

Update

---

# LA COMBINAZIONE PARACETAMOLO/IBUPROFENE NELLA GESTIONE DEL DOLORE ACUTO DA LIEVE A MODERATO IN PEDIATRIA<sup>1</sup>

Elena Ferrari, Antonio D'Avino, Antonio Di Mauro, Paola Giovanna Marchisio, Niccolò Parri,  
Annamaria Staiano, Maurizio Tagliatela, Emanuele Castagno & Virginia Messia

## UPDATE

## LA COMBINAZIONE PARACETAMOLO/IBUPROFENE NEL DOLORE ACUTO DA LIEVE A MODERATO IN PEDIATRIA

Elena Ferrari<sup>1</sup>, Antonio D'Avino<sup>2</sup>, Antonio Di Mauro<sup>3</sup>, Paola Giovanna Marchisio<sup>4</sup>, Niccolò Parri<sup>5</sup>, Annamaria Staiano<sup>6</sup>, Maurizio Tagliatela<sup>7</sup>, Emanuele Castagno<sup>8</sup> & Virginia Messia<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Pediatra di Famiglia, Federazione Italiana Medici Pediatri FIMP, Reggio Emilia

<sup>2</sup>Pediatria di Famiglia, Presidente Federazione Italiana Medici Pediatri FIMP, Napoli

<sup>3</sup>Pediatria di Famiglia, Federazione Italiana Medici Pediatri FIMP, Bari-BAT

<sup>4</sup>Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Pediatria Pneumoinfettivologia, Milano

<sup>5</sup>Pronto Soccorso Pediatrico e Trauma Center, Azienda Ospedaliero Universitaria Meyer IRCCS, Firenze

<sup>6</sup>Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Settore di Pediatria, Università di Napoli Federico II, Napoli

<sup>7</sup>Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Università di Napoli Federico II, Napoli

<sup>8</sup>SC Pediatria d'Urgenza, Ospedale Infantile Regina Margherita AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

<sup>9</sup>UOC Reumatologia, ERN RITA center, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

### ABSTRACT

Il dolore acuto è un sintomo molto frequente in età pediatrica e può essere associato a varie patologie internistiche o mediche. Spesso sotto-trattato per diversi motivi, ha un impatto negativo sulla qualità di vita dei bambini e dei genitori. La sua corretta gestione è fondamentale anche per evitare ripercussioni sulle attività quotidiane dei pazienti e sul loro sviluppo futuro. La combinazione terapeutica a dose fissa paracetamolo/ibuprofene, grazie al meccanismo d'azione sinergico dei due farmaci, è risultata negli studi clinici e nella pratica clinica quotidiana una valida opzione per la gestione del dolore acuto in pediatria, sia in termini di efficacia che di tollerabilità.

Acute pain is a very common symptom in childhood; it can be associated with different internal or medical conditions. Often under-treated for many reasons, acute pain negatively affects the quality of life of children and their parents. Its correct management is also crucial to avoid consequences on patients' daily activities and their long-term development. The fixed-dose combination of paracetamol/ibuprofen, given the synergistic mechanism of action of the two drugs, has been proven to be a valid option for acute paediatric pain in clinical studies and in clinical practice, both in terms of efficacy and tolerability.

## IL DOLORE ACUTO IN PEDIATRIA

Il dolore acuto rappresenta una delle **problematiche più frequenti** che il pediatra si trova a dover affrontare nella sua pratica clinica<sup>1,2</sup>. Può essere di varia natura (cefalea, otalgia, trauma, dolore post-operatorio, ecc.), ma indipendentemente dalla sua origine, esso compromette l'integrità fisica e psicologica del bambino ed è motivo di stress per i genitori<sup>3</sup>.

A tutte le età l'esperienza dolorosa è multidimensionale e coinvolge numerose componenti (sensoriali, fisiologiche, cognitive, ecc.) che concorrono tutte, in modo differente, a determinare le modalità con cui il sintomo è soggettivamente percepito<sup>1</sup>.

In aggiunta a questo complesso quadro, nel paziente pediatrico va considerato anche l'aspetto comunicativo, ossia la modalità di verbalizzazione o di espressione con comportamenti non verbali dell'esperienza dolorosa<sup>1</sup>.

Data la dipendenza dei bambini dagli adulti per quanto riguarda **la valutazione e il trattamento del dolore**, la popolazione pediatrica risulta particolarmente vulnerabile e bisognosa di attenzione in questo contesto<sup>2</sup>.

Nonostante negli ultimi decenni la ricerca e la letteratura scientifica abbiano progressivamente aumentato la conoscenza riguardo alle strategie di gestione del dolore in pediatria, diverse recenti ricerche continuano a documentare **l'inadeguatezza nella misurazione e nel trattamento del sintomo**<sup>4</sup>. Uno studio, effettuato in dipartimenti di emergenza italiani, ha rilevato infatti che il paracetamolo e l'ibuprofene sono stati utilizzati in modo inappropriato nell'83% e nel 63% dei casi pediatrici rispettivamente<sup>4</sup>.

Con una prevalenza che varia dal 50 all'80%, il dolore è uno dei principali sintomi riportati nei ricoveri al Pronto Soccorso (PS) in tutto il mondo; nonostante ciò, nei pazienti pediatrici è poco riconosciuto e poco trattato<sup>2,4,5</sup>. In particolare, un recente studio italiano condotto in 29 strutture di PS ha dimostrato come la metà dei bambini che accedevano con dolore non ricevesse alcun farmaco analgesico<sup>5</sup>.

La gestione inadeguata del dolore in pediatria è dovuta a molteplici ragioni: la mancata comprensione della neurofisiologia del sintomo nei bambini, la difficoltà di comunicazione con il paziente, lo scarso utilizzo di efficaci strumenti valutativi obiettivi, la scarsa esperienza con farmaci e dosi analgesiche in questa popolazione di pazienti, gli aspetti socioculturali e la formazione inadeguata del personale sanitario<sup>5,6</sup>.

D'altra parte, numerose evidenze dimostrano anche la difficoltà dei genitori nel **riconoscere la gravità del dolore** del proprio figlio e la loro frequente inerzia nel somministrare i farmaci appropriati per sottostima o pregiudizi culturali nei confronti del dolore e dei farmaci antidolorifici, per paura degli eventuali effetti collaterali o per scarsa istruzione<sup>7</sup>.

