

Naloxone: impiego nelle urgenze per via endovenosa, intramuscolare, inalatoria ed endonasale

Carlo Locatelli, Davide Lonati, Valeria Petrolini, Raffaella Butera, Joanne Georgatos, Simona Arrigoni, Andrea Giampreti, Luigi Manzo

Servizio di Tossicologia, Centro Antiveneni di Pavia e Centro Nazionale di Informazione Tossicologica, IRCCS Fondazione Maugeri e Università degli Studi, Pavia

SINTESI

L'impiego del naloxone in Medicina d'Urgenza avviene prevalentemente per il trattamento della sindrome nota come overdose derivante dall'uso voluttuario di eroina e di alcuni agonisti oppioidi. La dose efficace del naloxone è funzione della quantità di oppioide in causa, della sua affinità recettoriale e della sua cinetica: nelle intossicazioni da propofol e pentazocina, ad esempio, sono necessarie dosi più elevate che non nelle overdose da morfina o eroina. La via di somministrazione più efficace e rapida è quella endovenosa: in talune circostanze, tuttavia, anche in base a problematiche tipiche della gestione del paziente in overdose

(es. difficile reperimento accesso venoso, cicatrici cutanee, ipotensione marcata) possono essere impiegate vie alternative a quella endovenosa. Fra queste vi sono la somministrazione intra- e sublinguale, la endotracheale, quella inalatoria per nebulizzazione (utilizzabile solo in presenza di atti respiratori), e le vie intramuscolare e sottocutanea (efficaci se non è presente ipoperfusione). La modalità di somministrazione più promettente, tuttavia, sembra essere quella endonasale grazie alla relativa facilità di accesso, al minor rischio di contatto con fluidi biologici e all'ottima biodisponibilità e rapidità di comparsa dell'effetto, paragonabile a quella ottenibile per via endovenosa.

Gli agonisti oppioidi (peptidi naturali o composti di sintesi con azione morfino-simile) svolgono il ruolo di modulatori nella trasmissione dell'informazione tra gli elementi del sistema nervoso. Essi vengono ampiamente utilizzati nella pratica clinica principalmente per le proprietà analgesiche e sedative, e determinano caratteristici effetti farmaco-tossicologici sia per l'interazione con specifici recettori (presenti nel sistema nervoso e in altri organi e apparati) mimando l'azione di una serie di peptidi endogeni^{1,2} sia per l'attivazione dei sistemi endogeni di modulazione della percezione dolorifica. A fronte di un meccanismo d'azione comune, esistono notevoli differenze fra gli agonisti per ciò che riguarda diffusione tissutale, potenza relativa, affinità per i vari tipi di recettori e durata d'azione.

Il loro uso può essere gravato da importanti effetti collaterali, quali la depressione respiratoria, la tolleranza e la dipendenza fisica e psichica, ma l'aspetto di maggior interesse per l'urgenza dipende dalla sindrome nota come "overdose", derivante dall'uso voluttuario di alcuni farmaci oppioidi e del derivato illegale della morfina (eroina). Non meno interessante è il sospetto che sostanze derivate da farmaci oppioidi possano essere utilizzabili quali "farmaci d'attacco" nell'ambito di scenari di terrorismo³.

Gli antagonisti degli oppioidi utilizzati nella pratica clinica agiscono sugli stessi recettori degli agonisti, principalmente impedendo o bloccando l'azione di questi ultimi (antagonismo competitivo).

I recettori oppioidi

Si definisce recettore oppioide un recettore cui il naloxone si lega stereospecificamente e con alta affinità¹: i numerosi tipi e sottotipi di questi recettori sono diversamente rappresentati nei vari tessuti e mediano effetti differenti (Tabella 1). Nel sistema nervoso centrale (SNC) sono presenti tre principali tipi di recettori oppioidi (recettori μ , δ , e κ), di ognuno dei quali sembrano esistere due sottopopolazioni^{1,4}. In particolare, i recettori μ si suddividono a loro volta in

TAB. 1

Principali funzioni dei vari tipi di recettori oppioidi.

| Funzione | Recettori oppioidi | Effetto |
|---|---|---|
| Percezione del dolore | μ_1 δ κ | Analgesia soprasspinale Analgesia soprasspinale e spinale Analgesia spinale |
| Respirazione Regolazione cardiovascolare | μ_2, δ μ_2 δ | Depressione Bradycardia Vasodilatazione (shock) |
| Bilancio idrico | κ μ | Stimolo della diuresi Inibizione della diuresi |
| Controllo dell'appetito | μ_2, κ, δ | Aumentata assunzione di cibo |
| Comportamento motorio | μ κ | Aumentata attività Inibizione psicomotoria |
| Comportamento psichico | μ, δ κ | Euforia Sedazione, disforia, disorientamento |
| Termoregolazione | μ_1 δ | Ipotermia Ipertermia |
| Tono vescicale | μ, δ | Inibizione |
| Comportamento gratificante | μ, δ κ | Gratificazione Effetto aversivo |
| Motilità gastrointestinale | μ_2 δ | Antipropulsione (sovraspinale e spinale) Antipropulsione (spinale) |
| Risposte endocrine | μ_2, δ μ, κ μ_1, κ μ, δ κ μ, κ | Effetto stimolatorio ormone della crescita ACTH prolattina Effetto inibitorio ormone luteinizzante vasopressina ossitocina |
| Neurotrasmissione | μ_1 μ_2 | Turnover dell'acetilcolina Turnover della dopamina |

due sottotipi, denominati μ_1 e μ_2 , che presentano una diversa affinità per gli agonisti e mediano effetti diversi⁵⁻⁸; altre classi di recettori non sono invece ancora del tutto caratterizzate (es. recettori ϵ), o non vengono più ascritte ai recettori oppioidi (recettori σ)^{9,10}.

L'analgesia da oppioidi è mediata da complesse interazioni tra gli effetti modulati dai recettori μ , δ , e κ ¹. La caratterizzazione delle funzioni e delle proprietà delle singole classi di recettori oppioidi è però complicata dal fatto che i differenti tipi e sottotipi di recettori possono coesistere nello stesso tessuto e su una stessa cellula, e che sia i peptidi oppioidi endogeni sia i composti di sintesi non sembrano avere una specificità assoluta per una precisa classe di recettori.

I farmaci oppioidi interagiscono pertanto con un numero variabile di tutti e tre i tipi di recettore, su ognuno dei quali possono avere effetto agoni-

sta, agonista parziale o antagonista (Tabella 2)^{1,4}. Le differenze fra gli effetti dei vari farmaci oppioidi nell'uomo dipendono dalle capacità di legame con i vari tipi di recettori¹⁰⁻¹³. In particolare la morfina, e in misura inferiore metadone e meperidina, sono dotati di notevole affinità per i recettori μ . Tra gli agonisti parziali, la buprenorfina è dotata di affinità simile per i tre tipi di recettori, mentre la pentazocina ha maggiore affinità per i recettori μ rispetto ai κ e ai δ ¹¹. Naloxone e naltrexone (antagonisti puri) interagiscono con tutti e tre i tipi di recettore, ma hanno affinità circa 10 volte superiore per i μ rispetto ai κ e ai δ ^{5,14-16}.

Gli antagonisti degli oppioidi nella pratica clinica

Come noto, nella pratica clinica vengono oggi utilizzate tre molecole che agiscono con meccanismo compe-

TAB. 2

Azioni dei principali agonisti, antagonisti e agonisti antagonisti sui recettori oppioidi.

| Composto | Tipo di recettore | | |
|--------------|-------------------|----------|----------|
| | μ | δ | κ |
| Morfina | ++ | + | + |
| Fentanyl | +++ | + | + |
| Pentazocina | - | n | ++ |
| Butorfanolo | - | n | ++ |
| Nalbufina | - | n | ++ |
| Buprenorfina | P | n | - |
| Naltrexone | - | - | - |
| Naloxone | - | - | - |
| Nalmefene | - | - | - |
| Nalorfina* | - | n | + |

+ = agonista
 - = antagonista
 P = agonista parziale
 n = dati inadeguati o non disponibili
 * = produce effetti disforici o psicomimetici a dosi relativamente elevate che vengono scarsamente antagonizzate dal naloxone

tivo e che determinano un effetto antagonista puro: il naloxone, il naltrexone e il nalmefene, quest'ultimo non in commercio in Italia. In normali condizioni questi farmaci hanno effetti scarsi o nulli se non sono stati precedentemente somministrati degli agonisti^{1,4}: solo nei casi in cui il sistema degli oppioidi endogeni è abnormemente attivato (ad esempio shock, alcune forme di stress) la somministrazione di un antagonista oppioide può determinare la comparsa di effetti. In questo lavoro viene preso in considerazione solo l'impiego del naloxone in situazioni d'urgenza (trattamento dell'overdose da oppioidi), tralasciando l'uso in campo anestesilogico e intensivistico (antagonismo della sedazione e della depressione respiratoria da oppioidi), il trattamento della dipendenza da oppioidi e impieghi più rari, sperimentali o non pienamente accertati, quali, ad esempio, shock, obesità, stipsi da trattamento con analgesici morfiniti, demenza di Alzheimer, prurito, intossicazione acuta etanolica, per i quali si rimanda ad altre pubblicazioni.

