

Antistaminici e allattamento al seno

RICCARDO DAVANZO¹, CHIARA ORETTI¹, LAURA RUBERT², IPPOLITA RONCORONI³

¹Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

²Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Trieste

³Pediatra di famiglia, Pavia

Non c'è, né ci poteva essere, alcuna controindicazione formale: qualche prudenza per l'uso sistematico e per i dosaggi elevati; e una preferenza netta per i prodotti di seconda generazione. La lettura dell'articolo, oltre che per gli aspetti specifici riguardanti l'allattamento, rappresenta anche un'utile rivisitazione.

PERCHÉ VENGONO USATI GLI ANTISTAMINICI IN CORSO DI ALLATTAMENTO AL SENO?

I farmaci antistaminici rappresentano una categoria di uso comune con indicazioni molteplici, dalla rino-congiuntivite allergica all'orticaria e all'eczema, alle punture di insetto e al prurito, alla cinetosi e alla vertigine, alle reazioni allergiche anafilattiche in associazione all'adrenalina, al decongestionamento nasale in corso di infezione respiratoria.

Nonostante le donne che allattano al seno abbiano il timore di eventuali conseguenze sul lattante dei farmaci assunti¹, il ricorso agli antistaminici non sempre risulta evitabile, viste le caratteristiche di gravità o di intenso disturbo delle patologie, che ne indicano l'uso, in particolare l'anafilassi² e l'eczema.

La presente revisione si riferisce, in particolare, agli antistaminici H1, farmaci assunti anche molto a lungo, talora autogestiti dal paziente nei tempi e nei modi. Nonostante l'autoprescrizione, il medico si può trovare a esprimere un giudizio di sicurezza sugli antistaminici H1 in corso di allattamento al seno.

Secondo il bollettino *Mother Risk* dell'*Hospital for Sick Children* di Toronto³, gli antistaminici (in particolare

ANTIHISTAMINES AND BREASTFEEDING

(*Medico e Bambino* 2010;29:179-184)

Key words

Antihistamines, Breastfeeding, Side effects, Safety

Summary

The safety profile of antihistamines during breastfeeding is largely variable. New second generation antihistamines are preferable because of reduced side effects on the central nervous system and heart. Among old first generation antihistamines, hydroxyzine, diphenhydramine and promethazine could be regarded as a first choice during breastfeeding.

idrossizina, cetirizina, loratidina, terfenadina) sono, assieme agli antidepressivi e ai farmaci antiepilettici, frequente oggetto di specifiche richieste di consulenza.

Meccanismo d'azione

Gli antistaminici sono farmaci che inibiscono i recettori dell'istamina, importante mediatore dell'infiammazione (immagazzinato nei granuli delle mast-cellule). L'istamina stimola inoltre la secrezione acida dello stomaco e modula il rilascio di neurotrasmettitori a livello del sistema nervoso centrale (SNC), in particolare dell'ipotalamo, determinando un aumento dello stato di allerta e intervenendo nella regolazione di appetito, sete, temperatura corporea, secrezione dell'ormone anti-diuretico, percezione del dolore e controllo pressorio⁴.

Categorie di antistaminici

L'istamina agisce attraverso almeno tre recettori (H1, H2, H3) della superficie cellulare, che differiscono per localizzazione, messaggeri secondari e capacità legante. I recettori H1 sono presenti soprattutto sulla cute, mucosa respiratoria, muscolatura liscia e SNC; gli H2 sono localizzati in gran parte a livello gastrico⁴. Gli antistaminici di uso corrente sono quelli che bloccano i recettori H1 e H2; sono in fase di studio e sviluppo farmaci (agonisti e antagonisti) che agiscono sui recettori H3, localizzati fra l'altro a livello del sistema nervoso, centrale e periferico.

A seconda della loro azione sul SNC gli antistaminici H1 vengono suddivisi in due gruppi: sedativi (di prima generazione) o non sedativi (di seconda generazione).