L'esposizione al dolore acuto senza un'adeguata gestione può avere **conseguenze negative a lungo termine**: può causare ansia, cambiamenti comportamentali, influire negativamente sullo sviluppo e su vari aspetti della vita del bambino interferendo con l'umore, il sonno, l'appetito, la frequenza e il rendimento scolastico, la partecipazione a sport o altre attività; inoltre può indurre sensibilizzazione a episodi dolorosi futuri fino ad un aumento della morbilità e della mortalità<sup>6</sup>.

Da notare come il dolore acuto non trattato può portare alla paura e all'evitamento di future procedure mediche<sup>2</sup>. Per questi motivi l'esperienza dolorosa deve essere sempre valutata il più accuratamente possibile, con scale adatte all'età, e trattata adeguatamente e tempestivamente<sup>3</sup>.

**L'analgesia multimodale è un'efficace strategia antalgica** che combina farmaci con meccanismi diversi di trasduzione, trasmissione, modulazione e percezione degli stimoli nocicettivi per fornire un aumento di efficacia, senza compromissione del profilo di tollerabilità<sup>6</sup>. **Paracetamolo e ibuprofene sono farmaci di prima scelta** raccomandati dalle linee guida nazionali e internazionali per il trattamento del dolore lieve-moderato nel bambino, sono ampiamente utilizzati in pediatria come trattamento antalgico e sono supportati da robuste evidenze che ne confermano l'efficacia e la sicurezza<sup>1,6,8,9</sup>.

L'uso di un'associazione a dose fissa di paracetamolo e ibuprofene può rappresentare un vantaggio in termini di controllo del dolore acuto lieve-moderato, consentendo una **maggior efficacia rispetto ai due farmaci in monoterapia** e riducendo al minimo il rischio di dosaggio errato<sup>3</sup>.

Questa pubblicazione si propone di esaminare, attraverso l'analisi della letteratura e di esperienze di pratica clinica, l'efficacia e la sicurezza della combinazione a dose fissa paracetamolo/ibuprofene 32 mg/ml + 9,6 mg/ml sospensione orale, per valutare il suo uso nei bambini quando il dolore non risponde adeguatamente al trattamento con uno solo dei due farmaci. Tale combinazione è stata ampiamente utilizzata negli adulti in molti Paesi (inclusa l'Italia) sin dal 2015 e la sua efficacia e sicurezza sono supportate dalla letteratura<sup>6</sup>. Una combinazione a dose fissa che offre indiscutibili **vantaggi di aderenza al trattamento e praticità** agevolando il paziente pediatrico nell'assunzione della terapia<sup>10</sup>.

## SINERGIA FARMACODINAMICA DI PARACETAMOLO E IBUPROFENE E POTENZIAMENTO DELL'AZIONE ANALGESICA

L'ibuprofene e il paracetamolo **differiscono sia per la loro modalità d'azione sia per i relativi effetti terapeutici** e la loro somministrazione combinata può offrire una superiore efficacia antalgica rispetto a quella di uno dei due farmaci in monoterapia<sup>10-12</sup>.

I meccanismi d'azione delle due molecole sono differenti: l'**ibuprofene**, che appartiene alla classe farmacologica dei FANS (Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei), esercita il suo effetto prevalentemente **in periferia**, mentre il **paracetamolo** è un principio attivo ad **azione centrale** e non appartiene alla categoria dei FANS<sup>5</sup>.

Quest'ultima molecola, infatti, possiede proprietà analgesiche, antipiretiche, ma minimamente antinfiammatorie<sup>9</sup>.

L'utilizzo della loro combinazione consente di sfruttare la **sinergia farmacodinamica data dalla complementarità dei meccanismi d'azione delle due molecole** e rappresenta un esempio di analgesia multimodale<sup>6</sup>.

Sia l'ibuprofene che il paracetamolo vengono **assorbiti rapidamente** dopo somministrazione orale<sup>10</sup>. L'ibuprofene è ampiamente legato alle proteine plasmatiche (99%) e metabolizzato nel fegato a due metaboliti inattivi che vengono rapidamente escreti dai reni, mentre il paracetamolo ha un basso legame con le proteine plasmatiche (20%), ed è ugualmente ampiamente metabolizzato nel fegato in due gruppi di metaboliti principali<sup>10</sup>. La somministrazione concomitante di ibuprofene e paracetamolo, grazie al diverso profilo metabolico, non causa interazioni dirette; infatti, studi di farmacocinetica hanno dimostrato l'**assenza di modifiche delle rispettive concentrazioni plasmatiche** quando vengono assunti insieme<sup>10</sup>. Inoltre, molti FANS sono in grado di aumentare la motilità gastrica ed è noto che un accelerato svuotamento gastrico promuove un più rapido assorbimento intestinale del paracetamolo, che è prevalentemente assorbito a livello duodeno-digiunale, con anticipo dell'effetto farmacologico<sup>6</sup>. Ciò risulta vantaggioso in alcune condizioni di dolore acuto. L'effetto di potenziamento fornito dalla combinazione fissa dipende anche dalla dose e dal rapporto di dose<sup>6</sup>.

L'innovativa combinazione pediatrica a dose fissa in sospensione contenente paracetamolo 32 mg/ml e ibuprofene 9,6 mg/ml (rapporto tra dosi pari a 3,33:1) ha dimostrato di possedere un **effetto analgesico più rapido e duraturo** rispetto ai singoli principi attivi in monoterapia, con un **buon profilo di tollerabilità**<sup>6</sup>.

## MECCANISMO D'AZIONE DEL PARACETAMOLO<sup>13, 14</sup>

Il paracetamolo, sintetizzato per la prima volta nel 1878 in Germania e introdotto nella pratica clinica nel 1893, è il farmaco **analgesico e antipiretico più utilizzato al mondo**. Principio attivo ad azione prevalentemente centrale, è un rimedio di riferimento per la gestione di febbre e dolore in età pediatrica ed è anche l'**unico indicato fin dalla nascita**. Nonostante sia una molecola in uso da molto tempo e con un profilo farmacodinamico ben caratterizzato, la recente ricerca scientifica ha evidenziato diverse nuove modalità d'azione del farmaco.