Caratteristiche del naloxone

Il naloxone (N-allil-derivato dell'ossimorfone) è l'unico antagonista puro di interesse nelle urgenze. La forma farmaceutica in commercio in Italia e in Europa (cloridrato, fiale da 0,4 mg in 1 ml e fiale da 0,04 mg in 2 ml) è solubile in acqua e altamente liposolubile, fattori che consentono l'assorbimento del farmaco per vie e modalità di somministrazione diverse (orale, parenterale, transmucosa), nonché un'ampia e rapida diffusione nel sistema nervoso centrale.

Esso può essere diluito in soluzione glucosata al 5% o di cloruro di sodio allo 0,9% fino a concentrazioni di 4 mg/l; la soluzione è stabile per un range di pH compreso tra 2,5 e 5. Tale preparazione può essere conservata per 24 ore se protetta dalla luce^{17,18}. Nella preparazione di soluzioni, il naloxone non deve essere miscelato in ambiente alcalino, con bisolfito e metabisolfito, con anioni a elevato peso molecolare o a lunga catena¹⁸.

Il naloxone, molto liposolubile, attraversa rapidamente la barriera ematoencefalica e mostra una farmacocinetica di tipo bicompartimentale. I parametri cinetici non differiscono nei bambini e negli adulti, mentre si osservano differenze nei neonati, prevalentemente per immaturità dei processi metabolici.

Normalmente il farmaco non ha impiego per via orale dato che, per tale via, benché rapidamente assorbito, ha una scarsa biodisponibilità a causa della rapida e pressoché completa inattivazione metabolica al primo passaggio epatico¹⁹; solo dosi molto elevate consentono di raggiungere gli stessi effetti ottenibili per via parenterale con dosi molto più basse²⁰.

Parametri di cinetica del naloxone

Il volume di distribuzione è di 2,9-3,5 l/kg negli adulti e di 1,8-3,5 l/kg nei neonati e nei bambini prematuri. La percentuale di legame con le proteine plasmatiche è del 54% circa. Negli adulti l'emivita di distribuzione è in media di 4,7 minuti, mentre quella di eliminazione è di 30-100 minuti con un valore medio di 65 minuti. Nei neonati, invece, l'immaturità dei sistemi metabolici è responsabile di un prolungamento dell'emivita del farmaco fino a 2,5-3,5 ore. Nei prematuri la clearance sistemica è di circa 40 ml/kg/minuto, mentre negli adulti è compresa tra 14 e 30 ml/kg/minuto.

Il naloxone viene rapidamente metabolizzato a livello epatico, prevalentemente per N-dealchilazione e glucuronconiugazione. I metaboliti urinari principali sono il naloxone-3-glucuronide, la N-allil-7,8-diidro-14-idrossinormorfina (naloxone ridotto) e il 7,8-diidro-14-idrossinormorfinone (naloxone dealchilato). Il 65% di una dose somministrata per via endovenosa viene escreta come metabolita coniugato con le urine in 48-72 ore mentre una dose di 1 g di naloxone per os viene metabolizzata in poco più di 24 ore^{1,2,18,19,21-27}.

La comparsa dell'effetto si ha a 2-3 minuti dopo somministrazione endovenosa¹⁸ e circa 15 minuti dopo somministrazione per via intramuscolare o sottocutanea²⁸. Per somministrazione parenterale, la durata dell'effetto è in genere di circa 45 minuti, con un massimo di 3-4 ore in alcuni casi^{29,30}. Le caratteristiche della somministrazione per via inalatoria ed endonasale vengono descritte più avanti.

Non sono noti dati su possibili modificazioni della farmacocinetica del naloxone nell'insufficienza epatica, e in caso di insufficienza renale non sono neces-

sari aggiustamenti dei dosaggi³¹. È invece possibile una comparsa ritardata dell'effetto in pazienti ipotensi o con diminuita circolazione periferica, così come è possibile un ritardo di molte ore nell'eliminazione del farmaco in pazienti in shock settico³².

I kit analitici comunemente utilizzati in urgenza per la ricerca dei morfinaici nelle urine di norma non legono il naloxone: la ricerca del farmaco, pertanto, richiede metodiche disponibili solo presso laboratori con competenze specifiche.

Impiego clinico del naloxone in Medicina d'Urgenza

Il naloxone è privo di attività intrinseca e quindi non causa effetti morfina-simili³³ o effetti collaterali se somministrato in assenza di agonisti: in soggetti sani e indipendenti da eroina non produce infatti depressione respiratoria neanche per somministrazioni endovenose (singole o ripetute) di 30 mg³⁴⁻³⁶. Anche la somministrazione di 2,4-3 g/die per os nel trattamento della dipendenza da oppioidi non ha determinato comparsa di effetti tossici o avversi^{20,37}.

È il trattamento farmacologico di scelta per tutte le overdose da oppioidi, specie se associate a depressione respiratoria, coma e/o convulsioni (Tabella 3), e risulta efficace non solo nell'antagonizzare la depressione respiratoria³⁸, l'analgesia e gli effetti euforici, ma anche la disforia, le allucinazioni e gli effetti delusionali caratteristici degli oppioidi di sintesi^{39,40}. La mancanza di effetti propri rende il farmaco di grande utilità anche nella diagnosi *ex adjuvantibus* di overdose pura o mista da oppioidi⁴¹.

Oltre che per via endovenosa, il naloxone può essere somministrato per altre vie, specie quando si abbia difficoltà nel reperire un accesso venoso adeguato, come in caso di shock⁴²⁻⁴⁴. La via intramuscolare può risultare efficace se non è presente ipoperfusione⁴³: essa viene utilizzata anche nella diagnosi di tossicodipendenza⁴⁵⁻⁴⁷. In caso di paziente ipoteso e di im-

possibilità di incannulare rapidamente una vena centrale, l'iniezione sublinguale è efficace e salvavita⁴³. La somministrazione endotracheale consente di ottenere livelli sierici e una cinetica sovrapponibili a quelli ottenibili per via endovenosa⁴⁸.

Per via endonasale l'assorbimento è lievemente più lento rispetto a quello per via endovenosa ma più rapido di quello per via intramuscolare^{49,50} e risulta efficace in Medicina d'Urgenza. Le vie endonasale e sublinguale vengono spesso utilizzate a scopo diagnostico poiché in grado di scatenare una sindrome di astinenza (Tabella 4) nei tossicodipendenti^{50,51}: se utilizzato per instillazione congiuntivale, esso permette di distinguere il consumatore occasionale dal tossicodipendente, in quanto provoca midriasi solo in questi ultimi⁵².

Naloxone per via endovenosa nell'intossicazione da oppioidi (overdose)

Il naloxone è il trattamento farmacologico di scelta per la terapia delle overdose da oppioidi. Esso non sostituisce, ma affianca, le manovre rianimatorie e, ove indicate, quelle di decontaminazione del tratto gastroenterico (ad esempio *body-packers*). Per ottenere una risposta clinica efficace (antagonismo completo sia del coma sia della depressione cardiorespiratoria) il naloxone deve essere somministrato in dose sufficiente, in funzione della quantità dell'oppioide coinvolto e della sua affinità recettoriale: nelle intossicazioni da propofolene, pentazocina e farmaci correlati sono necessarie dosi più elevate che non nelle overdose da morfina o eroina^{33,53}.

Per il trattamento (via endovenosa) delle overdose da oppioidi è consigliabile utilizzare una dose iniziale di 0,4-2 mg seguita, se necessario, da successive somministrazioni di 2 mg ogni 2-3 minuti fino al miglioramento della funzionalità respiratoria oppure fino a un massimo di 10 mg; la mancata risposta clinica dopo tale dose totale rende dubbia la diagnosi

TAB. 3

Sintomi e segni di sovradosaggio (*overdose*).

| | |
|--------------------------|--|
| Neurologici | Miosi Insufficienza cerebrale grave (coma, areattivo flaccido) Convulsioni (morfina, meperidina, propofolene, tramadolo) |
| Respiratori | Bradipnea grave fino all'apnea Corredo sintomatologico dell'edema polmonare acuto (ipossia, dispnea, tachipnea, cianosi ecc.) |
| Cardiocircolatori | Bradicardia fino ad arresto cardiocircolatorio Ipotensione Shock |
| Termoregolazione | Ipotermia |
| Urinari | Oliguria Globo vescicale |

TAB. 4

Sindrome da astinenza.

| | | |
|----------------------------------|---|---|
| Sintomi e segni precoci | Lacrimazione Rinorrea Sbadigli Midriasi Anoressia Piloerezione | |
| Sintomatologia conclamata | Midriasi Agitazione Irritabilità Insonnia | s. neuropsichici |
| | Movimenti a scatto Mioclonie Anoressia | s. neuromuscolari |
| | Tachipnea | s. respiratori |
| | Tachicardia Ipertensione | s. cardiocircolatori |
| | Sudorazione Brividi alternati a vampate di calore Piloerezione | s. cutanei |
| | Vomito Diarrea | s. gastroenterici |
| | Disidratazione Ketosi Alterazione equilibrio acido base | s. metabolici |
| | Test di laboratorio | Leucocitosi Aumento 17 chetosteroidi urinari |

di overdose da oppioidi e dovrebbe far prendere in considerazione altre cause di malattia^{2,18}; in molti casi, come noto, possono risultare sufficienti dosi inferiori a queste. Recenti studi hanno dimostrato che una dose di 13 µg/kg di naloxone porta a occupazione del 50% dei recettori⁵⁴.

