



NUMERO 3 LUGLIO 2017

PERIODICO DI INFORMAZIONE A CURA DELL'U.O. FARMACIA OSPEDALIERA DELL'AZIENDA OSPEDALIERO - UNIVERSITARIA DI FERRARA

NEWSLETTER

Centro Regionale Dotazione Antidoti

Il **Servizio di Farmacia** dell'Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara è stato individuato come **Centro di Riferimento Regionale** (CRR) per la dotazione **antidoti** da giugno del 2011.

Attraverso questa **Newsletter**, che vuole essere uno strumento rapido e di facile lettura, ci proponiamo di fornire tutte le informazioni e le indicazioni relative alle **ultime evidenze** e **novità** in materia antidotica.

La **Newsletter** è strutturata nelle seguenti sezioni:

1. **Novità Antidoti**: rappresenta una sintesi di informazioni pratico-gestionali sull'argomento.
2. **Selezione della Letteratura**: rappresenta un estratto delle più recenti evidenze scientifiche riguardo alle intossicazioni e agli antidoti.

La collaborazione alla Newsletter è aperta a tutto il personale sanitario interessato al tema.

Novità Antidoti

Bologna, 9 giugno 2017

Corso "La Rete Regionale per la Gestione degli Antidoti 2017: Nuovo Portale, Nuove Droghe d'Abuso e Progetto Giovani in Pronto Soccorso

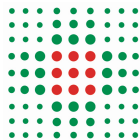
Lo scorso 9 giugno 2017 si è tenuta, presso la sede della Regione Emilia Romagna di Bologna, la seconda edizione del Corso Antidoti del CRR dell'Emilia Romagna, dal titolo "La Rete Regionale per la Gestione degli Antidoti 2017: Nuovo Portale, Nuove Droghe d'Abuso e Progetto Giovani in Pronto Soccorso".

Obiettivo del Corso è stato quello di approfondire l'impiego degli antidoti, la loro corretta gestione nella dotazione delle strutture sanitarie e di condividere i risultati della Rete Regionale degli antidoti al fine di sviluppare nuove funzionalità.

Una sessione del Corso è stata dedicata alla problematica, sempre più emergente soprattutto fra i giovani, delle nuove droghe d'abuso che, come purtroppo sta accadendo sempre di più, rappresentano una delle cause prevalenti dell'accesso dei giovani nelle Unità di Pronto Soccorso.

Nell'ambito di tale sessione, è stato presentato il "Progetto Giovani In Pronto Soccorso" che propone un percorso di presa in carico interdisciplinare relativo all'utilizzo da parte dei giovani di droghe d'abuso.

Nella prossima Newsletter verranno inseriti dei brevi abstract delle relazioni presentate al Corso.



NEWSLETTER



Selezione della Letteratura

Ruolo antidotico delle emulsioni lipidiche nella tossicità da farmaci

Ilaria Farinelli, Maurizio Giuliani, Roberto Zoppellari

L'emulsione intravenosa di lipidi (ILE) già da lungo tempo viene utilizzata come formulazione nutrizionale parenterale in pazienti adulti e pediatrici. Negli ultimi dieci anni, ILE è emersa anche come un nuovo trattamento per le intossicazioni farmacologiche accidentali e intenzionali¹. Il passaggio da sostanza nutrizionale ad antidoto è stato molto rapido e per tale motivo sono necessarie frequenti rivalutazioni dei fondamenti sperimentali del suo impiego.

Le prime evidenze scientifiche sull'utilizzo di tale antidoto risalgono al 1998, quando venne documentato un beneficio a seguito di sovradosaggio di anestetici locali su modello animale².

Le emulsioni lipidiche intravenose rappresentano, quindi, un intervento terapeutico standard in presenza di tossicità sistemica da anestetici locali (AL); recentemente, inoltre, sono emerse numerose evidenze sull'efficacia del loro impiego in altri tipi di tossicità da farmaci, tra cui antipsicotici, antidepressivi, antiaritmici e bloccanti del canale del calcio³.

La tabella seguente, ripresa dalla rivista Critical Care¹, riassume i farmaci per i quali è raccomandato l'utilizzo di emulsioni lipidiche in presenza di tossicità sistemica.

<i>Antagonisti canali del Na</i>
Anestetici locali
Antidepressivi triciclici (imipramina, amitriptilina, doxepina, dosulepina)
Flecainide
Propafenone
Cocaina
Calcio antagonisti (verapamil, diltiazem)
β-bloccanti (propranololo, carvedilolo, nebivololo)
Aloperidolo

La soluzione lipidica utilizzata è costituita da una miscela di lipidi di soia e fosfolipidi di tuorlo d'uovo purificati; in commercio esistono diverse formulazioni: alcune, costituite da acidi grassi a catena lunga (Intralipid®), altre, da acidi grassi a catena media e lunga (Liposyn®, Medialipid®).

I meccanismi con cui tali emulsioni riducono la tossicità di numerosi farmaci è stata studiata a lungo e sono state formulate diverse ipotesi. La teoria del "lipid sink" ipotizza la formazione di una fase lipidica plasmatica con sottrazione di tossine lipofile dai target tissutali o dal plasma stesso, con riduzione della concentrazione nei siti d'azione. Un altro meccanismo proposto prevede che il rapido sovraccarico di lipidi (fat load) costituisca un reintegro energetico per il miocardio, con un effetto cardiotonico diretto. Infine, secondo la teoria dei canali ionici, gli acidi grassi liberi (FFA) avrebbero effetti diretti sui canali del calcio e del sodio, incrementandone le correnti (antagonismo del blocco effettuato dalla bupivacaina)¹.