Metabolismo epatico degli antistaminici H1

Alcuni antistaminici, sia di prima che di seconda generazione, sono metabolizzati a livello del sistema microsomiale p450 epatico e in particolare dall'isoenzima CYP3A4. Sono quindi possibili interferenze con farmaci che vengono metabolizzati dallo stesso sistema, quali il ketoconazolo e i macrolicidi. In caso di assunzione contemporanea di questi farmaci è possibile un aumento degli effetti collaterali, dovuto ad accumulo dell'antistaminico per il rallentamento del suo metabolismo. In particolare l'astemizolo e la terfenadina, entrambi antistaminici di seconda generazione, possono causare aritmie, allungamento del tratto QT e torsione di punta, conseguenti al blocco diretto dei canali del potassio, che controllano la fase di ripolarizzazione cardiaca^{5,6}. Per questi motivi, l'astemizolo e la terfenadina sono in disuso.

Tra gli antistaminici di seconda generazione la cetirizina, la fexofenadina (metabolita della terfenadina) e la levocetirizina non vengono metabolizzati a livello epatico (non interferiscono quindi con il metabolismo di altri farmaci) e sarebbero prive di effetti cardiaci. La loratadina è metabolizzata dal sistema microsomiale p450 e non si associa ad alterazioni cardiache⁷.

INFORMAZIONE SCIENTIFICA DISPONIBILE SUL RISCHIO IN CORSO DI LATTAZIONE

I dati di farmacocinetica degli antistaminici e quelli limitati sul loro passaggio nel latte sono indicati nella *Tabella I*. Per aiutarci nel giudizio sul rischio lattazionale sarebbe in verità maggiormente utile conoscere la dose assoluta assorbita dal lattante (DIA) e la dose infantile relativa (DIR) rispetto a quella materna, ma questi parametri purtroppo non sono quasi mai disponibili o calcolabili per gli antistaminici, diversamente da altre categorie di farmaci più studiati come ad esempio gli antidepressivi.

La letteratura sull'uso degli antistaminici in corso di allattamento al seno è scarsa e fra le poche revisioni disponi-

SCHEDA SINOTTICA DI FARMACOCINETICA DEGLI ANTISTAMINICI DI PRIMA E DI SECONDA GENERAZIONE

	T1/2 (ore)	T max (ore)	M/P	PB	Biodisponibilità orale
Antistaminici di prima generazione					
<i>Ciclizina</i>	-	-	-	-	-
<i>Ciproepadina</i>	16	-	-	-	Buona
<i>Clemastina</i>	10-12	2-5	0,25-0,5	-	100%
<i>Clorfeniramina</i>	12-43 (A) 9,5-13 (P)	2-6	-	70%	25-45%
<i>Difenidramina</i>	4,3	2,3	-	78%	43-61%
<i>Idrossizina</i>	3-7 (A) 7,1 (P)	2	-	-	Completa
<i>Prometazina</i>	12,7	2,7	-	76-80%	25%
<i>Tripelennamina</i>	2-3	2-3	-	-	Completa
<i>Tripolidina</i>	5	2	0,5-1,2	-	Completa
Antistaminici di seconda generazione					
<i>Acrivastatina</i>	-	-	-	-	-
<i>Azelastina</i>	22	2-3	-	88%	80%
<i>Cetirizina</i>	8,3	1,7	-	93%	70%
<i>Levocetirizina cloridrato</i>	7,8	1,2	-	-	-
<i>Loratadina</i>	8,4-28	1,5	1,17	97%	Completa
<i>Desloratadina</i>	27	3 ore	-	87%	Buona
<i>Fexofenadina</i>	14,4	2,6	0,21	60-70%	Completa
<i>Mizolastina</i>	-	-	-	-	-
<i>Oxatomide</i>	41 (prematuro)	-	-	-	-
<i>Terfenadina</i>	-	-	-	-	-

Legenda: T1/2 : emivita del farmaco; T max: picco massimo nel sangue dopo la somministrazione; M: concentrazione nel latte; P: concentrazione nel plasma; M/P: rapporto fra concentrazione nel latte e quella del plasma; PB: percentuale di legame alle proteine del plasma