La cinetica del naloxone, tuttavia, è causa di possibili *rebound* dei sintomi di overdose che si possono ripresentare in modo drammatico a distanza di 20-60 minuti dalla somministrazione dell'antagonista⁵⁵ e questo perché, oltre ad avere una breve emivita, il naloxone si redistribuisce al di fuori del sistema nervoso centrale più rapidamente degli altri oppioidi². La durata dell'effetto del farmaco per somministrazione endovenosa non è dose-dipendente³⁰: per ottenere un prolungamento dell'effetto nel tempo è possibile somministrare boli ripetuti a brevi intervalli di tempo, associare la somministrazione intramuscolare a quella per via endovenosa, oppure somministrare il naloxone per via endovenosa continua. Più precisamente:

- la contemporanea somministrazione per via endovenosa e intramuscolare³⁰ consente di prolungare l'effetto del naloxone a circa 3 ore e risulta particolarmente indicata per prevenire ricadute nei pazien-

ti che non possono essere mantenuti sotto controllo in ambienti ad assistenza diretta e continua;

- nei casi di intossicazione grave con ricomparsa di insufficienza cerebrale e/o respiratoria, dopo breve tempo dalla dose *starter* efficace occorre ripetere la somministrazione dell'antagonista a boli ogni 20-60 minuti;
- la somministrazione per infusione endovenosa continua deve essere iniziata, immediatamente dopo la dose *starter*, a una dose/ora pari a 2/3 della dose *starter* risultata efficace. Nella maggior parte dei casi sono necessarie dosi comprese fra 0,4 e 4 mg/ora⁴⁰. Per prevenire una diminuzione dei livelli ematici di naloxone può essere opportuno somministrare una seconda dose bolo, pari a metà della prima, 15 minuti dopo l'inizio dell'infusione⁵⁶. Questo trattamento può essere utilizzato in tutte le overdose, ma è particolarmente indicato nelle intossicazioni da oppioidi a lunga emivita (ad esempio metadone) e nei casi di assorbimento prolungato (ad esempio concrezioni di compresse nell'intestino, diminuzione della peristalsi, farmaci a rilascio prolungato e pacchetti intestinali nei *body-packers*)^{40,57}. Durante la somministrazione endovenosa continua si possono verificare

effetti collaterali (ad esempio sindrome d'astinenza) o situazioni di ipodosaggio che richiedono stretta osservazione del paziente e continui aggiustamenti dell'infusione (Figura 1). Dopo 10 ore di

infusione, il trattamento deve essere interrotto per la valutazione della funzionalità respiratoria, che va effettuata un'ora dopo la sospensione del farmaco: nel caso di intossicazioni da farmaci a

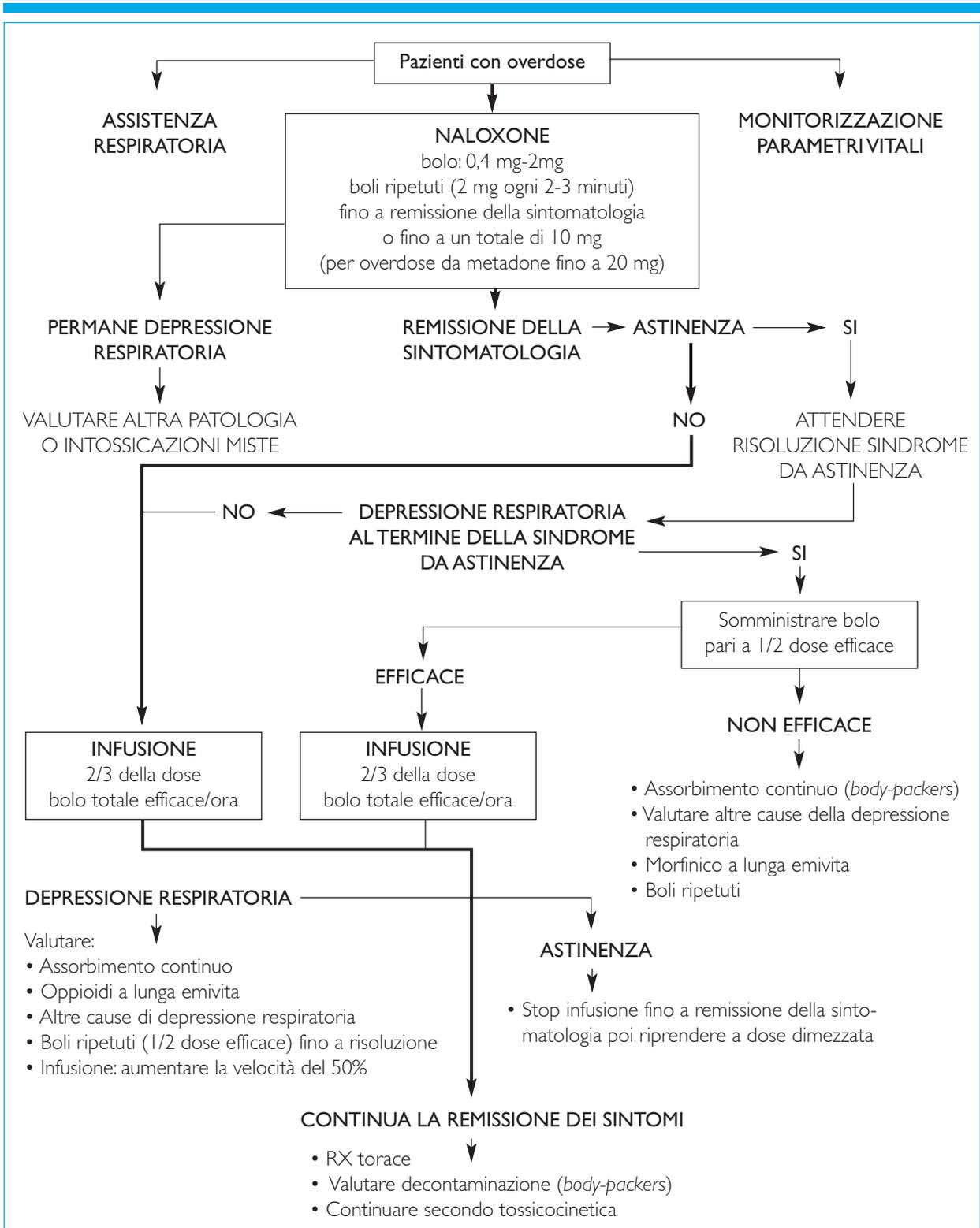


Fig. 1 - Algoritmo di somministrazione del naloxone nel sovradosaggio da oppioidi.

rilascio ritardato è in genere necessario proseguire l'infusione anche oltre la decima ora⁴³.

Nelle overdose da oppioidi in età pediatrica, la dose di naloxone da somministrare per via endovenosa o endotracheale è di 0,1 mg/kg/dose nei neonati (anche prematuri) e nei bambini fino a 5 anni di età o sotto i 20 kg di peso, oppure di 2 mg/dose nei bambini con più di 5 anni o di peso superiore a 20 kg⁵⁸. Le dosi possono essere ripetute al bisogno per mantenere un adeguato effetto antagonista⁵⁹. In caso di overdose da sostanze a lunga emivita è consigliabile utilizzare la somministrazione endovenosa continua alla dose di 0,01 mg/kg/ora⁶⁰⁻⁶².

Tutti i pazienti che sono stati trattati con naloxone per contrastare l'insufficienza cerebrale e/o respiratoria, i casi di tentativo di suicidio da oppioidi e i

bambini vittime di abuso devono essere ricoverati in ambiente ospedaliero⁴³. Il naloxone antagonizza gli effetti acuti dell'overdose ma non ha effetti sulle patologie di accompagnamento che frequentemente sono riscontrabili nel paziente tossicodipendente, né tanto meno sulle possibili patologie che possono complicare l'episodio dell'overdose (ad esempio raddomolisi, edema polmonare, polmoniti)⁶³⁻⁶⁵.