Potenziali controindicazioni al loro utilizzo comprendono una storia di ipersensibilità all'emulsione lipidica o agli ingredienti (uova, soia, ecc.), sepsi, gravi malattie epatiche, pancreatite acuta e infarto miocardico acuto. In letteratura sono stati documentati casi di ARDS e danno pancreatico acuto a seguito del loro impiego in intossicazioni da AL².

La tossicità sistemica da anestetico locale si presenta con sintomi a carico del sistema nervoso centrale e del sistema cardiovascolare. I segnali di allarme sono sintomi soggettivi, quali secchezza delle fauci, acufeni, tinnito, intorpidimento e pizzicore di lingua e labbra, diplopia, sensazione di stordimento e segni obiettivi come eloquio impacciato, nistagmo e fascicolazioni. È rapida l'evoluzione verso le convulsioni tonico-cloniche generalizzate, coma e arresto respiratorio.

La bupivacaina è l'anestetico locale maggiormente cardiotossico e neurotossico: in caso di arresto cardiaco associato al suo utilizzo è consigliato l'utilizzo di ILE dopo l'avvio del protocollo di ACLS standard. Secondo quanto riportato in una recente revisione sistematica della letteratura, la raccomandazione è neutrale in caso di utilizzo di emulsioni lipidiche in arresto cardio-circolatorio (ACC) correlato all'utilizzo di altri anestetici locali per la mancanza di dati numericamente significativi³. In presenza di tossicità pericolosa per la vita, è raccomandato l'utilizzo di ILE in caso di tossicità da bupivacaina, mentre in caso di sovradosaggio di altri AL il suo impiego è consigliato solo in caso di fallimento di altre manovre rianimatorie³.

La formulazione raccomandata per il trattamento dell'intossicazione da AL è Intralipid® 20%: bolo iniziale 1,5 ml/Kg seguito da infusione continua 0,25 ml/Kg/min, da continuare fino al raggiungimento della stabilità emodinamica. Il bolo può essere ripetuto ogni 3-5 minuti per una dose totale di 3 mL/kg, fino alla ripresa della circolazione spontanea. La dose massima raccomandata è di 8 mL/kg³.

L'avvelenamento acuto da antidepressivi triciclici (TCA) è potenzialmente letale; è caratterizzato da aritmie (tachicardie sinusali, contrazioni ventricolari premature, aritmie ventricolari), sindrome tossica da anticolinergici (midriasi, secchezza delle mucose, tachicardia, ipertensione, ipertermia), tossicità a carico del sistema nervoso centrale (letargia, coma, scosse miocloniche), ipotensione refrattaria e morte improvvisa.

L'utilizzo di emulsioni lipidiche in caso di sovradosaggio da amitriptilina e da altri TCA è raccomandato in presenza di tossicità pericolosa per la vita, in ultima istanza, se altre terapie falliscono, mentre ne è sconsigliato l'utilizzo come terapia di prima linea³.

In caso di sovradosaggio di farmaci liposolubili come β-bloccanti, Ca antagonisti e bupropione, responsabili di importante cardiotoxicità, l'utilizzo è consigliato in presenza di ACC o intossicazioni gravi come trattamento salvavita nei pazienti non responder alle terapie usuali.

Secondo le ultime evidenze della letteratura, la stessa condotta terapeutica deve essere intrapresa in presenza di sovradosaggio di lamotrigina, farmaco utilizzato primariamente per il trattamento dell'epilessia primaria e secondaria, e di difenidramina, antistaminico di prima generazione³. In caso di intossicazione da farmaci non appartenenti alla categoria degli AL, non vi sono raccomandazioni specifiche sul tipo di formulazione da utilizzare, sul dosaggio da impiegare e sulla durata del trattamento³.

Gli studi relativi all'efficacia, ai meccanismi d'azione, alla sicurezza ed alle interferenze analitiche associate a questo recente antidoto sono ancora incompleti. Sono pertanto necessari ulteriori ricerche per favorire le conoscenze di limiti, indicazioni, effetti negativi nonché dell'efficacia del trattamento della tossicità da farmaci con emulsioni lipidiche.

Bibliografia

1. Cave G, Harvey MG: Should we consider the infusion of lipid emulsion in the resuscitation of poisoned patients? *Critical Care*, 2014 Jul 30; 18(5): 457-66
2. Grunbaum AM, Gilfix BM, Hoffman RS, et al. Review of the effect of intravenous lipid emulsion on laboratory analyses. *Clinical Toxicology*, 2016; 54(2): 92-102.
3. Gosselin S, Hoegberg LCG, Robert S, Hoffman RS, et al. Evidence-based recommendations on the use of intravenous lipid emulsion therapy in poisoning. *Clinical Toxicology*, 2016; 54 (10): 899-923.

*Ilaria Farinelli, Maurizio Giuliani, Roberto Zoppellari
UO di Anestesia e Rianimazione Ospedaliera
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara*

Hanno collaborato:

Ilaria Farinelli, Maurizio Giuliani, Roberto Zoppellari, Giulia Pelli, Angela Ricci Frabattista, Valentina Tomasi, Marco Malossi