Tabella I

bili su *PubMed* alcune sono troppo datate⁸, altre non sono facilmente accessibili per barriera linguistica⁹, altre ancora sono poco fruibili perché essenzialmente focalizzate su gravidanza piuttosto che allattamento¹⁰. Nell'ambito di questa limitata documentazione del problema, Ito¹¹ riporta che la frequenza di effetti collaterali sul lattante è del 9,4% (8/85); si tratta quasi sempre di irritabilità (6 su 8 lattanti), segno di attivazione più che di depressione del SNC. Questo studio canadese tuttavia fornisce informazioni generiche e non si può escludere che le donne che assumevano gli antistaminici, allertate sui possibili effetti collaterali riconducibili ai farmaci, avessero riportato un eccesso di sintomi intendendo-

li come effetti collaterali da attribuire agli antistaminici. Non si trattava infatti di uno studio caso-controllo, ma semplicemente di tipo osservazionale.

Esistono sull'argomento farmaci e allattamento al seno revisioni dell'*American Academy of Pediatrics*¹² e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)¹³, ma di fatto rappresentano riferimenti bibliografici ormai quasi storici e recano informazioni, oltre che stagionate, anche piuttosto scarse.

Sia i foglietti illustrativi (preparati dal produttore) delle confezioni in commercio, sia addirittura alcuni testi molto diffusi come la *Guida all'uso dei farmaci*, distribuita dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)¹⁴ e ispirata al *British National Formulary*¹⁵, o la *Gui-*

da all'uso dei farmaci per i bambini, edito in Italia dal Ministero della Salute¹⁶ e tratto dall'inglese *Medicine for Children* del Royal College of Paediatricians and Child Health (RCPCH)¹⁷, controindicano, purtroppo semplicisticamente, gli antistaminici sulla base della carenza di dati clinici o farmacologici. Spesso queste indicazioni non sono confermate dai due principali testi sull'argomento, l'*Hale*¹⁸ e il *Briggs*¹⁹, né dal sito internet TOX-NET della *National Library of Medicine* degli USA²⁰.

Esiste da ultimo una questione sulle possibili interferenze fra antistaminici e lattazione umana. Se dati ad alte dosi per via parenterale alla donna che non allatta o nell'immediato post-partum si ottiene una riduzione dei livelli serici basali di prolattina²¹. La liberazione pulsata di prolattina a seguito della suzione al seno non è però modificata dagli antistaminici²⁰ e quindi sembra che l'uso di antistaminici a lattazione avviata non sia in grado di influenzare significativamente la capacità materna ad allattare.

REVISIONE SISTEMATICA

A) Antistaminici H1 di prima generazione

Hanno rapido assorbimento intestinale ed emivita breve o intermedia, attraversano la barriera ematoencefalica e hanno effetto sedativo. Quest'ultimo, che è allo stesso tempo anche il loro principale effetto collaterale, aumenta per la contemporanea assunzione di alcol o di altri farmaci deprimenti il SNC. L'azione anticolinergica degli antistaminici spiega la secchezza delle fauci e la stipsi, il possibile aumento dell'appetito, l'effetto antichinetosico, le numerose controindicazioni (associazione con inibitori delle MAO, glaucoma, stenosi pilorica, ritenzione urinaria e asma)⁴. Essendo liposolubili, possono passare nel latte materno, ma in maniera limitata per l'elevato legame alle proteine plasmatiche.

La *ciclizina* è un antistaminico di impiego soprattutto antiemetico. Si sa poco sul suo passaggio nel latte materno e per tale motivo viene considerata L3¹⁸.

La *ciproptadina*, farmaco stimolan-

te l'appetito, induce cautela per la sua lunga emivita (16 h), accoppiata al buon assorbimento intestinale e per la mancanza di dati sul suo passaggio nel latte materno¹⁸. Inoltre la ciproptadina, per il suo effetto antiserotoninico, è stata impiegata per abbassare i livelli di prolattina nel trattamento della sindrome amenorrea-galattorrea²² e quindi è da ritenersi un farmaco verisimilmente interferente col processo della lattazione.