Intossicazioni da oppioidi a lunga emivita o ad alta affinità recettoriale

Nelle overdose da oppioidi a lunga emivita o ad alta affinità recettoriale, quali metadone⁶⁶⁻⁶⁹, propofene⁷⁰⁻⁷², codeina⁶¹, pentazocina⁷³, buprenorfina⁶⁴, fentanyl e derivati⁷⁴, difenossilato^{35,75,76}, butorfanolo⁶⁵, destrometorfano⁷⁷ (Tabella 5), così come nelle

TAB. 5

Emivita e durata d'azione dei principali oppioidi agonisti, agonisti-antagonisti e antagonisti.

| | Dose** (mg) | Emivita (ore) | Durata d'azione (ore) |
|------------------------------|-------------|--|-----------------------|
| Agonisti | | | |
| Morfina | 10 | 1,9-2,6 (IV) | 4-5 (sc) |
| Codeina | 120 | 2,7 (os) 2,9 (IM) | 4-5 (sc) |
| Eroina | 2-8 | 3 min (IV) | 3-4 |
| Idromorfone | 1,5 | 2-4 | 4-5 |
| Ossimorfone | 1,1 | 2-3 (IM, sc) | 4-5 |
| Ossicodone | 10-15 | - | 4-5 |
| Meperidina | 75-100 | 2,4-4 | 2-4 |
| Metadone | 10 | 18-97 | 3-5 |
| Levorfanolo | 2,3 | 12-16 | 4-5 |
| Difenossilato | 40-60° | 2,5 (difenossilato) 4,4 (acido difenossilico) | 2 (os) |
| Fentanyl | 0,125 | 2,4 | 1 |
| Propossifene | 180-240° | 14,6 (propossifene) 22,9 (norpropossifene per os) 25-26 (norpropossifene IV) | 2-4 |
| Agonisti- Antagonisti | | | |
| Nalorfina | 5-10 | | 1-4 |
| Levallorfanolo | 5-10 | 12-16 | 1-4 |
| Ciclazocina | - | | > 24 |
| Pentazocina | 30-60 | 2 | 2-3 |
| Butorfanolo | 2 | 2,5-3,5 | 3-4 |
| Nalbufina | 10 | 5 | 3-6 |
| Buprenorfina | 0,4 | 1,2-7,2 | 4-6 |
| Antagonisti | | | |
| Naloxone | 0,4-10 | 1/2-1 | 20-60 min |
| Naltrexone | 50 | 10,3 (naltrexone, iniziale) 12,6 (6-β-naltrexolo) 96 (eliminazione) | 24 ore* |
| Nalmefene | | 8-9 (IV) 11 (os) | 60-120 min |

** Dose con effetto analgesico equivalente a 10 mg di morfina (esclusi naloxone, naltrexone, nalmefene) per somministrazione parenterale.

° Per os.

* Dose-dipendente.

intossicazioni molto gravi (ad esempio *body-packers*), possono essere necessarie dosi di naloxone particolarmente elevate oppure l'infusione continua protratta nel tempo. Come dose *starter* si somministrano, sia nei bambini sia negli adulti, 2 mg di naloxone per via endovenosa seguiti, in caso di mancata risposta clinica, da ulteriori dosi di 2-4 mg fino alla dose totale di 10-20 mg⁴³. Se l'overdose è causata da un oppioide a lunga emivita, la dose efficace deve essere risomministrata ogni 20-60 minuti⁴⁰, oppure seguita dall'infusione continua per alcuni giorni^{60,78}.

Il naloxone ad alte dosi (5-10 mg o più) per via endovenosa è in grado di antagonizzare la depressione respiratoria indotta da buprenorfina, ma con una latenza maggiore che per gli altri oppioidi (3 ore): ciò è probabilmente dovuto all'elevata affinità recettoriale della buprenorfina⁷⁹.

Naloxone per somministrazione endonasale e inalatoria nelle overdose da oppioidi

Via edonasale (IN)

La somministrazione di farmaci attraverso la via nasale costituisce una "nuova" e importante risorsa in medicina, e in particolare nell'urgenza, per una somma di ragioni: facilità di accesso, somministrazione indolore, applicabilità anche in ambiente extra ospedaliero⁸⁰. L'ottimo assorbimento è dovuto alla ricca vascolarizzazione delle cavità nasali e consente una risposta clinica così rapida da poter rappresentare una valida alternativa alla più "classica" somministrazione parenterale.

Dato che l'assorbimento attraverso la via nasale aumenta proporzionalmente alla superficie della mucosa con cui il principio attivo entra in contatto, la modalità di somministrazione attraverso un atomizzatore a pompa consente la migliore distribuzione e sembra essere la più efficace⁸¹ (Figura 2). Fattori che possono ridurre l'assorbimento del farmaco sono alterazioni della vascolarizzazione della mucosa nasale (ad esempio trauma, chirurgia nasale, distru-

zione della mucosa legata all'uso di cocaina, utilizzo di farmaci vasocostrittori) e la produzione di abbondanti secrezioni o muco.

La somministrazione di farmaci per via endonasale è oggi sufficientemente sperimentata sia nei trattamenti di lunga durata sia nelle urgenze: in quest'ultimo settore hanno trovato tale impiego il naloxone nell'intossicazione da oppioidi⁸²⁻⁸⁵, le benzodiazepine per il controllo delle convulsioni⁸⁶⁻⁸⁸, il midazolam per la pre-anestesia in pazienti pediatrici⁸⁹⁻⁹¹, la nitroglicerina⁹² e anestetici locali⁹³, la metoclopramide e il glucagone.

Principalmente grazie ad esperienze australiane, dove le intossicazioni acute da derivati della morfina hanno un notevole impatto sui sistemi di soccorso⁹⁴⁻⁹⁶, è stato dimostrato che la somministrazione endonasale di naloxone offre notevoli vantaggi sia in termini di efficacia sia di facilità di somministrazione rispetto alle normali vie fino a oggi utilizzate (endovenosa IV, intramuscolare IM). Queste richiedono relativa sterilità e buona manualità del personale, e talvolta non risultano di facile applicazione per le condizioni cliniche del paziente (ad esempio agitazione, cicatrici cutanee, ipotensione marcata, shock cardiogeno ecc.) ed espongono il personale sanitario a rischio di contatto con fluidi biologici e a trasmissione di malattie⁹⁷. Alternative quali la via sublinguale e la via orale sono meno efficaci rispetto alle IM e IV^{98,99} a causa del ritardo nella comparsa dell'effetto e per tale motivo raramente vengono utilizzate in urgenza. Al contrario, i dati di cinetica sull'elevata biodisponibilità del naloxone attraverso la mucosa nasale consentono di paragonare questa via a quella endovenosa sia in studi sperimentali¹⁰⁰ sia nella diagnosi della dipendenza da oppioidi¹⁰¹, con tempi di risposta paragonabili a quelli ottenuti per via IV e molto inferiori a quelli per via IM¹⁰² (Figura 3).

L'esperienza clinica sull'uso della via IN nell'intossicazione acuta da oppioidi è ancora limitata ma assai promettente e con buoni livelli di evidenza. In uno studio su sei pazienti con intossicazione pura da eroina trattati con naloxone IN, tutti i pazienti hanno ripreso l'attività respiratoria spontanea entro 2 minuti dalla somministrazione dell'antidoto (media di 50 secondi) con una posologia dell'antidoto variabile da 0,8 a 2 mg⁸¹. Uno studio prospettico (n = 30) ha inoltre dimostrato che il 91% dei pazienti con intossicazione da oppioidi mostra miglioramento clinico dopo somministrazione di naloxone per via endonasale come primo trattamento, e che nel 64% dei casi non è stata necessaria un'ulteriore dose di antidoto per via IV⁸². L'efficacia della somministrazione di naloxone IN rispetto alla via IM in ambito pre-ospedaliero è stata invece indagata in un trial clinico prospettico randomizzato in doppio-cieco su pazienti con depressione respiratoria secondaria a intossicazione da oppioidi⁸⁴. I soggetti reclutati sono

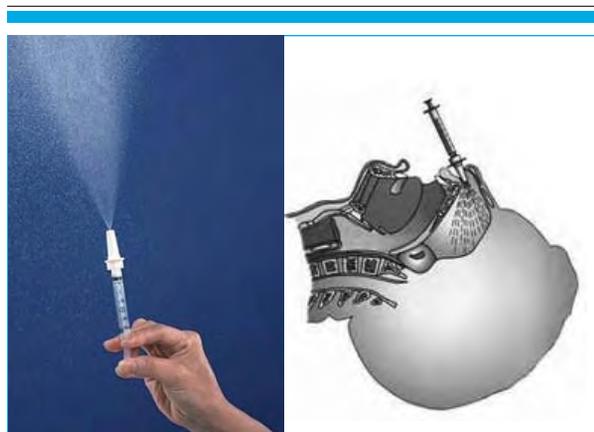


Fig. 2 - Atomizzatore a pompa e somministrazione endonasale.



Fig. 3 - Modalità di somministrazione endonasale (IN).

stati trattati, oltre al sostegno delle funzioni vitali, con 2 mg di naloxone IN o IM valutando:

1. il tempo di ripresa di una frequenza respiratoria superiore a 10 atti/min;
2. la stabilità del quadro respiratorio a 8 minuti;
3. GCS > 11 a 8 minuti;
4. la necessità di ulteriori dosi di antidoto;
5. la comparsa di effetti avversi.