I meccanismi responsabili dell'azione analgesica del paracetamolo, in particolare, sono molteplici e non ancora completamente chiariti.

- **Inibisce la biosintesi delle prostaglandine** che hanno un ruolo nella trasmissione del segnale nocicettivo a livello delle vie del dolore spinali e sovraspinali mediante il blocco delle ciclossigenasi (prevalentemente COX-2, ma pare implicata anche la terza isoforma di ciclossigenasi, COX-3<sup>14</sup>) espresse a livello del sistema nervoso centrale, distretto tipicamente privo di alti livelli di perossidi. Il farmaco non agisce a livello delle ciclossigenasi dei tessuti periferici infiammati in quanto l'elevata concentrazione di perossidi prodotti in tali distretti dalle cellule immunitarie attivate inibisce la sua attività.

- **Stimola l'attività delle vie discendenti serotoninergiche** che presiedono alla modulazione negativa del dolore, aumentando il rilascio di serotonina a livello spinale con un meccanismo molecolare non ancora chiarito.
- Sembra esercitare la sua azione analgesica **interagendo con il sistema oppioide endogeno** a livello spinale e sovraspinale.
- **Aumenta la disponibilità di cannabinoidi endogeni** in grado di interagire con i recettori CB1. Infatti, un suo metabolita, l'AM404, è in grado di inibire il re-uptake degli endocannabinoidi così come l'idrolasi responsabile della loro degradazione.
- **Attiva potentemente i recettori vanilloidi TRPV1** (Transient Receptor Potential V1) grazie al suo metabolita AM404; tale attivazione recettoriale, a livello della sostanza grigia periacqueduttale, determina una stimolazione delle vie inibitorie bulbospinali discendenti producendo analgesia.
- **Stimola i recettori TRPA1** (Transient Receptor Potential A1) mediante il suo metabolita, l'N-acetil-p-benzochinone imina (NAPQI), con un meccanismo non ancora chiarito che induce inibizione delle afferenze nocicettive.
- **Inibisce l'iperalgia spinale** indotta dall'ossido nitrico interferendo con la sintesi di tale composto. Il metabolita del paracetamolo NAPQI attiva i canali del potassio neuronali della famiglia Kv7, riducendo l'attività di scarica nei neuroni sensoriali periferici.

## MECCANISMO D'AZIONE DI IBUPROFENE<sup>15, 16</sup>

L'ibuprofene, derivato dell'acido propionico con attività antinfiammatoria periferica, appartiene alla classe farmacologica dei FANS. Sintetizzato nel 1969, nel corso degli anni è diventato il **FANS più utilizzato sia nella popolazione adulta che in quella pediatrica**.

Ibuprofene, come gli altri FANS, deriva la sua efficacia dalla **capacità di inibire** gli enzimi ciclossigenasi-1 e ciclossigenasi-2 (COX-1 e COX-2), che catalizzano **la conversione dell'acido arachidonico in prostaglandine**. Le prostaglandine sono coinvolte nella generazione di dolore, febbre e infiammazione nei tessuti. Le COX-1 e COX-2 catalizzano la prima fase della sintesi dei prostanoidi/prostaglandine (PG) E2, PGD2, PGF2 $\alpha$ , PGI2 (nota anche come prostaciclina) e del trombossano A2 a partire dall'acido arachidonico.

Molti degli effetti farmacodinamici dell'ibuprofene possono essere direttamente collegati all'**inibizione della sintesi dei prostanoidi**.

La PGE2 e la PGI2 sono prostanoidi proinfiammatori che favoriscono la formazione di edemi, aumentano la permeabilità vascolare e promuovono l'infiltrazione di leucociti. Inoltre, riducono la soglia della sensibilità alla stimolazione dei neuroni sensoriali nocicettivi.

Ibuprofene è una miscela stereoisomerica. Metà della sua composizione è costituita dall'enantiomero S(+), l'inibitore delle prostaglandine farmacologicamente più attivo,

mentre l'altra metà è costituita dall'enantiomero R(-). Quando viene assunto per via orale, circa il 40-50% dell'enantiomero R(-) viene trasformato metabolicamente nella forma attiva S(+) nell'intestino e nel fegato.

In aggiunta, recentemente sono stati individuati altri meccanismi alla base dell'attività di ibuprofene: diversi studi *in vitro* e *in vivo* hanno suggerito che il farmaco possa inibire l'aggregazione e la degranolazione dei neutrofili e la produzione di citochine proinfiammatorie da parte delle cellule immunitarie.

## BREVE REVISIONE DELLA LETTERATURA SULL'ASSOCIAZIONE PARACETAMOLO/IBUPROFENE IN PEDIATRIA

### OTORINOLARINGOIATRIA

#### Playne R, et al. (2018)<sup>11</sup> - Confronto di due combinazioni fisse a diverso dosaggio di paracetamolo/ibuprofene