La *clemastina* è un antistaminico con scarsa capacità di concentrarsi nel latte, ma completa biodisponibilità orale ed emivita intermedia (10-12 h); è stata associata a sonnolenza, rifiuto di alimentarsi, irritabilità e rigidità nucale in un neonato allattato al seno la cui madre assumeva però anche fenitoina e carbamazepina²³.

Non si sa nulla sull'eliminazione col latte umano della *clorfeniramina*, potente antistaminico usato per il trattamento delle reazioni allergiche acute. In letteratura non sono stati riportati effetti collaterali. Ha lunga emivita (12-43 h).

La *difenidramina* è considerata sicura in corso di allattamento al seno, in rapporto alla sua breve emivita (4,3 h), al buon legame con le proteine del plasma (78%) e alla parziale biodisponibilità orale (43-61%), anche se in realtà mancano dati sull'escrezione nel latte materno.

L'*idrossizina* è strutturalmente simile alla ciclizina e viene anche metabolizzata a ciclizina; è capace di deprimere il SNC, ma l'uso in età pediatrica per controllare il prurito della dermatite atopica risulta sicuro. Non ci sono segnalazioni di effetti collaterali su lattanti, quando data direttamente a dosi terapeutiche. Ha breve emivita (3-7 h).

La *prometazina* è un antistaminico fenotiazinico, usato per il vomito e il trattamento d'urgenza delle reazioni allergiche. Si potrebbe temerne l'effetto sedativo, favorito da un'emivita intermedia (12,7 h), che rende possibile l'accumulo. È stato inoltre ipotizzato un aumentato rischio di SIDS sulla base di studi pubblicati negli anni '80, che dimostravano come la prometazina somministrata a lattanti di 4 mesi fosse responsabile di apnee ostruttive²⁴. Più

di recente uno studio australiano ha mostrato come la prometazina sia capace di alterare profondamente il sonno e i meccanismi di protezione negli animali²⁵. Non ci sono segnalazioni di eventi negativi in poppanti al seno.

Non esistono dati sull'escrezione nel latte umano della *tripelennamina*. Risulta controindicata nei bambini sotto l'anno di vita, per il timore di apnea.

La *triprolidina* è commercializzata come prodotto da banco in associazione al vasocostrittore simpaticomimetico *pseudoefedrina*. Toxnet²⁰ continua a mettere in guardia sull'uso combinato dei due farmaci in corso di allattamento al seno, anche se la concentrazione nel latte materno veramente bassa, dell'ordine soltanto dei microgrammi per millilitro²⁶, induce Mitchell a considerarla sicura, di prima scelta come sintomatico del raffreddore²⁷.

B) Antistaminici H1 di seconda generazione

Alle dosi convenzionali non superano la barriera ematoencefalica, avendo un peso molecolare più elevato e una scarsa liposolubilità. Difficilmente provocano sonnolenza o altri effetti collaterali di tipo anticolinergico.

Non ci sono studi disponibili sull'uso in corso di allattamento al seno della *acrivastina*. Toxnet valuta che piccole dosi del farmaco non siano in grado di causare effetti negativi sul poppante²⁰.

L'*azelastina* esiste come preparato per uso topico (nasale, oftalmico) e orale. Nel primo caso le concentrazioni nel latte umano sono trascurabili; nel secondo caso il sapore amaro molto intenso potrebbe causare un rifiuto da parte del bambino del latte materno¹⁸.

La *cetirizina*, a differenza della idrossizina di cui è metabolita, passa poco la barriera ematoencefalica. Ha un'emivita di 8,3 h. Hale in base a studi effettuati sul cane, peraltro non citati, riferisce che la cetirizina passa nel latte materno in misura del 3%¹⁸. È considerata sicura in corso di allattamento dalla *British Society for Allergy and Clinical Immunology*²⁸.

Per quanto riguarda poi la *levocetirizina*, R-enantiomero della cetirizina, Toxnet la considera alla stregua della cetirizina²⁰.