I risultati di questo studio hanno evidenziato che la via IN ha risolto il 74% dei casi di intossicazione acuta con un'efficacia lievemente inferiore in termini di inizio dell'effetto dell'antidoto rispetto alla via IM, anche se gli stessi Autori ammettono che tale differenza potrebbe essere dovuta alla non standardizzata modalità di somministrazione IN del naloxone, che necessiterebbe pertanto di ulteriori indagini.

Un ulteriore studio retrospettivo confronta invece in termini di efficacia clinica (aumento della frequenza respiratoria e miglioramento GCS) la somministrazione IN (n = 50) rispetto alla IV (n = 104) in ambito extraospedaliero su 154 pazienti con intossicazione acuta da oppioidi¹⁰³. I risultati dello studio, anche se con notevoli limitazioni, evidenziano che i tempi di risposta clinica (atti respiratori > 10 e GCS > 6) rispetto alla somministrazione dell'antidoto sono leggermente più lunghi per la via IN (12,9 minuti vs 8,1 minuti; p = 0,02) mentre complessivamente i tempi medi di risposta rispetto allo stato di coscienza dei pazienti nei due gruppi sono sovrapponibili per le due vie di somministrazione. Il 34% dei pazienti trattati con naloxone IN ha però richiesto 2 dosi ulteriori di antidoto rispetto al 18% dei pazienti trattati con naloxone IV. In conclusione, anche in considerazione della difficile gestione di tale tipologia di pazienti, delle difficoltà a reperire in urgenza gli accessi venosi e dei rischi per il personale sanitario rispetto alla relativa facilità di somministrazione attraverso la via IN e alla documentata efficacia clinica, è opportuno e necessario considerare la via IN come una promettente e valida alternativa alle comuni vie di somministrazione di naloxone.

Nebulizzazione

Un'ulteriore possibile via di somministrazione del

naloxone è costituita dalla via inalatoria per nebulizzazione. In casi di overdose da morfina (ad esempio eroina, metadone) che conservano una minima attività respiratoria spontanea, la somministrazione per nebulizzazione può consentire l'incremento degli atti respiratori e la risoluzione della sindrome tipica¹⁰⁴. La risoluzione del quadro clinico si può ottenere 5 minuti dopo la somministrazione per aerosol di 2 mg di naloxone con miglioramento degli scambi respiratori. Tale metodo di somministrazione può essere particolarmente indicato per la seconda somministrazione, quando 30-50 minuti dopo la prima si riscontra una ripresa della sindrome da overdose. Similmente, tale via di somministrazione può trovare diverse applicazioni dopo procedure anestesologiche.

Naloxone nella diagnostica differenziale delle cause di insufficienza cerebrale

L'assenza di attività intrinseca e di effetti collaterali per somministrazione in pazienti che non abbiano assunto oppioidi, ad esclusione di una possibile miopia¹⁰⁵, rende il farmaco estremamente utile nella diagnosi differenziale delle cause di insufficienza cerebrale, così come delle overdose miste da farmaci³⁶. Per tale ragione alcuni protocolli prevedono la somministrazione routinaria di naloxone anche nel soccorso preospedaliero ove sia presente una condizione di depressione dello stato di coscienza, riportando un'efficacia del farmaco nel 7,4% dei pazienti trattati¹⁰⁶.

Controindicazioni, precauzioni, effetti collaterali e interazioni farmacologiche

Non esistono reali controindicazioni all'uso del naloxone. L'iniezione intramuscolare o sottocutanea in pazienti ipotensi o con diminuita circolazione periferica comporta una diminuzione dell'assorbimento e un ritardo nella comparsa dell'effetto.

La sindrome d'astinenza (vomito, agitazione, sudorazione, dolori addominali, piloerezione, tachicardia ecc.) rappresenta il più frequente effetto collaterale dopo somministrazione di naloxone nei pazienti con dipendenza da oppioidi^{39,107}, ivi compresa la buprenorfina¹⁰⁸; in rari casi può comparire comportamento violento¹⁰⁹. Essa si può presentare anche nei neonati di madri tossicodipendenti. Negli adulti tale sindrome è di breve durata e non è mai pericolosa per la vita, mentre nei neonati può portare a convulsioni anche letali: tale evenienza, tuttavia, è estremamente rara e non limita l'indicazione all'uso del naloxone nelle overdose nei neonati⁴⁰.

Alcune segnalazioni isolate descrivono "reazioni avverse" al naloxone che includono edema polmonare, ipertensione, ipotensione, aritmie e arresto cardiaco¹¹⁰⁻¹¹⁶. Ciò si è in genere verificato in pazienti sottoposti a procedure anestesologiche con agenti multipli, trattati con altri farmaci potenzialmente cardioc tossici, nonché in portatori di patologie che di per se stesse possono favorirne la comparsa. Tali osserva-

zioni sporadiche non supportano in modo inequivocabile un ruolo scatenante del naloxone⁴⁰ e contrastano con le evidenze di studi su larga scala sulla somministrazione di naloxone ad alte dosi in pazienti con shock ipovolemico¹¹⁷ o settico^{32,118}, lesioni midollari¹¹⁹, nonché in volontari sani e in pazienti trattati per overdose massiva (*body-packers*)⁴⁰. Alle dosi più elevate, nei volontari sani, sono stati notati solo alcuni effetti collaterali di tipo comportamentale e ormonale¹²⁰.

La formulazione commerciale di naloxone contiene un conservante, il metilparaben (p-idrossibenzoato di metile) che, in studi *in vitro* ma non *in vivo*, ha mostrato la capacità di spiazzare la bilirubina dall'albumina¹²¹⁻¹²⁴. Nei neonati e nei prematuri ciò potrebbe aumentare la quota di bilirubina libera, aggravare l'ittero e costituire un fattore di rischio per l'ittero nucleare.

La segnalazione di un allungamento del tempo di tromboplastina parziale dopo somministrazione di dosi elevate di naloxone per più giorni consecutivi¹²⁰ non ha trovato conferma in altri studi. Attualmente non esistono evidenze conclusive che indicano un rapporto causa-effetto tra naloxone e alterazione di test ematologici.

Una singola dose di naloxone (0,03 mg/kg) determina un decremento della conta dei T-linfociti e della proliferazione linfocitaria senza influenzare l'espressione dell'interleuchina-2¹²⁵. Le cellule *natural killer* e l'interleuchina-2 aumentano lentamente dopo l'iniezione di naloxone, mentre la maggior parte dei parametri alterati ritorna ai valori basali dopo 150 minuti.

Diverso significato hanno invece le sporadiche segnalazioni di singoli casi di gravi reazioni avverse associate all'utilizzo di naloxone per antagonizzare gli effetti degli oppioidi nel post-operatorio: edema polmonare acuto^{111-113,126-128}, fibrillazione ventricolare¹¹⁰, arresto cardiaco^{114,115}, aumento della pressione arteriosa¹²⁹⁻¹³², ipertensione grave associata a tachicardia parossistica¹¹⁶, a battiti ectopici sopraventricolari¹³³ oppure a rottura di aneurisma cerebrale¹³⁴. Questi effetti potrebbero essere correlabili a un rilascio sistemico di catecolamine^{129,135,136} e all'iperattività simpatica risultante dalla brusca sospensione dell'analgesia e dal risveglio brutale indotti dal naloxone^{137,138}. L'arresto cardiaco, la tachicardia e la fibrillazione ventricolare si sono sviluppati in pazienti con malattie cardiache preesistenti e sottoposti a bypass coronarico¹¹⁵ e non sono stati riscontrati in studi su animali¹¹⁰. I pazienti più predisposti a sviluppare aumenti pressori risultano quelli con preesistente ipertensione e, tra questi, quelli in terapia con beta₂-stimolanti: un rischio molto aumentato è possibile per i pazienti in trattamento con clonidina o metildopa¹³².

Un caso di convulsioni da grande male si è avuto 30 secondi dopo la somministrazione di 0,8 mg di naloxone per via endovenosa in paziente affetto da linfo-

ma non-Hodgkin per antagonizzare gli effetti della morfina somministrata a scopo antalgico¹³⁹.

Il solo episodio di laringospasmo dopo estubazione è stato descritto dopo somministrazione di 0,4 mg di naloxone nel postoperatorio in una paziente che aveva già avuto precedenti episodi di laringospasmo¹⁴⁰.

L'uso del naloxone in gravidanza non sembra correlabile, alla luce delle attuali conoscenze, a rischi per il feto^{62,141,142}.

Interazioni farmacologiche

Il naloxone può bloccare gli effetti antipertensivi del captopril^{143,144} ed è possibile, anche se non confermato¹⁴⁵, un blocco temporaneo degli effetti ipotensivi e della bradicardia osservabili per assunzione cronica di clonidina¹⁴⁶. Nelle overdose da clonidina, invece, la somministrazione di naloxone può provocare un aumento della pressione arteriosa^{147,148}.

La concomitante assunzione di eroina e cocaina riduce, sia nell'animale che nell'uomo, la gravità dei sintomi d'astinenza indotti da naloxone¹⁴⁹.