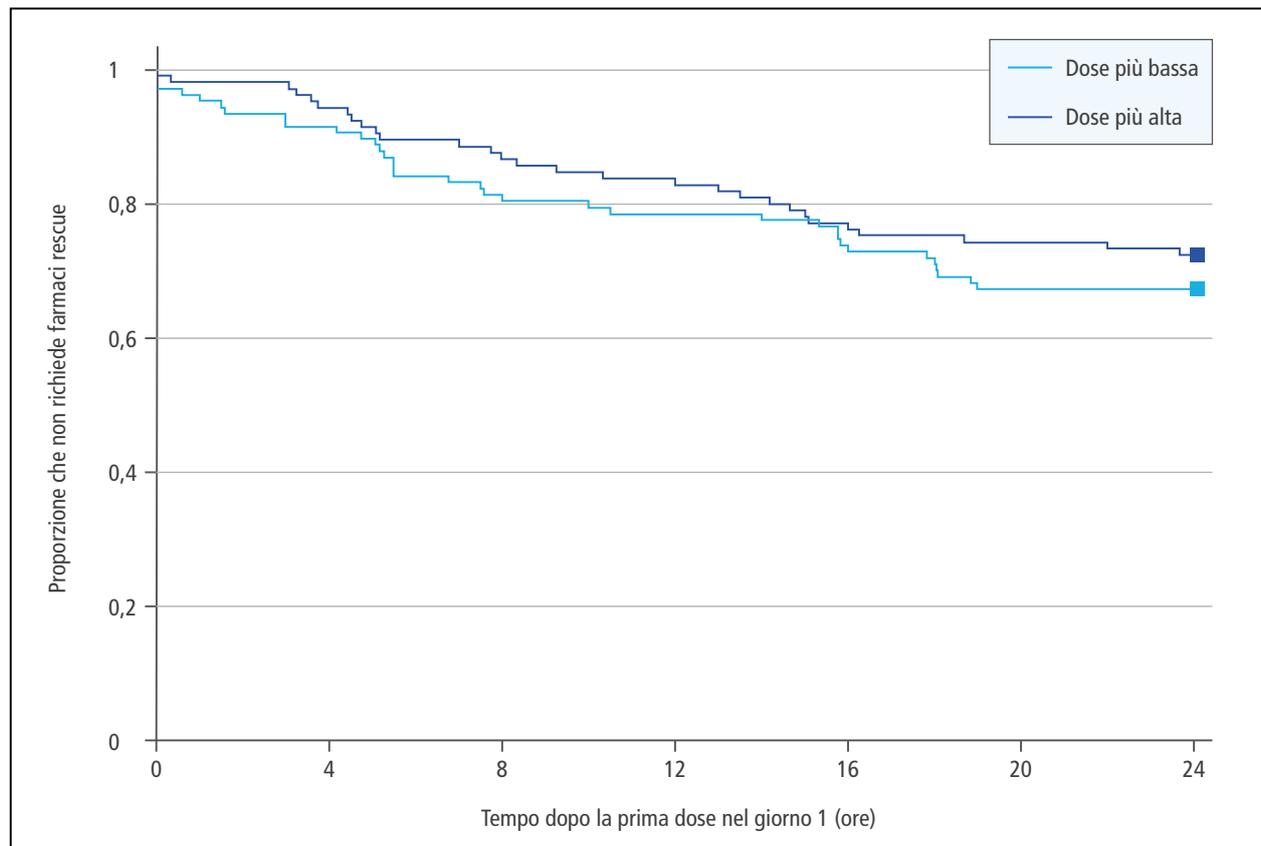
Studio prospettico, multicentrico, randomizzato, in singolo cieco, a gruppi paralleli, condotto su 251 bambini di età compresa tra 2 e 12 anni sottoposti a tonsillectomia con o senza adenoidectomia e randomizzati a due gruppi di trattamento con due combinazioni analgesiche a dose fissa di diverso dosaggio (paracetamolo 15 mg/kg + ibuprofene 4,5 mg/kg vs paracetamolo 12 mg/kg + ibuprofene 3,6 mg/kg). Lo studio ha confrontato **i profili farmacocinetici, l'efficacia e la sicurezza delle due combinazioni**. Prima dell'intervento è stata somministrata per via orale una dose di carico doppia, seguita da un periodo di trattamento fino a 11 giorni.

Le differenze nella concentrazione plasmatica massima ( $C_{max}$ ) e nell'esposizione totale ( $AUC_{0 \rightarrow t}$ ) tra i gruppi di trattamento sono state coerenti con una differenza di dose del 25%; il tempo per il raggiungimento del picco di concentrazione massima ( $T_{max}$ ) è risultato analogo nei due gruppi di trattamento. Inoltre, i parametri farmacocinetici sono risultati coerenti con le precedenti evidenze relative ai due farmaci somministrati in monoterapia.

Il primo giorno successivo all'intervento chirurgico **non è emersa alcuna differenza nei punteggi relativi al dolore e all'uso di farmaci di salvataggio** tra i gruppi di trattamento (circa il 30% in entrambi) (**Figura 1**).

L'analisi dei sottogruppi nei bambini di età compresa tra i 2 e i 6 anni e tra i 7 e i 12 anni non ha rilevato differenze specifiche per età. La combinazione a dose fissa, ripetuta fino a 11 giorni, è risultata ben tollerata in entrambi i gruppi, con vomito e nausea a rappresentare gli eventi avversi più comuni.

**Figura 1.** Curve Kaplan-Meier del tempo di primo utilizzo dei farmaci rescue (al bisogno) il primo giorno post-operatorio



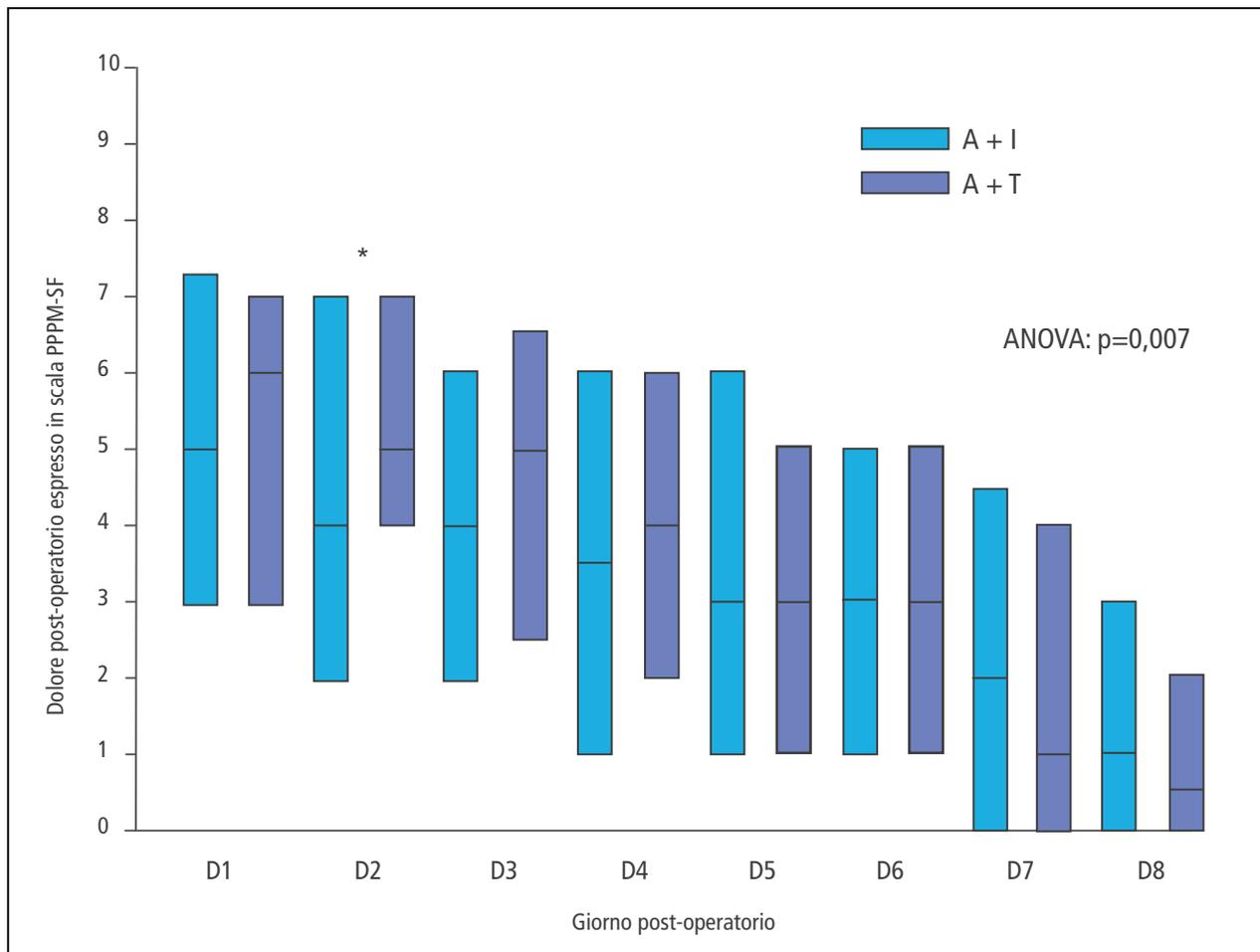
Adattato da Playne R, et al. Paediatr Anaesth. 2018<sup>10</sup>.

