrica sono limitati**. In uno studio dosi di **omeprazolo da 0,7 a 3,3 mg/kg/die** erano necessarie per normalizzare l'esposizione acida esofagea come documentato con la pH metria esofagea e una dose iniziale di 0,7 mg/kg/die era raccomandata (Patel, 2003). Uno studio open multicentrico sulla terapia dell'esofagite erosiva ha indicato che le dosi richieste per la guarigione endoscopica oscillano da 0,7 a 3,5 mg/kg/die: 0,7 mg/kg/die nel 44% dei pazienti e 1,4 mg/kg/die nel 28% (Hassall, 2000). Degli altri PPI il **lansoprazolo è certamente quello più studiato nel bambino**. Uno studio open recente ha documentato la sua efficacia nella guarigione dell'esofagite e nella cura dei sintomi in bambini con esofagite erosiva trattati in precedenza con H2 antagonisti senza successo: la **dose iniziale suggerita era di 1,5 mg/kg/die** (Franco, 2000). Un altro studio recente, open e multicentrico, ha documentato l'efficacia del lansoprazolo in 66 bambini con MRGE (range età: 1-11 anni), 1/3 dei quali con esofagite erosiva: 21 di 27 bambini con esofagite erosiva guarivano dopo 8

settimane, i restanti 6 alla 12 settimana; vi era una risoluzione dei sintomi nel 76% dei bambini alla visita finale; la dose impiegata era 15 mg per bambini di peso (30 kg e 30 mg per bambini < 30 kg (Tolia, 2002). **Una difficoltà nella somministrazione dei PPI in età pediatrica è dovuta alla incapacità da parte dei lattanti e dei bambini più piccoli di deglutire la capsula contenente il farmaco in forma di granuli.** Ciò è ancora più evidente in bambini con disordini del sistema nervoso centrale, affetti frequentemente da grave esofagite erosiva e candidati a terapia di lunga durata con PPI. È stato suggerito da parte delle case farmaceutiche di veicolare i granuli in pochi cc di soluzione o pasto semisolido aciduli (per es. succo o omogeneizzato di frutta, yogurt). Uno studio recente ha dimostrato che i granuli di lansoprazolo “shakerati” in soluzione di bicarbonato di sodio (8,4%) producono una soluzione facile da deglutire (e da infondere attraverso sondino nasogastrico o tubo della gastrostomia percutanea), nella quale il PPI è perfettamente biodisponibile (Sharma, 2000). Un altro studio recente su adulti indica che la somministrazione dei granuli di lansoprazolo nel cavo orale non riduce la biodisponibilità del farmaco rispetto alla somministrazione delle capsule intatte (Chun, 2002).

RANITIDINA

Forma farmaceutica: Compresse da 150-300 mg. Sciroppo all'1,5%: 150 MG/10 ML

Dosaggio pediatrico: 3 mg/kg/die da suddividersi in 3 somministrazioni per lattanti di età < 6 mesi; mentre per lattanti e bambini di età > 6 mesi è di 4-8 mg/kg/die, fino ad un massimo di 300 mg/die, da suddividere in 2 somministrazioni

OMEPRAZOLO

Forma farmaceutica: Capsule rigide a rilascio modificato per uso orale (da 10, 20, 40 mg).

Dosaggio pediatrico: 0,7 a 3,3 mg/kg/die

Si consiglia l'assunzione del prodotto al mattino. Il contenuto della capsula non deve essere masticato o frantumato.

La capsula si può aprire e il contenuto si può deglutire con mezzo bicchiere di liquido, oppure si può mescolare il contenuto della capsula in fluidi leggermente acidi come ad esempio succhi di frutta o acqua non gasata. In questi casi la dispersione deve essere ingerita immediatamente o entro 30 minuti dalla preparazione. In alternativa è possibile sciogliere la capsula in bocca e deglutirne il contenuto con l'aiuto di liquidi. I granuli non devono essere masticati o frantumati

LANSOPRAZOLO

Forma farmaceutica: Capsule gastroresistenti o compresse orodispersibili per uso orale (da 15 e 30 mg).