Bibliografia

- Jaffe JH, Martin WR. *Opioid analgesics and antagonists*. In: Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P (eds). *Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8th ed. McGraw-Hill Inc, Singapore, 1991, pp. 485-521.
- Clarke SFJ, Daragan PI, Jones AL. Naloxone in opioid poisoning: walking the tightrope. *Emerg Med J*, 2005; 22: 612-616.
- Barriot P, Bismuth Ch. *Introduction aux armes chimiques*. In: Barriot P, Bismuth Ch (eds). *Les armes de destruction massive et leurs victimes aspects médicaux, stratégiques, juridiques*. Flammarion Medecine Sciences, Paris, 2004, pp.10-20.
- Sadée W, Wang D, Bilsky EJ. Basal opioid receptor activity, neutral antagonists, and therapeutic opportunities. *Life Sci* 2005; 76: 1427-37.
- Hensel JJ, Albrecht RF, Milech DJ. Local anesthesia and pain II. *Anesthesiology* 1983; 59: A195.
- Pasternak GW. Multiple mu opiate receptors: biochemical and pharmacological evidence for multiplicity. *Biochem Pharmacol* 1986 35: 361-364.
- Pasternak GW. Multiple morphine and enkephalin receptors and the relief of pain. *JAMA* 1988; 259: 1362-67.
- Baumann TJ, Lehman ME. *Pain Management*. In: Di Piro JT, Talbert LR, Hayes PE (eds). *Pharmacotherapy. A Pathophysiologic Approach*. Elsevier Science Publishing Inc, New York, 1989, pp. 642-660.
- Hodges BL, Gagnon MJ, Gillespie TR, Breneisen JR, O'Leary DF, Hara S, Quock RM. Antagonism of nitrous oxide antinociception in the rat hot plate test by site-specific mu and epsilon opioid receptor blockade. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 269: 596-600.
- Chang KJ. *Opioid receptors. Multiplicity and sequelae of ligand-receptor interactions*. In: *The Receptors*. Academic Press Inc, 1984, Vol 1, pp. 1-81.
- Magnan J, Paterson SI, Tavani A, Kosterlitz HW. The binding spectrum of narcotic analgesic drugs with different agonist and antagonist properties. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1982; 319: 197-205.
- Goldstein A, James IF. Multiple opioid receptors criteria for identification and classification. *Trend Pharmacol Sci* 1984; 5: 503-505.
- Tam SW. (+) 3H SKF 10,047, (+)-3H ethylketocyclazocine m, k, d and phencyclidine binding sites in guinea pig brain membranes. *Eur J Pharmacol* 1985; 109: 33-41.
- Rawal N, Schott U, Dahlstrom B, Inturrisi CE, Tandon B, Sjostrand U, Wennhager M. Influence of naloxone infusion

- on analgesia and respiratory depression following epidural morphine. *Anesthesiology* 1986; 64: 194-201.
15. Jones RDM, Jones JG. Intrathecal morphine: naloxone reverses respiratory depression but not analgesia. *Br Med J* 1980; 281: 645-646.
 16. Martin WR. Pharmacology of opioids. *Pharmacol Rev* 1983; 35: 283-323.
 17. Trissel LA. *Handbook on Injectable Drugs*. 6th ed. American Society of Hospital Pharmacists, Bethesda, MD 1990.
 18. *Product Information: Narcan[®], naloxone*. DuPont Pharmaceuticals, Wilmington, DE, 1997.
 19. Fishman J, Roffwarg H, Hellman L. Disposition of naloxone - 7, 8 3H in normal and narcotic dependent men. *J Pharmacol Exp Ther* 1973; 187: 575-580.
 20. Zaks A, Jones T, Fink M, Fredman AM. Naloxone treatment of opiate dependence: a progress report. *JAMA* 1971; 215: 2108-10.
 21. Brice JE, Moreland TA, Parija AC, Walker CH. Plasma naloxone levels in the newborn after intravenous and intramuscular administration. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 8: 412-413.
 22. Stile IL, Fort M, Wurzbarger RJ, Rodvold KA, Spector S, Hiatt IM, Hegyi T. The pharmacokinetics of naloxone in the premature newborn. *Dev Pharmacol Ther* 1987; 10: 454-459.
 23. Asali LA, Brown KF. Naloxone protein binding in adult and fetal plasma. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 27: 459-464.
 24. Ngai SH, Berkowitz BA, Yang JC, Hempstead J, Spector S. Pharmacokinetics of naloxone in rats and in man: basis for its potency and short duration of action. *Anesthesiology* 1976; 44: 398-401.
 25. Moreland TA, Brice JE, Walker CH, Parija AC. Naloxone pharmacokinetics in the newborn. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 9: 609-612.
 26. Weinstein SH, Pfeffer M, Schor JM, Indindoli L, Mintz M. Metabolites of naloxone in human urine. *J Pharm Sci* 1971; 60: 1567-68.
 27. Weinstein SH *et al.* *Metabolism and Pharmacokinetics of Naloxone*. In: Braude MC *et al.* (eds). *Narcotic Antagonists*. Raven Press, New York, 1974, pp 525.
 28. Anonymous. Naloxone hydrochloride (Narcan), a new narcotic antagonist. *Med Lett Drugs Ther* 1972; 14: 2-3.
 29. Evans JM, Hogg MI, Lunn JN, Rosen M. Degree and duration of reversal by naloxone of effects of morphine in conscious subjects. *Br Med J* 1974; 2: 589-591.
 30. Longnecker DE, Grazis PA, Eggers GW Jr. Naloxone for antagonism of morphine-induced respiratory depression. *Anesth Analg* 1973; 52: 447-453.
 31. Bennett WM, Aronoff GR, Golper TA. *Drug Prescribing in Renal Failure*. American College of Physicians, Philadelphia 1987.
 32. Groeger JS, Inturrisi CE. High-dose naloxone: pharmacokinetics in patients in septic shock. *Crit Care Med* 1987; 15: 751-756.
 33. Foldes FF, Duncalf D, Kuwabara S. The respiratory, circulatory, and narcotic antagonistic effects of nalorphine, levallorphan and naloxone in anaesthetized subjects. *Can Anaesth Soc J* 1969; 16: 151-161.
 34. Willer JC, Boureau F, Danthier C, Bonora M. Study of naloxone in normal awake man: effects on heart rate and respiration. *Neuropharmacology* 1979; 18: 469-472.
 35. Rumack BH, Temple AR. Lomotil poisoning. *Pediatrics* 1974; 53: 495-500.
 36. Jasinski DR, Martin WR, Haertzen CA. The human pharmacology and abuse potential of N-allylnoroxymorphone (naloxone). *J Pharmacol Exp Ther* 1967; 157: 420-426.
 37. Kurland AA, McCabe L, Hanlon T. Contingent naloxone treatment of the narcotic addict: a pilot study. *Int J Addiction* 1976; 11: 131-142.
 38. Kallos T, Smith TC. Naloxone reversal of pentazocine-induced respiratory depression. *JAMA* 1968; 204: 932.
 39. Martin WR. Naloxone: Diagnosis and treatment. Drug five years later. *Ann Intern Med* 1976; 85: 765-768.
 40. Howland MA. *Antidotes in depth*. Naloxone. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS (eds). *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 6th ed Appleton & Lange, Stamford, Connecticut, 1998, pp 996-1000.
 41. Whipple JK, Quebbeman EJ, Lewis KS, Gottlieb MS, Ausman RK. Difficulties in diagnosing narcotic overdoses in hospitalized patients. *Ann Pharmacother*; 1994; 28: 446-450.
 42. Maio RF, Gaukel B, Freeman B. Intralingual naloxone injection for narcotic-induced respiratory depression. *Ann Emerg Med* 1987; 16: 572-573.
 43. Nelson LS. *Opioids*. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS (eds). *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 6th ed Appleton e Lange, Stamford, Connecticut, 1998, pp. 975-995.
 44. Wasserberger J, Ordog GJ, Kolodny M. Intralingual naloxone injections. *Ann Emerg Med* 1988; 17: 874-875.
 45. Fudala PJ, Berkow LC, Fralich JL, Johnson RE. Use of naloxone in the assessment of opiate dependence. *Life Sci* 1991; 49: 1809-14.
 46. Blachly PH. Naloxone for diagnosis in methadone programs. *JAMA* 1973; 223: 334.
 47. Daftery AV. Naloxone challenge in propoxyphene dependence. *N Engl J Med* 1974; 291: 979-980.
 48. Tanberg D, Abercrombie D. Treatment of heroin overdose with endotracheal naloxone. *Ann Emerg Med* 1982; 11: 443-445.
 49. Loimer N, Hofmann P, Chaudhry HR. Nasal administration of naloxone for detection of opiate dependence. *J Psychiatr Res* 1992; 26: 39-43.
 50. Loimer N, Hofmann P, Chaudhry HR. Nasal administration of naloxone is as effective as the intravenous route in opiate addicts. *Int J Addict* 1994; 29 (6): 819-827.
 51. Preston KL, Bigelow GE, Liebson IA. Effects of sublingually given naloxone in opioid-dependent human volunteers. *Drug Alcohol Depend* 1990; 25: 27-34.
 52. Creighton FJ, Ghodse AH. Naloxone applied to conjunctiva as a test for physical opiate dependence. *Lancet* 1989; 1: 748-750.
 53. Moore RA, Rumack BH, Conner CS, Peterson RG. Naloxone underdosage after narcotic poisoning. *Am J Dis Child* 1980; 134: 156-158.
 54. Melichar JK, Nutt DJ, Malizia AL. Naloxone displacement at opioid receptor sites measured in vivo in the human brain. *Eur J Pharmacol* 2003; 459: 217-219.
 55. Watson WA, Steele MT, Muelleman RL, Rush MD. Opioid toxicity recurrence after an initial response to naloxone. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36(1-2): 11-7.
 56. Goldfrank L, Weisman RS, Errick JK, Lo MW. A dosing nomogram for continuous infusion intravenous naloxone. *Ann Emerg Med* 1986; 15: 566-570.
 57. Zoia E, Galli E, Salvo I, Paolillo GM, Portaleone B, Locatelli C, Torri G. Intossicazione da stupefacenti in "body-packers". *Anest Rianim* 1988; 29: 261-264.
 58. Anonymous. Committee on Drugs: emergency drug doses for infants and children and naloxone use in newborns: clarification. *Pediatrics* 1989; 83:803.
 59. Anonymous. American Academy of Pediatrics. Emergency drug doses for infants and children and naloxone use in newborns: clarification. *Pediatrics* 1989; 83: 803.
 60. Tenenbein M. Continuous naloxone infusion for opiate poisoning in infancy. *J Pediatr* 1984; 105: 645-648.
 61. Lewis JM, Klein-Schwartz W, Benson BE, Oderda GM, Takai S. Continuous naloxone infusion in pediatric narcotic overdose. *AJDC* 1984; 138: 944-946.
 62. Batagol R (ed.). *Drugs in Pregnancy*. The Royal Women's Hospital, CSL Limited, Victoria, Australia 1993.
 63. Duberstein JL, Kaufman DM. A clinical study of an epidemic of heroin intoxication and heroin induced pulmonary edema. *Am J Med* 1971; 51: 704-714.
 64. Ellenhorn MJ, Barceloux DG. *Medical Toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning*. Elsevier, New York, 1988.
 65. Nanji AA, Filipenko JD. Rhabdomyolysis and acute myoglobinuric renal failure associated with methadone intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol* 1983; 20: 353-360.
 66. Waldron VD, Klimt CR, Seibel JE. Methadone overdose treated with naloxone infusion. *JAMA* 1973; 225: 53.
 67. Buchner LH, Cimino JA, Raybin HW, Stewart B. Naloxone reversal of methadone poisoning. *New York J Med* 1972; 72: 2305-09.
 68. Goldman AL, Inquist RW. Methadone pulmonary edema. *Chest* 1973; 63: 275-276.
 69. Sesso AM, Rodzvilla JP. Naloxone therapy in a seven month old with methadone poisoning. *Clin Pediatr* 1975; 14: 388.