### Walrave Y, et al. (2017)<sup>17</sup> - Valutazione su due diverse combinazioni di analgesici

Studio osservazionale, monocentrico, della durata di 1 anno, il cui scopo è stato quello di **misurare l'efficacia e la sicurezza di due schemi terapeutici per la gestione del dolore** in 200 bambini sottoposti a tonsillectomia: paracetamolo (acetaminofene) + ibuprofene (A+I) e paracetamolo + tramadolo (A+T).

Dopo la dimissione dall'ospedale, i genitori dovevano somministrare sistematicamente A+I o A+T, 4 volte al giorno per 5 giorni e poi solo paracetamolo per i successivi 5 giorni. La diminuzione media del punteggio PPPM-SF nel tempo è stata più elevata nel gruppo A+I rispetto al gruppo A+T ( $p=0,007$ ) (**Figura 2**). Il gruppo A+T ha mostrato tassi significativamente più elevati riguardo sia alla necessità di un nuovo ricovero a causa di dolore o emorragia (A+I: 0; A+T: 7;  $p=0,002$ ) sia di un intervento chirurgico a seguito di emorragia (A+I: 0; A+T: 3;  $p=0,049$ ). In entrambi i gruppi non sono stati segnalati eventi avversi a domicilio. Gli autori concludono che il **controllo del dolore dopo la tonsillectomia**, fino a 8 giorni dopo l'intervento, **potrebbe essere ottenuto meglio dalla combinazione di paracetamolo e ibuprofene, rispetto a quella di paracetamolo e tramadolo.**

**Figura 2.** Dolore post-operatorio espresso come valori di Postoperative Pain Measurement Short Form (PPPM-SF) da D1 a D8 post-operatorio, A+I rispetto ad A+T.



Adattato da Walrave Y, et al. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2017<sup>15</sup>.

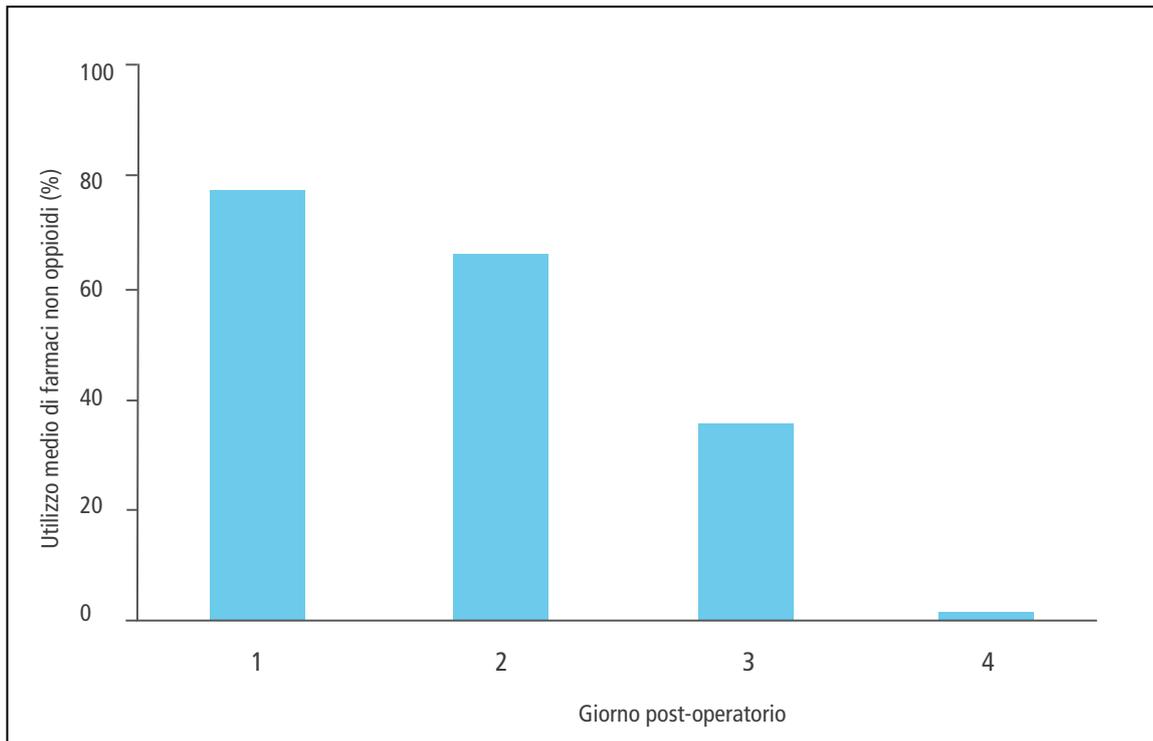
## UROLOGIA

### Schroder A, et al. (2018)<sup>7</sup> - Valutazione della combinazione paracetamolo/ibuprofene in ambito post-operatorio