RISCHIO IN CORSO DI ALLATTAMENTO AL SENO DELL'USO DEGLI ANTISTAMINICI DI PRIMA E SECONDA GENERAZIONE SECONDO ALCUNE FONTI AUTOREVOLI

	Briggs 2008	Hale 2008	Toxnet 2009
Antistaminici di prima generazione			
<i>Ciclizina</i> (non in commercio in Italia)	N-PC	L3	-
<i>Ciproeptradina</i> (<i>Periactin</i>)	N-PC	L3	Sconsigliata in allattamento, soprattutto se in combinazione con farmaci simpaticomimetici, in particolare per l'interferenza con il processo della lattazione. Da preferire altri antistaminici non sedativi.
<i>Clemastina</i> (<i>Tavegil</i>)	LPT	L4	Basse dosi occasionali, al momento di andare a letto dopo l'ultima poppata della giornata, possono essere adeguate per la maggior parte delle donne e ridurre gli effetti indesiderati nel lattante. Da preferire antistaminici non sedativi. Dosi maggiori o uso cronico possono determinare sonnolenza e altri effetti collaterali sul lattante, soprattutto se associato a simpaticomimetici come la pseudoefedrina, o ridurre la produzione di latte prima che la lattazione sia ben consolidata.
<i>Clorfeniramina</i> (<i>Trimeton</i>)	N-PC	L3	
<i>Difenidramina</i> (<i>Aliserin</i>)	L-PC	L2	
<i>Idrossizina</i> (<i>Atarax</i>)	N-PC	L1	
<i>Prometazina</i> (<i>Fargan</i>)	N-PC	L2	Non si conosce l'effetto nelle donne in allattamento ma potrebbe interferire con l'allattamento se somministrato nell'immediato post-partum. Occasionali trattamenti di breve durata per la nausea e il vomito non dovrebbero implicare rischi per il lattante, anche in considerazione della scarsa escrezione dei derivati fenotiazinici nel latte umano.
<i>Tripelennamina</i> (<i>Anticorizza</i> OGNA)	N-PC	L4	Assenza di effetti collaterali per piccole dosi occasionali. Dosi maggiori o terapie prolungate possono determinare sedazione e altri effetti nel neonato allattato al seno o ridurre la quota di latte, soprattutto in combinazione con farmaci simpaticomimetici come pseudoefedrina. Da preferire farmaci antistaminici non sedativi.
<i>Tripolidina</i> (<i>Actifed</i> , <i>Actigrip</i>)	L-PC	L1	
Antistaminici di seconda generazione			
<i>Acrivastatin</i> (<i>Semprex</i>)	-	-	Assenza di effetti collaterali per piccole dosi occasionali. Dosi maggiori o terapie prolungate possono determinare effetti nel neonato allattato al seno o ridurre la quota di latte, soprattutto in combinazione con farmaci simpaticomimetici come pseudoefedrina. Da preferire farmaci antistaminici non sedativi.
<i>Azelastina</i> (<i>Allergodil</i> collirio e spray nasale; <i>Lasticom</i> collirio)	N-PC	L3	Non effetti collaterali per piccole dosi occasionali dello spray nasale. Dosi maggiori o terapie prolungate possono determinare effetti nel neonato allattato al seno o ridurre la quota di latte, soprattutto in combinazione con farmaci simpaticomimetici come pseudoefedrina. Da preferire farmaci antistaminici non sedativi. L'assorbimento attraverso l'occhio è limitato. Per ridurre il passaggio del farmaco dal sacco congiuntivale alla cavità nasale, comprimere per 1 minuto il dotto lacrimale e rimuovere successivamente l'eccesso di liquido dall'occhio.
<i>Cetirizina</i> (<i>Zirtec</i>)	N-PT	L2	Non effetti collaterali per piccole dosi occasionali. Dosi maggiori o terapie prolungate possono determinare effetti nel neonato allattato al seno o ridurre la quota di latte, soprattutto in combinazione con farmaci simpaticomimetici come pseudoefedrina. Da preferire farmaci antistaminici non sedativi. La cetirizina è considerata di prima scelta da parte della <i>British Society for Allergy and Clinical Immunology</i> in corso di allattamento al seno.
<i>Levocetirizina cloridrato</i> (<i>Xyzal</i>)	-	-	
<i>Ebastina</i> (<i>Kestine</i>)	-	-	-
<i>Loratadina</i> (<i>Clarytin</i>)	L-PC	L1	Bassa concentrazione nel latte e scarso effetto sedativo, per cui non ci si aspettano effetti collaterali nel lattante. Potrebbe avere effetti negativi sull'allattamento se assunta in combinazione con simpaticomimetici (pseudoefedrina). Considerata di prima scelta da parte della <i>British Society for Allergy and Clinical Immunology</i> in corso di allattamento al seno.
<i>Desloratadina</i> (<i>Aerius</i>)	L-PC	L2	Bassa concentrazione nel latte e scarso effetto sedativo, per cui non ci si aspettano effetti collaterali nel lattante. Potrebbe avere effetti negativi sull'allattamento se assunta in combinazione con simpaticomimetici (pseudoefedrina).
<i>Fexofenadina</i> (<i>Telfast</i>)	L-PC	L2	
<i>Mizolastina</i> (<i>Mizollen</i>)	-	-	-
<i>Oxatomide</i>	-	-	-
<i>Terfenadina</i>	L-PC	-	-