Dosaggio pediatrico: 1.5 mg/kg/die

Patologie dell'apparato cardiovascolare

L'ipertensione in pediatria

L'ipertensione è un nemico molto subdolo della salute del bambino: l'ipertensione arteriosa, è un importante fattore di rischio cardiovascolare, anche in età pediatrica

L'incidenza dell'ipertensione arteriosa in età pediatrica varia tra il 4% e il 6% per cento circa a seconda delle varie casistiche, con la presenza di ipertensione cosiddetta secondaria (nefrovascolare, endocrinopatie, cortazione aortica) nel 50% – 85% per cento dei casi e di ipertensione essenziale nel 15% – 30% per cento dei casi.

L'ipertensione arteriosa in età neonatale è spesso asintomatica o è associata a sintomi aspecifici, quali marezza cutanea, tachipnea o tachicardia, scarso accrescimento. A causa della mancanza di informazioni, il livello di ipertensione arteriosa che necessita di terapia nei neonati non è stato ancora ben definito; il trattamento risolutivo dovrebbe, laddove è possibile, essere causale.

Ipertrofia miocardica secondaria all'ipertensione arteriosa

L'ipertensione arteriosa è la principale causa di ipertrofia miocardica (IM), che nell'adulto è correlata a morbilità e prematura mortalità cardiaca. Il sovraccarico pressorio determina IM con alterazioni energetiche e contrattili nella cellula miocardica e, a lungo termine, dilatazione cardiaca e scompenso. La

terapia antiipertensiva si propone di ridurre l'IM, e quindi il rischio cardiovascolare e il danno d'organo bersaglio associato. È importante, quindi, soprattutto in età pediatrica prevenire l'IA o almeno l'IM. La velocità di formazione dell'ipertrofia ventricolare da IA è molto rapida nel neonato e nel lattante ipertesi: in essi, nell'arco di settimane o pochi mesi, avvengono le stesse modificazioni che nell'adulto richiedono anni. Queste modificazioni sono associate, anche a breve termine, a elevato rischio di morte per scompenso cardiaco od aritmie. La normalizzazione pressoria determina, in un tempo altrettanto breve, una normalizzazione sia della massa che dei parametri funzionali del ventricolo.

Il neonato con ipertensione arteriosa, e in particolare il pretermine, ha un rischio aumentato di complicanze emorragiche (soprattutto cerebrali e oculari), neurologiche (convulsioni), cardiache (scompenso acuto) e generali (ritardo di accrescimento).

TERAPIA

I seguenti farmaci devono considerarsi di prima scelta nel trattamento dell'ipertensione arteriosa del bambino:

1. bloccanti del sistema renina-angiotensina (ACE-inibitori e sartanici [= inibitori dei recettori di tipo 1 dell'angiotensina II]),
2. β -bloccanti,
3. calcioantagonisti,
4. diuretici (tiazidici, dell'ansa e risparmiatori di potassio).

Tabella: Farmaci di prima intenzione per il trattamento dell'ipertensione arteriosa cronica in età pediatrica

Classe massimale	Farmaco	Posologia (mg/kg/die)	Intervallo (ore)
ACE-inibitori	Benzaperil	0.2-0.6	24
	Captopril	0.3-6.0	8
	Enalapril	0.08-5.0	[12]-24
	Lisinopril	0.07-0.6	24
	Ramipril	0.05-0.15	24
β -bloccanti	Atenololo	0.5-2	12-24
	Metoprololo	1-2	12
	Propranololo	1-4	8-12
	Labetalolo*	1-12	12
	Carvedilolo*	0.2-1.0	12
Calcioantagonisti	Amlodipina	0.1-0.3	24
	Felodipina R	0.1-0.6	12-24
	Isradipina	0.2-0.8	6-8
	Nifedipina R	0.25-3.0	12-[24]
Diuretici tiazidi	Clortalidone	0.3-2.0	24
	Idroclorotiazide	0.3-3.0	24
Diuretici dell'ansa	Furosemide	0.5-6.0	8-12
Diuretici risparmiatori di potassio	Amiloride	0.1-0.6	[12]-24
	Triamterene	1-4	12
	Spironolattone	1-4	[12]-24
Sartanici (= inibitori dei recettori di tipo 1 dell'angiotensina II).	Candesartan	0.1-0.5	24
	Losartan	0.4-2.0	12-24
	Irbesartan	2-5	24