Studio randomizzato condotto su 111 bambini, tra i 6 mesi e i 12 anni (età media 44,1 mese), sottoposti a **differenti interventi chirurgici urologici**: orchidopessi (31), correzione dell'ipospadia (26) e dell'ernia/idrocele (15), procedura di Fowler-Stephens (13), meatoplastica (7), falloplastica (4), scrotoplastica (1), circoncisione (7) e laparoscopia diagnostica (5). Dopo la dimissione a domicilio, ai genitori è stato chiesto di **somministrare sia paracetamolo che ibuprofene ogni 6 ore a una dose adattata al peso** fino al termine del secondo giorno post-operatorio e di somministrare i farmaci al bisogno il giorno successivo. L'utilizzo medio dell'analgesia non oppioide è stato del 79% il primo giorno dopo l'operazione, il 67% il secondo giorno, il 36% il terzo giorno e il 2% il quarto giorno (**Figura 3**).

Il 79% dei pazienti non ha lamentato dolore significativo (Parents' Postoperative Pain Measurement, PPPM score <6 or Face, Legs, Activity, Cry, Consolability, FLACC score <4) al giorno 1, il 91,0% al giorno 2 e il 96,4% al giorno 3. Solo il 12,6% dei pazienti ha ricevuto morfina. La maggior parte dei genitori ha seguito le raccomandazioni e un **dolore significativo è stato riscontrato raramente**.

**Figura 3.** Utilizzo medio di farmaci non oppioidi nei giorni 1-4 dopo l'operazione



*Adattato da Schroder A, et al. J Pediatr Urol 2018<sup>6</sup>.*

## ODONTOIATRIA

### Gazal G, et al. (2007)<sup>18</sup> - Confronto fra diverse strategie antalgiche nel post-operatorio

Studio di confronto randomizzato condotto al fine di **valutare l'efficacia di diversi analgesici orali** nell'alleviare il dolore e il malessere in 201 bambini **dopo estrazione dentale** effettuata in anestesia generale.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere ibuprofene da solo (5 mg/kg; n=47), paracetamolo/ibuprofene in combinazione (15/5 mg/kg; n=51), paracetamolo ad alte dosi (20 mg/kg; n=48) e paracetamolo a dose abituale (15 mg/kg; n=55) (gruppo di controllo).

La valutazione del malessere nei bambini è stata effettuata immediatamente prima dell'intervento, al recupero dall'anestesia e dopo 15 minuti utilizzando una scala delle espressioni

facciali a 5 punti. Inoltre, ogni bambino è stato osservato immediatamente dopo l'intervento e dopo 15 minuti per segni di dolore utilizzando la scala del dolore dell'ospedale pediatrico dell'Ontario orientale. Si sono registrate **diminuzioni significative dei punteggi dolore e stress** sia per l'ibuprofene da solo che per la combinazione paracetamolo/ibuprofene rispetto al gruppo di controllo (dose abituale) a 15 minuti dopo l'intervento.

A questa valutazione, infatti, i bambini trattati con paracetamolo/ibuprofene hanno evidenziato, rispetto a quelli del gruppo di controllo, significative riduzioni sia nei punteggi medi del dolore (6,49 vs 8,13;  $p=0,017$ ) sia dello stress (1,37 vs 2,07;  $p=0,037$ ).

Questo studio supporta l'uso della somministrazione orale della combinazione a dose fissa paracetamolo/ibuprofene per l'analgesia post-operatoria nell'estrazione dentale con anestesia generale in pediatria.

## CONSENSUS DI ESPERTI

**Parri N, et al. (2023)<sup>3</sup> - Combinazione di paracetamolo e ibuprofene per la gestione del dolore acuto da lieve a moderato in età pediatrica**

Tra maggio e agosto 2022 è stata condotta un'indagine utilizzando la **tecnica del gruppo nominale**. È stato identificato un board di esperti (formato da 9 pediatri e un farmacologo) membri di società scientifiche, autori di recenti pubblicazioni sul dolore e con esperienza nella gestione del sintomo.

Sono stati loro inviati due questionari aperti (non anonimi) per raccogliere le **opinioni sull'uso della combinazione orale paracetamolo e ibuprofene nel rapporto di dose 3,3:1 in età pediatrica**.

Le risposte sono state esaminate in un incontro finale in cui sono stati analizzati i risultati dell'indagine ed è stato raggiunto il consenso sulle conclusioni.

Il board ha raggiunto il consenso sulla considerazione che la combinazione a dose fissa di paracetamolo e ibuprofene possa essere utilizzata come trattamento di **prima scelta per il dolore moderato** (punteggio 4-6) nei bambini e che tale combinazione risulta avere **maggiore potenza analgesica rispetto alla monoterapia**; tale strategia non compromette la **sicurezza** della terapia.

L'effetto analgesico superiore della combinazione di paracetamolo e ibuprofene potrebbe essere attribuito a un **potenziamento dell'efficacia dei singoli farmaci**. In particolare, gli esperti hanno manifestato forte consenso sull'utilità di tale combinazione se l'uno o l'altro farmaco in monoterapia non risulti efficace, soprattutto in caso di cefalea, odontalgia, otalgia e dolore muscoloscheletrico.

L'utilizzo della combinazione è considerato idoneo anche per la **gestione del dolore post-operatorio**. In conclusione, l'uso della combinazione a dose fissa può rappresentare un **vantaggio in termini di efficacia e sicurezza**, consentendo un migliore controllo della dose dei due farmaci e minimizzando il rischio di errori di dosaggio.

## ESPERIENZE DI PRATICA CLINICA

### La combinazione di paracetamolo e ibuprofene nella gestione del dolore articolare in pediatria

**Elena Ferrari**

*Pediatra di Famiglia, Federazione Italiana Medici Pediatri FIMP, Reggio Emilia*

La mamma di G., 3 anni compiuti da poco, si rivolge al medico perché il giorno precedente aveva notato che il figlio presentava una vistosa zoppia destra, con difficoltà ad appoggiare il piede a terra. G. si presenta in buone condizioni generali, apiretico, ma va in braccio alla mamma perché si rifiuta di camminare, lamentando dolore.