Briggs: L-PT: dati sull'uomo limitati-potenziale tossicità; N-PT: nessun dato sull'uomo-potenziale tossicità; L-PC: dati sull'uomo limitati-probabilmente compatibile; N-PC: nessun dato sull'uomo-probabilmente compatibile

Hale: L1: farmaci sicuri al massimo grado; L2: sicuri; L3: moderatamente sicuri; L4: possibilmente pericolosi; L5: controindicati

Legenda: Il trattino (-) indica mancanza di informazioni

Tabella II

Tra gli antistaminici di seconda generazione troviamo infine l'*ebastina*, che trova indicazione nel trattamento sintomatico di riniti allergiche (stagionali o perenni), associate o meno a congiuntiviti allergiche, e dell'orticaria cronica idiopatica. Il rischio in corso di lattazione per il lattante non è stato valutato da nessuna delle principali fonti bibliografiche che abbiamo utilizzato per questa revisione sistematica^{18,19}. I produttori ne sconsigliano l'uso in corso di allattamento al seno.

Per la *loratidina* non è nota con precisione l'emivita in età pediatrica, anche se è verosimilmente superiore a quella dell'adulto, che varia da 8 a 28 h. Soltanto lo 0,029% del metabolita del farmaco assunto si ritrova però nel latte materno nelle successive 48 h e le concentrazioni ritrovate nel latte sono infime, dell'ordine di ng/ml²⁹. Il farmaco nell'adulto non supera la barriera ematoencefalica ed è improbabile che possa avere un effetto sedativo sul lattante. Non vi sono segnalazioni di effetti collaterali sui lattanti.

Per la *desloratadina* si ipotizza un passaggio molto scarso nel latte materno. La *desloratadina* è il metabolita attivo della *loratadina* con un'emivita (27 h) mediamente più lunga del suo profarmaco. Per questo motivo, e anche perché è un farmaco più recente e quindi meno noto, Hale la classifica, diversamente dalla *loratadina*, come L2¹⁸.

Due studi italiani ribadiscono la sicurezza di somministrazione della *oxatomide* nella prima infanzia³⁰ e nei prematuri³¹. Mancano studi specifici sull'assunzione in corso di allattamento al seno. La ditta produttrice non ne sconsiglia l'uso in allattamento.

La *terfenadina* non passa nel latte, mentre il suo metabolita attivo, *fexofenadina*, è dosabile alla bassa concentrazione di 41 ng/ml³². Si calcola che il massimo livello di esposizione del lattante alla *terfenadina* non supera lo 0,45% della dose materna corretta per il peso. Si tratterebbe quindi di un'esposizione modesta al farmaco, incapace di dare effetti collaterali. Il problema comunque non si pone perché la *terfenadina* non è più in uso per il sopracitato effetto aritmogeno^{5,6}.

La *fexofenadina* è un metabolita attivo della *terfenadina*. È stato calcolato che un bambino allattato esclusivamente al seno riceverebbe meno dello 0,1% della dose materna aggiustata per il peso³².