70. Vlasses PH, Fraker T. Naloxone for propoxyphene overdosage. *JAMA* 1974; 229: 117.
71. Kersh ES. Treatment of propoxyphene overdosage with naloxone. *Chest* 1973; 163: 112.
72. Lovejoy FH Jr, Mitchell AA, Goldman P. The management of propoxyphene poisoning. *J Pediatr* 1974; 85: 98-100.
73. Stahl SM, Kasser IS. Pentazocine overdose. *Ann Emerg Med* 1983; 12: 28-31.
74. Managuerra AS, Shaw RF, Normann SA. Fentanyl derivative fatalities in San Diego County. *Vet Hum Toxicol* 1985; 28: 295.
75. McCarron MM, Challoner KR, Thompson GA. Diphenoxylate-atropine (Lomotil) overdose in children: an update (report of eight cases and review of the literature). *Pediatrics* 1991; 87: 694-700.
76. Snider R et al. Toxicity from Lomotil®: accidental ingestion by a 22-month-old child. *Clin Pediatr* 1973; 12: 47.
77. Schneider SM, Michelson EA, Boucek CD, Ilkhanipour K. Dextromethorphan poisoning reversed by naloxone. *Am J Emerg Med* 1991; 9: 237-238.
78. Romac DR. Safety of prolonged high-dose infusion of naloxone hydrochloride for severe methadone overdose. *Clin Pharm* 1986; 5: 251-254.
79. Gal TJ. Naloxone reversal of buprenorphine-induced respiratory depression. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 45: 66-71.
80. Chien YW, Su KSE, Chang SF. *Charter 1: Anatomy and Physiology of the nose. Nasal Systemic Drug Delivery*. Dekker, New York, 1989, pp. 1-26.
81. Mygind N, Vesterhauge S. Aerosol distribution in the nose. *Rhinology* 1978; 16: 79-88.
82. Barton ED, Ramos J, et al. Intranasal administration of naloxone by paramedics. *Prehosp Emerg Care* 2002; 6(1): 54-58.
83. Kelly A-M, Koutsogiannis Z. Intranasal naloxone for life threatening opioid toxicity. *Emerg Med J* 2002; 19: 375.
84. Kelly AM, Kerr D, Dietze P, Patrick I, Walker T, Koutsogiannis Z. Randomised trial of intranasal versus intramuscular naloxone in prehospital treatment for suspected opioid overdose. *MJA* 2005; 182: 24-27.
85. Ralley FE. Intranasal opiates: old route for new drugs. *Can J Anaesth* 1989; 36: 491-493.
86. Lahat E, Goldman M, Barr J, Bistrizter M. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children: prospective randomized study. *BMJ* 2000; 321: 83-86.
87. Fisgin T, Gurer Y, Tezic T et al. Effects of intranasal midazolam and rectal diazepam on acute convulsions in children: prospective randomized study. *J Child Neurol* 2002; 17: 123-126.
88. Kendall JL, Reynolds M, Goldberg R. Intranasal midazolam in patients with status epilepticus. *Ann Emerg Med* 1997; 29: 415-417.
89. Yealy DM, Ellis JH, Hobbs GD et al. Intranasal midazolam as a sedative for children during laceration repair. *Am J Emerg Med* 1992; 10: 584-587.
90. Davis PJ, Tome JA, McGowan FX, Jr. et al. Preanesthetic medication with intranasal midazolam for brief pediatric surgical procedures. Effect on recovery and hospital discharge times. *Anesthesiology* 1995; 82: 2-5.
91. al-Rakaf H, Bello LL, Turkustani A, Adenubi JO. Intranasal midazolam in conscious sedation of young paediatric dental patients. *Int J Paediatr Dent* 2001; 11: 33-40.
92. Mahajan RP, Grover VK, Sharma SL, Singh H. Intranasal nitroglycerin and intraocular pressure during general anesthesia. *Anesth Analg* 1988; 67: 631-636.
93. Wolfe TR, Fosnocht DE, Linscott MS. Atomized lidocaine as topical anesthesia for nasogastric tube placement. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Emerg Med* 2000; 23: 421-425.
94. Hall WD, Degenhardt LJ, Lynskey MT. Opioid overdose mortality in Australia, 1964-1997: birthcohort trends. *Med J Aust* 1999; 171: 34-37.
95. Dietze P, Fry C, Rumbold G, Gerostamoulos J. The context, management and prevention of heroin overdose in Victoria, Australia: the promise of a diverse approach. *Addict Res Theory* 2001; 9: 437-458.
96. Zador D, Sunjic S, Darke S. Heroin-related deaths in New South Wales, 1992: toxicological findings and circumstances. *Med J Aust* 1996; 164: 204-207.
97. Metropolitan Ambulance Service, Rural Ambulance Victoria. *Clinical practice guideline: overdose of narcotic drugs*. Version 1, April 2001. Disponibile su: www.ambulance-vic.com.au/downloads/clinical_practices_guide/47_CPG_A0802_Overdose_of_Narcotic_Drugs_010401.pdf (accesso novembre 2004).
98. Maio RF, Gaukel B, Freeman B. Intralingual naloxone injection for narcotic-induced respiratory depression. *Ann Emerg Med* 1987; 16: 572-573.
99. Preston KL, Bigelow GE, Liebson IA. Effects of sublingually given naloxone in opioid-dependent human volunteers. *Drug Alcohol Depend* 1990; 25: 27-34.
100. Hussain AA, Kimura R, Huang CH. Nasal absorption of naloxone and buprenorphine in rats. *Int J Pharmacol* 1984; 21: 233.
101. Loimer N, Hofmann P, Chaundhry HR. Nasal administration of naloxone is as effective as the intravenous route in opiate addiction. *Int J Addict* 1994; 29: 819-827.
102. Loimer N, Hofmann P, Chaundhry HR. Nasal administration of naloxone for detection of opiate dependence. *J Psychiatr Res* 1992; 26: 39-43.
103. Robertson MR, Hendey GW, Stroh G, Shalit M. *Acad Emerg Med* 2005; 12 (5): 166-167.
104. Mycyk MB, Szyszko AL, Aks SE. Nebulized naloxone gently and effectively reverses methadone intoxication. *J Emerg Med* 2003 Feb; 24(2): 185-187.
105. Loimer N, Schmid R, Grunberger J, Linzmayer L. Naloxone induces miosis in normal subjects. *Psychopharmacol Berl* 1990; 101: 282-283.
106. Yealy DM, Paris PM, Kaplan RM, Heller MB, Marini SE. The safety of prehospital naloxone administration by paramedics. *Ann Emerg Med* 1990; 19: 902-905.
107. Newlin DB, Wong CJ, Cheskin LJ. Cardiovascular responses to naloxone challenge in opiate-dependent individuals. *Pharmacol Biochem Behav* 1992; 43: 357-360.
108. Nigam AK, Srivastava RP, Saxena S, Chavan BS, Sundaram KR; Naloxone-induced withdrawal in patients with buprenorphine dependence. *Addiction* 1994; 89: 317-320.
109. Gaddis GM, Watson WA; Naloxone-associated patient violence: an overlooked toxicity? *Ann Pharmacother* 1992; 26: 196-198.
110. Michaelis LL, Hickey PR, Clark TA, Dickson WM. Ventricular irritability associated with the use of naloxone hydrochloride. Two case reports and laboratory assessment of the effect of the drug on cardiac excitability. *Ann Thor Surg* 1974; 18: 608-614.
111. Schwartz JA, Koenigsberg MD. Naloxone-induced pulmonary edema. *Ann Emerg Med* 1987; 16: 1294-96.
112. Prough DS, Roy R, Bumgarner J. Acute pulmonary edema in healthy teenagers following conservative doses of intravenous naloxone. *Anesthesiology* 1984; 60: 485-486.
113. Vitalone V, Lopresti C. Acute pulmonary edema after intravenous naloxone. *Minerva Anestesiol* 1992; 58: 225-227.
114. Andrée RA. Sudden death following naloxone administration. *Anesth Analg* 1980; 59: 782-784.
115. Cuss RM, Colaco CB, Baron JH. Cardiac arrest after reversal of effects of opiates with naloxone. *Br Med J* 1984; 288: 363-364.
116. Tanaka GY. Hypertensive reaction to naloxone. *JAMA* 1974; 228: 25-26.
117. Gurll NJ, Reynolds DG, Vargish T, Lechner R. Naloxone without transfusion prolongs survival and enhances cardiovascular function in hypovolemic shock. *J Pharmacol Exp Ther* 200; 220: 1982; 621-624.
118. Bonnet F, Bilaine J, Lhoste F, Mankikian B, Kerdelhue B, Rapin M. Naloxone therapy of human septic shock. *Crit Care Med* 1985; 13: 972-975.
119. Faden AI, Jacobs TP, Mougey E, Holaday JW. Endorphins in experimental spinal injury: therapeutic effect of naloxone. *Ann Neurol* 1981; 10: 326-332.
120. Cohen MR, Cohen RM, Pickar D, Weingartner H, Murphy DL. High dose naloxone infusions in normals: dose-dependent behavioral, hormonal, and physiological response. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 613-619.
121. Rasmussen LF, Ahlfors CE, Wenneberg RP. The effect of paraben preservatives on albumin binding of bilirubin. *J Pediatr* 1976; 89: 475-478.
122. Loria CJ, Echeverria P, Smith AL. Effect of antibiotic formulations in serum protein: bilirubin interaction of newborn infants. *J Pediatr* 1976; 89: 479-482.