La visita viene effettuata sul lettino, eseguendo le manovre per verificare la funzionalità delle articolazioni dell'arto inferiore, ed è seguita da un esame obiettivo generale.

Viene diagnosticata una **coxite destra** per cui si prescrivono 5,5 ml di una combinazione orale a dose fissa (paracetamolo 32 mg/ml + ibuprofene 9,6 mg/ml) da assumere 3 volte al giorno (pesa 14,5 kg) per almeno 5 giorni e riposo.

**Già dopo le prime due somministrazioni il dolore sembra scomparso**, poiché la mamma afferma che G. non si lamenta e a metà del secondo giorno ricomincia ad appoggiare il piede pur zoppicando ancora un po'. Al quarto giorno G. ha ripreso a usare bene la gamba e si muove normalmente.

#### Discussione

La combinazione orale a dose fissa paracetamolo-ibuprofene ha funzionato ottimamente e ha consentito di **prolungare la terapia senza alcun effetto indesiderato a livello gastrico**. Non è stata scelta la monoterapia in quanto G. in quel periodo risultava parzialmente inappetente e perché in passato aveva manifestato sudorazioni importanti dopo utilizzo di ibuprofene per iperpiressia, con calo della pressione.

## Uso della combinazione di paracetamolo e ibuprofene nel paziente pediatrico con cefalea non responsiva a paracetamolo

**Emanuele Castagno**

*SC Pediatria d'Urgenza, Ospedale Infantile Regina Margherita  
AOU Città della Salute e della Scienza di Torino*

Bambina di 8 anni con cefalea saltuaria, soprattutto in concomitanza di episodi febbrili. Entrambi i genitori soffrono di cefalea tensiva, generalmente ben controllata da paracetamolo orale. Si presenta in PS per **cefalea frontale gravativa in apiressia**, con fotofobia, in assenza di nausea o vomito; il dolore non è responsivo a paracetamolo somministrato a domicilio a dose antipiretica circa 5 ore prima. All'esame obiettivo presenta un colorito roseo-pallido, assenza di segni neuropatologici, *facies* sofferente, congrua con l'autovalutazione del dolore (NRS 9/10).

La bambina viene tenuta in osservazione in PS per alcune ore e, in prima battuta, le viene somministrato **paracetamolo per os a dose antalgica**, con parziale risposta e riduzione della NRS a 6/10.

Dopo circa 6 ore il **dolore, mai completamente regredito**, aumenta nuovamente (NRS 8/10), in linea con la *facies* della bambina. Si decide allora di somministrare la **combinazione fissa** paracetamolo 32 mg/ml + ibuprofene 9,6 mg/ml per os, con **netta riduzione del dolore** dopo circa mezz'ora (NRS 2/10) e buona risposta antalgica per circa 8 ore.

La bambina viene dimessa il giorno seguente, con obiettività neurologica sempre negativa, parametri vitali nella norma, in terapia orale ad orario con paracetamolo 32 mg/ml + ibuprofene 9,6 mg/ml per 48 ore e controllo programmato presso il pediatra di famiglia per valutare la prosecuzione del trattamento.

### Discussione

In questo caso la combinazione a dose fissa paracetamolo/ibuprofene, grazie alla sinergia d'azione, si è dimostrata **rapidamente efficace e ben tollerata**, mentre la sola monoterapia con paracetamolo, seppur a dose antalgica, è risultata meno efficace.

## Utilizzo della combinazione paracetamolo/ibuprofene nella gestione del dolore acuto in paziente con artrite idiopatica giovanile oligoarticolare

Virginia Messia

UOC Reumatologia, ERN RITA center, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Bambina di 5 anni affetta da artrite idiopatica giovanile (AIG) oligoarticolare estesa, anticorpi antinucleo (ANA) positivi. In anamnesi patologica remota viene riferita **reazione febbrile e rash cutaneo** dopo assunzione prolungata di ibuprofene ad alte dosi (10 mg/kg ogni 8 ore). Non si assiste a **nessuna reazione dopo assunzione di paracetamolo**, ma il farmaco ha una scarsa efficacia sul controllo del dolore acuto in corso di riacutizzazione articolare di malattia con la necessità di ridurre l'intervallo tra le somministrazioni di paracetamolo fino a 3-4 ore. A seguito di una nuova riacutizzazione poliarticolare di malattia (>5 articolazioni coinvolte) viene sottoposta in sedazione profonda a infiltrazioni intra-articolari di glucocorticoide a lento rilascio nelle sedi interessate.

Al risveglio riferisce dolorabilità articolare diffusa (VAS>4), non responsiva a paracetamolo endovena. Si opta quindi per la somministrazione di una formulazione combinata a dose fissa di paracetamolo e ibuprofene a basso dosaggio, che consente **la risoluzione della sintomatologia dolorosa (VAS=0) dopo 30 minuti dall'assunzione, senza alcuna reazione avversa**.

### Discussione

La combinazione a dose fissa paracetamolo/ibuprofene si è dimostrata rapidamente efficace e ben tollerata nel caso di riacutizzazione articolare in un paziente con artrite idiopatica giovanile.

## CONCLUSIONE

Evidenze dimostrano che a tutt'oggi la gestione del dolore acuto in ambito pediatrico è subottimale<sup>1,6</sup>. La possibilità di avere a disposizione un'opzione terapeutica come la nuova formulazione pediatrica a sospensione orale di paracetamolo e ibuprofene in associazione fissa 32 mg/ml + 9,6 mg/ml per la gestione del dolore da lieve a moderato risulta di particolare interesse. I principali vantaggi sono la **complementarietà dei meccanismi d'azione delle molecole e il dosaggio ridotto dell'ibuprofene**.

Il rapporto 3,33:1 tra paracetamolo e ibuprofene fornisce un'analgesia superiore rispetto a entrambe le monoterapie, garantendo l'efficacia clinica e riducendo il rischio di eventi avversi<sup>6</sup>. La sospensione contenente paracetamolo e ibuprofene è indicata per il **trattamento a breve termine del dolore acuto da lieve a moderato** che non viene attenuato dal paracetamolo o dall'ibuprofene (da soli) nei bambini di età compresa tra 2 e 12 anni<sup>19</sup>.