Infine, citiamo la *mizolastina*, sul cui rischio lattazionale non siamo in grado di esprimere giudizi, mancando del tutto dati di riferimento bibliografici.

QUALE ANTISTAMINICO H1 IN CORSO DI ALLATTAMENTO AL SENO?

Nella *Tabella II* sono elencati i vari antistaminici e riportate le valutazioni comparative sul rischio in corso di lattazioni dedotte dalle varie fonti bibliografiche.

Secondo Powell²⁸ gli antistaminici andrebbero usati in corso di allattamento al seno solo in caso di reale necessità, alla dose più bassa possibile e per il minor tempo possibile, istruendo la mamma perché sia attenta a segni di sedazione/irritabilità nel lattante.

È chiaro che la madre che allatta può anche rinunciare a un trattamento antistaminico, quando l'indicazione è clinicamente debole per un rapporto costi/benefici sfavorevole, come nel caso del ricercato effetto di decongestione nasale in corso del comune raffreddore^{27,33}.

Se giudicati necessari, invece, vanno preferiti gli antistaminici di seconda generazione, che penetrano scarsamente nel SNC e hanno minime interazioni con altri farmaci^{34,35}. Tra questi la *cetirizina* e la *levocetirizina*, l'*oxatomide*, la *loratidina* e la *desloratidina* risultano di prima scelta, per il minimo effetto sedativo e il loro uso già documentato in età pediatrica. Inoltre questi farmaci, alle dosi usuali, non sono cardi tossici.

Gli antistaminici di prima generazione vanno invece usati con cautela proprio per il loro effetto sedativo e le numerose interazioni e controindicazioni. Qualora il loro uso fosse veramente necessario, sono l'*idrossizina*, la *triprolidina* e la *difenidramina* ad avere il miglior profilo di sicurezza.

Per gli antistaminici di prima gene-

MESSAGGI CHIAVE

□ Gli antistaminici H1 di seconda generazione si differenziano da quelli di prima generazione essenzialmente per il loro mancato passaggio attraverso la barriera emato-encefalica, che risparmia i recettori centrali e quindi manca dell'effetto sedativo. Essenzialmente per questo motivo vengono preferiti nella pratica corrente, e anche nell'allattamento al seno.

□ Tra gli antistaminici di prima generazione, al bisogno, vanno preferiti l'idrossizina, la difenidramina, la triprolidina, tutti a breve emivita e tutti considerati "sicuri".

□ Gli antistaminici, ad alte dosi, riducono la secrezione di base di prolattina, ma non quella pulsatile indotta dalla suzione: per questo motivo non dovrebbero interferire con l'allattamento, una volta che questo sia stato avviato.

razione occorre comunque controllare il lattante per eventuale comparsa di sedazione, tachicardia e secchezza delle mucose.

Indirizzo per corrispondenza:

Riccardo Davanzo

e-mail: davanzor@burlo.trieste.it

Bibliografia

- Schirm E, Schwagermann MP, Tobi H, et al. Drug use during breastfeeding. A survey from the Netherlands. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58:386-90.
- Shank JJ, Olney SC, Lin FL, et al. Recurrent postpartum anaphylaxis with breast-feeding. *Obstet Gynecol* 2009;114:415-6.
- Einarson A, Portnoi G, Koren G. Update on mother risk. Seven years of questions and answers. *Canadian Fam Physician* 2002;48:1301-4.
- Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG (Eds). Goodman and Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th Edition. McGraw Hill, 2006.
- Zechin AD, Hedges JR, Eiselt-Proteau D, Haxby D. Possible interactions with terfenadine or astemizole. *West J Med* 1994;160:321-5.
- Hanrahan JP, Choo PW, Carlson W, Greiner D, Faich GA, Platt R. Terfenadine-associated ventricular arrhythmias and QTc interval prolongation. A retrospective cohort comparison with other antihistamines among mem-