CAPTOPRIL

Forma farmaceutica: Capsule o compresse da 25 e 50 mg

Dosaggio pediatrico: 0.5 – 2 mg/Kg/die in 3-4 somministrazioni

Bambini: il Captopril Merck Generics non e' indicato per i bambini

L'esperienza nei neonati, particolarmente in quelli nati prematuramente, e' limitata. Poiche' nei neonati e nei bambini della prima infanzia la funzione renale non e' pari a quella nei ragazzi e negli adulti, occorre usare Captopril Dorom a dosi piu' basse e sotto stretto controllo medico. **Il dosaggio iniziale deve essere 0,3 mg/kg/peso corporeo** fino ad un massimo di 6 mg/kg/peso corporeo in dosi suddivise. La posologia deve essere individuata in base alla risposta del singolo paziente e suddivisa in due o tre somministrazioni al giorno.

ENALAPRIL

Forma farmaceutica: compresse da 2.5-5-10-20 mg

Dosaggio pediatrico: 0.2 – 0.8 mg/Kg/die in 2 somministrazioni

La coartazione aortica

Viene così definito un restringimento localizzato a livello dell'aorta discendente, con un ampio spettro di varianti morfologiche.

L'incidenza di coartazione aortica è di 2.4/10.000 nati vivi, è prevalente nel sesso maschile e costituisce il 6% delle cardiopatie congenite.

Clinicamente la coartazione aortica può configurarsi come un'emergenza neonatale, nei casi di coartazione serrata pre-duttale e interruzione dell'arco, o essere del tutto asintomatica fino all'età adulta.

I neonati e i lattanti possono presentare i segni clinici dello scompenso cardiaco; e il deterioramento clinico può essere molto rapido per la chiusura del dotto arterioso nei casi con dotto dipendenza sistemica. L'introduzione delle prostaglandine E permette di stabilizzare e di proporre al cardiocirurgo questi neonati in buone condizioni cliniche.

I bambini oltre la prima infanzia sono generalmente asintomatici; in questi casi la coartazione aortica può essere diagnosticata a un controllo di routine per il riscontro di valori di pressione arteriosa patologici o di soffio cardiaco.

Quando l'IA viene diagnosticata contemporaneamente alla coartazione, la terapia di elezione è la risoluzione dell'anomalia.

Nel neonato con coartazione aortica critica e insufficienza ventricolare sinistra e nel neonato con dotto-dipendenza sistemica, trova indicazione la terapia chirurgica urgente mentre, nel bambino più grande, l'intervento correttivo è indicato nei casi con l'ipertensione arteriosa a riposo o da sforzo o quando il gradiente attraverso il tratto coartato supera i 30 mmHg.

La **terapia medica** con β -bloccante o con farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina (ACE-inibitori oppure sartanici) è indicata nei casi con ipertensione arteriosa basale residua sistolica, sisto-diastolica o solo da sforzo. La terapia medica, in assenza di ricoartazione, è in genere necessaria nel bambino solo nel periodo post-operatorio (3-6 mesi), mentre nell'adolescente è frequentemente necessario proseguire il trattamento antiipertensivo più a lungo (1-2 anni).

PROPANOLOLO (INDERAL)

Forma farmaceutica: Compresse da 40 mg

Dosaggio pediatrico: 1 – 8 mg/Kg/die in 3-4 somministrazioni

I sintomi di sovradosaggio possono manifestarsi con bradicardia, ipotensione, insufficienza cardiaca acuta e broncospasmo

ATENOLOLO (TENORMIN)

Forma farmaceutica: Compresse da 50-100 mg

Dosaggio pediatrico: 0.5 –2 mg/kg/die in 2 somministrazioni

NADOLOLO (CORCARD)

Forma farmaceutica: Compresse da 80 mg

Dosaggio pediatrico: 0.5 – 2.5 mg/Kg/die

LABETALOLO (TRANDATE)

Forma farmaceutica: Compresse 100, 200, and 300 mg

Dosaggio pediatrico: 1 – 12 mg/Kg/die in 2 somministrazioni

L' aritmia neonatale

L'aritmia è un'alterazione transitoria o persistente della frequenza e del ritmo cardiaco. In età pediatrica il rilievo di aritmie è frequente, in particolare in età neonatale e nei primi mesi di vita e, con minore incidenza, intorno alla pubertà.