## HIGHLIGHTS

### Azione multimodale sul dolore

L'analgesia multimodale è un'efficace strategia antalgica che combina farmaci attivi su ambiti diversi delle vie neuronali del dolore per fornire un aumento di efficacia, senza compromissione del profilo di tollerabilità<sup>5</sup>. **Paracetamolo e ibuprofene sono farmaci di prima scelta** raccomandati dalle linee guida nazionali e internazionali **per il trattamento del dolore lieve-moderato nel bambino**<sup>1,6,8,9</sup>.

### Analgesia superiore e più duratura rispetto alla monoterapia

La combinazione pediatrica a dose fissa, in sospensione orale, contenente paracetamolo 32 mg/ml e ibuprofene 9,6 mg/ml (rapporto tra dosi pari a 3,33:1) ha dimostrato un **effetto analgesico più rapido e più duratura rispetto ai singoli principi attivi in monoterapia, con un buon profilo di tollerabilità**<sup>6</sup>.

### Assenza di interazioni farmacocinetiche

Gli studi di farmacocinetica confermano che la co-somministrazione di paracetamolo e ibuprofene non altera la farmacocinetica dei singoli componenti<sup>9</sup>. L'assenza di interazioni farmacologiche, associata alle proprietà farmacodinamiche delle due molecole e al rapporto tra le dosi dei principi attivi (con un FANS a basso dosaggio) rendono la sospensione orale 32 mg/ml paracetamolo e 9,6 mg/ml ibuprofene un'opzione e un'**alternativa terapeutica clinicamente valida nella gestione del dolore acuto in pediatria**<sup>6</sup>.

### Compliance al trattamento analgesico

L'utilizzo di una combinazione pediatrica in sospensione orale, a dose fissa, aumenta la compliance nei bambini grazie alla sua **maneggevolezza**, alla **sicurezza d'uso**, alla **buona palatabilità** e alla **facilità di deglutizione**<sup>6</sup>.

### Riduzione errori di dosaggio

La combinazione a dose fissa di paracetamolo e ibuprofene in sospensione orale è stata ritenuta utile in pediatria, poiché consente un **dosaggio adeguato in base al peso corporeo**, riduce errori di dosaggio da parte dei genitori o degli operatori sanitari rispetto alla somministrazione combinata dei singoli farmaci<sup>3</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.** Barberi S, Bona G, Capecchi E, et al. La gestione di febbre e dolore in età pediatrica. *Pediatria preventiva & sociale. Supplemento al numero 3, ANNO XII, 2017.* **2.** IASP. Pain in Children: Management. <https://www.iasp-pain.org/resources/fact-sheets/pain-in-children-management/> Ultimo accesso 23/11/2023 **3.** Parri N, Silvagni D, Chiarugi A, et al. Paracetamol and ibuprofen combination for the management of acute mild-to-moderate pain in children: expert consensus using the Nominal Group Technique (NGT). *Italian Journal of Pediatrics* 2023; 49:36. **4.** Benini F, Castagno E, Barbi E, et al. Multicentre emergency department study found that paracetamol and ibuprofen were inappropriately used in 83% and 63% of paediatric cases. *Acta Paediatr.* 2018; 187: 1766-74. **5.** Benini F, Congedi S, Rossin S, et al. The PIPER WEEKEND study. Children's and adults' satisfaction regarding paediatric pain in Italian Emergency Department. *Ann Ist Super Sanità* 2018; 54 (1): 12-9. **6.** Parri N, Silvagni D, Staiano A, et al. La combinazione paracetamolo/ibuprofene nella gestione del dolore acuto da lieve a moderato in pediatria. *Open Source in Medicine, Supplemento n. 3/2022* **7.** Schroder A, Campbell FA, Farhat WA, et al. Postoperative pain and analgesia administration in children after urological outpatient procedures. *J Pediatr Urol.* 2018 Apr; 14 (2): 171.e1-171.e6. **8.** WHO Guidelines on the Pharmacological Treatment of Persisting Pain in Children with Medical Illnesses. Geneva: World Health Organization; 2012. PMID: 23720867. **9.** Ministero della Salute. Il dolore nel bambino. Strumenti pratici di valutazione e terapia. Ottobre 2014. **10.** Tanner T, Aspley S, Munn A, et al. The pharmacokinetic profile of a novel fixed-dose combination tablet of ibuprofen and paracetamol. *BMC Clin Pharmacol.* 2010 Jul 5; 10:10. **11.** Playne R, Anderson BJ, Frampton C, et al. Analgesic effectiveness, pharmacokinetics, and safety of a paracetamol/ibuprofen fixed-dose combination in children undergoing adenotonsillectomy: A randomized, single-blind, parallel group trial. *Pediatric Anesthesia* 2018;1-9. **12.** Aitken P, Stanescu I, Playn R, et al. An integrated safety analysis of combined acetaminophen and ibuprofen (Maxigesic®/combogesic®) in adults. *Journal of Pain Research* 2019; 12: 621-34. **13.** Careddu D, Chiarugi A. L'appropriatezza terapeutica del paracetamolo in pediatria: una revisione narrativa e update. *Supplemento a M.D. Medicinae Doctor, XXVIII, 8, 2021.* **14.** Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Oct 15;99(21):13926-31. doi: 10.1073/pnas.162468699. Epub 2002 Sep 19. PMID: 12242329; PMCID: PMC129799. **15.** Barbagallo M, Sacerdote P. Ibuprofen in the treatment of children's inflammatory pain: a clinical and pharmacological overview. *Minerva Pediatr.* 2019 Feb; 71 (1):82-99. **16.** Mazaleuskaya LL, Theken KN, Gong L, et al. PharmGKB summary: ibuprofen pathways. *Pharmacogenet Genomics.* 2015 Feb; 25 (2): 96-106. **17.** Walrave Y, Maschi C, Bailleux S, et al. Pain after tonsillectomy: effectiveness of current guidelines? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 1-6. **18.** Gazal G, Mackie IC. A comparison of paracetamol, ibuprofen or their combination for pain relief following extractions in children under general anaesthesia: a randomized controlled trial. *Int J Paediatric Dentistry* 2007; 17: 169-77. **19.** Tachifenekid. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.