123. Hindmarsh KW, John E, Asali LA, French JN, Williams GL, McBride WG. Urinary excretion of methylparaben and its metabolites in preterm infants. *J Sci* 1983; 72: 1039-41.
124. Brodersen R, Ebbesen F. Bilirubin-displacing effect of ampicillin, indomethacin, chlorpromazine, gentamicin, and in vitro and in newborn infants. *J Pharm Sci* 1983; 72: 248-253.
125. Malec P, Markiewicz K, Tchorzewski H, Zeman K, Baj Z, Nowak Z, Pokoca L. Immunomodulatory effect of naloxone in duodenal ulcer patients. *Int J Immunopharmacol* 1989; 11: 111-116.
126. Flacke JW, Flacke WE, Williams GD. Acute pulmonary edema following naloxone reversal of high-dose morphine anesthesia. *Anesthesiology* 1977; 47: 376-378.
127. Harrington LW. Acute pulmonary edema following use of naloxone: a case study. *Crit Care Nurse* 1988; 8: 69-73.
128. Brimacombe J, Archdeacon J, Newell S, Martin J. Two cases of naloxone-induced pulmonary oedema - the possible use of phentolamine in management. *Anaesth Intensive Care* 1991; 19: 578-580.
129. Mannelli M, Maggi M, De Feo ML, Cuomo S, Forti G, Moroni F, Giusti G. Naloxone administration releases catecholamines. *N Engl J Med* 1983; 308: 654-655.
130. Strauss R. Naloxone and blood pressure. *Ann Intern Med* 1983; 98: 672-673.
131. Patel K, Gelman S. Naloxone hypertension. *Anesth Analg* 1980; 59: 806.
132. Ward S, Corall IM. Hypertension after naloxone. *Anaesthesia* 1983; 38: 1000-01.
133. Azar I, Turndorf H. Severe hypertension and multiple atrial premature contractions following naloxone administration. *Anesth Analg* 1979; 58: 524-525.
134. Estilo AE, Cottrell JE. Naloxone, hypertension, and ruptured cerebral aneurysm. *Anesthesiology* 1981; 54: 352.
135. Flacke JW, Flacke WE, Bloor BC, Olewine S. Effects of fentanyl, naloxone, and clonidine on hemodynamics and plasma catecholamine levels in dogs. *Anesth Analg* 1983; 62: 305-313.
136. Kienbaum P, Thurauf N, Michel MC, Scherbaum N, Gastpar M, Peters J. Profound increase in epinephrine concentration in plasma and cardiovascular stimulation after mu-opioid receptor blockade in opioid-addicted patients during barbiturate-induced anesthesia for acute detoxification. *Anesthesiology* 1998; 88:1154-61.
137. Baker DE. *Drug Consults. Naloxone - Adverse effects following reversal of post-operative opiate effects.* In: Gelman CR, Rumack BH (eds). *Drugdex*. Micromedex Inc, Englewood, CO, 2000.
138. Desmots JM, Bohm G, Couderc E. Hemodynamic responses to low doses of naloxone after narcotic-nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1978; 49: 12-16.
139. Mariani PJ. Seizure associated with low-dose naloxone. *Am J Emerg Med* 1989; 7: 127-129.
140. Olsen KS. Naloxone administration and laryngospasm followed by pulmonary edema. *Intens Care Med* 1990; 16: 340-341.
141. Anonymous. Pregnancy categories for prescription drugs. *FDA Drug Bulletin* 1982; 12: 24-25.
142. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*, 3rd ed. Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 1990.
143. Rubin PC, Millar JA, Sturani S, Lawrie C, Reid JL. The influence of naloxone on the circulatory effects of captopril. *BR J Clin Pharmacol* 1984; 17: 713-717.
144. Ajayi AA, Campbell BC, Rubin PC, Reid JL. Effect of naloxone on the actions of captopril. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 38: 560-565.
145. Rogers JF, Cubeddu LX. Naloxone does not antagonize the antihypertensive effect of clonidine in essential hypertension. *Clin Pharm Ther* 1983; 34: 68-73.
146. Farsang C, Kapocsi J, Juhasz I, Kunos G. Possible involvement of an endogenous opioid in the antihypertensive effect of clonidine in patients with essential hypertension. *Circulation* 1982; 66: 1268-72.
147. Wasserberger J, Ordog GJ. Naloxone-induced hypertension in patients on clonidine. *Ann Emerg Med* 1988; 17: 557.
148. Gremse DA, Ahman M, Boerth RC. Hypertension associated with naloxone treatment for clonidine poisoning. *J Pediatr* 1986; 108: 776-778.
149. Kosten TA. Cocaine attenuates the severity of naloxone-precipitated opioid withdrawal. *Life Sci* 1990; 47: 1617-23.

ABSTRACT

The use of naloxone in emergency medicine is primarily connected to the treatment of a syndrome known as overdose, which is caused by non-essential use of heroin and certain opioid agonists. The dose of naloxone required to be efficacious depends on the quantity of opioid assumed, its receptorial affinity and its kinetics: in propoxyphene and pentazocine intoxication, for instance, higher doses are required than those needed in the treatment of morphine or heroin overdose. Intravenous administration is the most efficacious and fast-acting method: however, in certain cases, and depending on aspects that are typical of overdose patient management (e.g.

the difficulties connected to vein access, skin scarring, severe hypotension), alternative pathways may be used. These include intra- and sub-lingual and intratracheal administration, inhalatory administration via nebulisation (possible in the presence of respiratory action only), and intramuscular and subcutaneous administration (which are efficacious in the absence of hypoperfusion). However, the most promising means of administration would appear to be intranasal administration, thanks to the relative ease of access, lower risk of contact with bodily fluids and the excellent bioavailability and rapidity of the effect, which is similar to that achieved with intravenous administration.