



NUMERO 1 Febbraio 2020

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. Con la **Newsletter** ci proponiamo di fornire tutte le informazioni e le indicazioni relative alle **ultime evidenze e novità** riguardo le **dotazioni antidotiche** e le **intossicazioni** estratte dalle più **recenti evidenze scientifiche**, e di **pubblicare elaborati** dei Referenti Regionali Antidoti.

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

ANTIDOTES IN POISONING

Chacko B, Peter JV. Antidotes in Poisoning. Indian J Crit Care Med 2019;23(Suppl 4):S241–S249.

CHE COS'È UN ANTIDOTO?

Il Programma Internazionale di Sicurezza Chimica definisce genericamente un antidoto come un agente terapeutico che contrasta le azioni tossiche di un farmaco/tossina. In generale, gli antidoti sono considerati agenti che "modificano la cinetica di una sostanza tossica o interferiscono con il suo effetto a livello dei siti recettoriali". Ciò può essere il risultato della prevenzione dell'assorbimento, del legame, della neutralizzazione diretta del veleno, dell'antagonizzazione del suo effetto sull'organo terminale o dell'inibizione della conversione in metaboliti più tossici. La sicurezza di una sostanza chimica è definita dal suo indice terapeutico (TD_{50}/ED_{50}), che è il rapporto tra la dose tossica (TD) o dose letale (LD) e la dose efficace (ED). Sulla base di questo, un antidoto è stato anche definito come un agente che "aumenta la dose letale media di una tossina".

COME FUNZIONA UN ANTIDOTO?

Quando si pensa agli antidoti, si considerano generalmente quelli che operano attraverso un meccanismo logico distinto, come **naloxone** e **flumazenil**, che

funzionano come antagonisti competitivi del recettore, o la **vitamina K**, per il sovradosaggio di warfarin, per superare l'inibizione degli enzimi. Gli antidoti, tuttavia, hanno un significato più ampio in termini di alterazione dell'effetto di una tossina. Due variabili principali influenzano l'effetto dannoso di una tossina sul corpo, vale a dire la dose e la durata dell'esposizione alla tossina. Queste a loro volta dipendono dal tipo di tossina, dalla dose, dalla via di somministrazione, dal tempo di ritardo all'arrivo in ospedale e dalla farmacocinetica (assorbimento, distribuzione ed eliminazione). Pertanto, quattro meccanismi di base guidano la terapia antidotale in tossicologia, i quali provocano l'alterazione del carico di tossine e della durata dell'esposizione ed elevano la soglia della vittima per la tossicità. Questi meccanismi consistono nel: (a) ridurre il livello di tossina attiva, (b) bloccare il sito di azione della tossina, (c) ridurre i metaboliti tossici e (d) contrastare gli effetti della tossina.

a) Riduzione del livello di tossina libera o attiva

Una riduzione del livello di tossina libera o attiva può essere ottenuta da agenti che "si legano" alla tossina.



NUMERO 1 Febbraio 2020

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

Questa associazione può essere specifica o non specifica. Il legame specifico avviene, ad esempio, negli agenti chelanti usati per l'avvelenamento da metalli pesanti, nel **Digi-Fab** per il sovradosaggio da digossina, nell'**idrossicobalamina** per l'avvelenamento da cianuro, dove l'antidoto consente la formazione di complessi inerti, che vengono quindi eliminati dal corpo.

b) Azione sul sito di legame delle tossine

Questo può avvenire a livello enzimatico o recettoriale. A livello enzimatico, l'azione potrebbe essere duplice: inibizione competitiva o riattivazione dell'attività dell'enzima. L'esempio classico di inibizione enzimatica competitiva è l'uso dell'**alcool etilico** o del **fomepizolo** nell'intossicazione da metanolo o glicole etilenico. Questi agenti agiscono in competizione con il metanolo e il glicole etilenico per l'enzima alcol deidrogenasi (ADH), riducendo così la formazione di metaboliti tossici. Questo deve essere fatto in anticipo poiché altrimenti l'inibizione dell'ADH non previene la tossicità se i metaboliti tossici sono già formati.

c) Diminuzione dei metaboliti tossici

Una volta formati i metaboliti tossici, gli antidoti possono essere usati per assorbire il metabolita tossico o convertire i metaboliti in una forma meno tossica. La **N-acetilcisteina** (NAC) è stata utilizzata per l'intossicazione da paracetamolo negli ultimi 50 anni. La N-acetilcisteina ripristina i depositi di glutazione epatico, che a sua volta è responsabile della coniugazione del metabolita tossico, N-acetil P-benzochinone immina (NAPQI). Si ritiene che questo sia il meccanismo di prevenzione della lesione epatica indotta dal paracetamolo. Sebbene non vi siano studi controllati randomizzati (RCT) per valutare l'efficacia di NAC per la prevenzione delle lesioni epatiche, esistono diversi studi che ne hanno riportato l'attività benefica e quindi non è considerato etico eseguire un RCT.

d) Contrastare gli effetti dannosi della tossina

La lotta contro l'effetto dannoso della tossina po-

trebbe essere effettuata in due modi, mitigando l'effetto della tossina o mediante l'antagonismo diretto dell'azione farmacologica. L'**atropina**, utilizzata nell'avvelenamento da organofosforici, è un esempio di antidoto utilizzato per contrastare e mitigare i diversi effetti muscarinici del veleno. Diverse vitamine vengono utilizzate per antagonizzare direttamente l'effetto di un farmaco o di una tossina. Alcuni esempi sono: la **vitamina K** per il sovradosaggio di warfarin, la **piridossina (vitamina B6)** per il sovradosaggio di isoniazide (INH) e l'**acido folinico** per la tossicità da metotrexato. La piridossina si lega all'INH, sostituisce i depositi di piridossina e facilita la produzione di acido γ -amino butirrico (GABA), che aiuta nel controllo delle convulsioni.

QUANDO DOVREBBE ESSERE SOMMINISTRATO L'ANTIDOTO?

Il "beneficio dagli antidoti è in genere dipendente dal tempo e incerto". È difficile fornire un approccio prescritto per guidare la decisione di somministrare un antidoto in un'emergenza tossicologica poiché ciò dipende dal tempo di ritardo all'arrivo in ospedale, dalle proprietà tossicocinetiche e dal meccanismo d'azione dell'antidoto. Gli antidoti che riducono il livello di tossina riducendo l'assorbimento o l'adsorbimento (agenti leganti) a livello del recettore/enzima sono generalmente utili se somministrati in anticipo. D'altra parte, gli antidoti che modificano i metaboliti tossici o modulano gli effetti (sintomatico o antagonismo diretto dell'effetto della tossina) possono essere somministrati in tempi variabili.

CONCLUSIONI

Gli esiti positivi in un'emergenza tossicologica richiedono non solo un'adeguata gestione delle vie aeree, della respirazione e della circolazione, ma anche la conoscenza e l'applicazione di un'adeguata terapia antidotale. Quest'ultima può comportare la riduzione dell'intensità dell'intossicazione e il miglioramento dei risultati.