- bers of a health maintenance organization. *Ann Epidemiol* 1995;5:201-9.
7. Ten Eick AP, Blumer JL, Reed MD. Safety of antihistamines in children. *Drug Saf* 2001;24:119-47.
8. Pratt WR. Allergic diseases in pregnancy and breast feeding. *Ann Allergy* 1981;47:355-60.
9. Solhaug V, Roland PD. Use of antihistamines during pregnancy and breast feeding. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004;124:1390-1.
10. Schatz M. H1 antihistamines in pregnancy and lactation. *Clin Allergy Immunol* 2002;17:421-36.
11. Ito S, Blajchman A, Stephenson M, Eliopoulos C, Koren G. Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1393-9.
12. American Academy of Paediatrics. Committee on Drugs. The transfer of Drugs and Other Chemicals into Human Milk. *Pediatrics* 2001;108:776-89.
13. WHO-UNICEF. Department of Child and Adolescent Health and Development. Breast-feeding and Maternal Medication. Recommendations for Drugs in the Eleventh WHO Model List of Essential Drugs. UNICEF/WHO. Geneva, 2002.
14. AIFA. Guida all'uso dei farmaci. Edizione N° 5, 2008.
15. British National Formulary (BNF) 55, March 2008.
16. Ministero della Salute. Direzione Generale della valutazione dei Medicinali e della Farmacovigilanza. Guida all'uso dei farmaci per i bambini. Roma, 2003.
17. Royal College of Paediatricians and Child Health. Medicine for Children. RCPCH Publications Ltd.
18. Hale W. Medication and Mother Milk. 13th Edition. Hale Publishing, Amarillo (TX), 2008.
19. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation, 8th Ed. Lippincott, Williams and Wilkins, 2008.
20. <http://toxnet.nlm.nih.gov/index.html>
21. Messinis IE, Souvatzoglou A, Fais N. Histamine H1 receptor participation in the control of prolactin secretion in postpartum. *J Endocrinol Invest* 1985;8:143-6.
22. Wortsman J, Soler NG, Hirschowitz J. Cyproheptadine in the management of the galactorrhoea-amenorrhoea syndrome. *Ann Intern Med* 1979;90:923-5.
23. Kok TH, Taitz LS, Bennett MJ, et al. Drowsiness due to clemastine transmitted in breast milk. *Lancet* 1982;1:914-5.
24. Khan A, Blim D. Phenothiazines and SIDS. *Pediatrics* 1982;70:75-8.
25. McKelvey GM, Post EJ, Jeffery HE, Wood AK. Sedation with promethazine profoundly affects spontaneous airway protection in sleeping neonatal piglets. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999;26:920-6.
26. Findlay JW, Butz RF, Sailstad JM, Warren JT, Welch RM. Pseudoephedrine and triprolidine in plasma and breast milk of nursing mothers. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18:901-6.
27. Mitchell JL. Use of cough and cold preparations during breastfeeding. *J Hum Lact* 1999;15:347-9.
28. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, et al. British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy* 2007;37:631-50.
29. Hilbert J, Radwanski E, Afrime MB, et al. Excretion of loratadine in human breast milk. *J Clin Pharmacol* 1988;28:234-9.
30. Boccazzi A, Pagni L, Cesuti R. Oxatomide in the treatment of atopic dermatitis. *Minerva Pediatr* 2001;53:265-9.
31. Dani C, Martelli E, Bertini G, et al. Pharmacokinetics of oxatomide in preterm infants. *Drugs Exp Clin Res* 2002;28:207-10.
32. Lucas BD jr, Purdy CY, Scarim SK, et al. Terfenadine pharmacokinetics in breast milk in lactating women. *Clin Pharmacol Ther* 1995;57:398-402.
33. Ghaeli P, Kaufman MB. Oral antihistamines/decongestants and breastfeeding. *J Hum Lact* 1993;9:261-2.
34. Leimgruber A. Treatment of asthma and rhinitis during pregnancy and breast feeding. *Rev Med Suisse* 2007;3:1044-6,1048-9.
35. Spencer JP, Gonzales LJ, Barnhart DJ. Medication in the breastfeeding mother. *Am Fam Physician* 2001;64:119-26.