Nel periodo neonatale l' instabilità elettrica può essere favorita da: immaturità del tessuto miocardio, immaturità del sistema di conduzione, innaturità del sistema nervoso autonomo, anomalie strutturali, anomalie metaboliche

L'incidenza globale nei primi 10 giorni di vita è 1-5% (diagnosticate con ECG breve)

- ❑ Tachicardia sopraventricolare: 1/25000 nati
- ❑ Flutter atriale interessa il 9-14% di tutte le tachicardie neonatali.
- ❑ Fibrillazione è di raro riscontro.
- ❑ Blocco AV di III grado: 1/15000 - 1/22000 nati

Aritmie: farmaci antiaritmici più utilizzati

Farmaco	Posologia	
Sotalolo	2 –8 mg/Kg/die	in 2 somministrazioni
Propanololo	1–8 mg/Kg/die	in 3 somministrazioni
Propafenone	10 –15 mg/Kg/die	in 3 somministrazioni
Flecainide	1 –7 mg/Kg/die	in 2 somministrazioni
Amiodarone	5 –10 mg/Kg/die	in 1 somministrazioni
Verapamil	4-10 mg/Kg/die	in 2-3 somministrazioni

Patologie del SNC

Depressione-disturbi ossessivi

Malgrado esistano discussioni in merito all'utilizzo degli antidepressivi nell'età pediatrica, vengono attualmente trattati in Italia con psicofarmaci circa 1 bambino ogni 1000 nati.

È importante sottolineare che fra gli eventi avversi assume una certa valenza la maggiore tendenza al suicidio (4% dei trattati VS 2% del placebo).

I dati relativi all'ottimale dosaggio iniziale e di mantenimento della terapia nei bambini non sono sufficientemente chiari; il "Pediatric Dosage Handbook" suggerisce che i pazienti pediatrici dovrebbero ricevere metà della dose iniziale per adulti e che la dose di mantenimento dovrebbe essere aggiustata fino a raggiungere l'efficacia terapeutica. Una dose eccessiva può essere causa di eventi avversi tipo mania o aggressione che hanno come possibile conseguenza l'atteggiamento suicida.

Epilessia

Fra i farmaci usati nelle convulsioni tonico-cloniche, nelle assenze e nelle crisi parziali e degli spasmi infantili uno dei farmaci frequentemente utilizzati è il topiramato.

TOPIRAMATO

Forma farmaceutica: Compresse da 25, 50, 100 e 200 mg

Dosaggio pediatrico: da 1 mese a 2 anni: 500 mcg/kg come dose iniziale
da 1,5 a 2,5 mg/kg dose di mantenimento

Patologie che necessitano di farmaci citostatici

Tra le patologie che necessitano di farmaci citostatici rientrano la sindrome nefrosica, le vasculiti gravi, il LES con grave coinvolgimento renale e del SNC e le patologie neoplastiche; tra quest'ultime soprattutto il rhabdomyosarcoma, i sarcomi dei tessuti molli, il neuroblastoma, il tumore di Ewing, il linfoma non Hodgkin, i tumori neuroectodermici (incluso il medulloblastoma) e i tumori cerebrali infantili. Farmaci citostatici devono essere utilizzati anche per il condizionamento ad alte dosi per il trapianto di midollo osseo.

Uno dei più utilizzati è la Ciclofosfamida.

CICLOFOSFAMIDE

Forma farmaceutica: compresse rivestite da 50 mg;

flaconcini contenenti polvere da ricostituire per soluzioni iniettabili da 100, 200, 500 mg e 1g.

Dosaggio pediatrico:

- Per il trattamento della patologia neoplastica deve essere sempre consultato il protocollo di trattamento corrente; il dosaggio è ampiamente variabile, l'intervallo di somministrazione e la dose cumulativa variano a seconda del protocollo.
- Per il trattamento della sindrome nefrosica: 2-3 mg/kg 1 volta/die per os, fino a 12 settimane
- Per il trattamento delle vasculiti e del LES: 500mg-1g/m² 1 volta/die per ev (nelle malattie più gravi può essere necessaria una somministrazione più frequente)