

ANTIDOTI

- **Carbone attivo** (antidoto universale o aspecifico); paraffina, colestiramina
- **Chelanti**
- **Antidoti sistemici** (acetilcisteina, solfato di protamina)

Antidoti che complessano il tossico, rendendolo inerte o non assorbibile dal tratto gastrointestinale

VELENO	ANTIDOTO
Vari composti chimici	Carbone attivo
arsenico, mercurio	Dimercapolo (BAL), penicillamina etc
piombo	BAL, Ca-EDTA, succimer
ferro	deferrossamina
rame	penicillamina
tallio	Blu di Prussia
eparina	Protamina solfato
digossina	Fab
Insetticidi organofosforici	pralidossima
cianuro	Nitriti (produz metaHb), idrossi-cobalamina, EDTA bicobaltico
tossine	antitossine

ANTIDOTI CHE INATTIVANO IL TOSSICO CON MEZZI FISICO-CHIMICI

- **Paraffina liquida:** utile per intossicazione per os da sostanze lipofile. Nelle intossicazioni da sostanze liposolubili (ad es., benzina, trielina, tetracloruro di carbonio) la somministrazione di paraffina produce, a livello gastrointestinale, un **compartimento oleoso**, in cui la sostanza si distribuisce preferenzialmente. Paraffina liquida (**Olio di vasellina**) è miscela purificata di idrocarburi liquidi ottenuti dal petrolio.

- **Colestiramina:** resina basica a scambio ionico; è utile nelle intossicazioni da **digitalici** con circolo entero-epatico (es. digitossina). Resina complessa i glicosidi non ancora assorbiti e interrompe il loro riassorbimento attraverso il circolo entero-epatico.

- **Si usa per os**, 4 g fino a max 12-32 g in 24 ore.

Effetti collaterali: **steatorrea** che limita assorbimento di vitamine liposolubili (vitamina K), fino alla ipoprotrombinemia.

Buona norma associare vitamina K

Colestiramina è usata anche come complessante gli acidi biliari nell'intestino, nelle forme di **ittero ostruttivo**, e come **ipocolesterolemizzante** con lo stesso meccanismo.

ANTIDOTI-TOSSICI: LEGAMI CHIMICI IRREVERSIBILI

Formazione di composti insolubili, e quindi non assorbibili, mediante reazione di salificazione o di doppio scambio.

- **Intox da ingestione di tintura di iodio**: antidoto è **sodio-tiosolfato** (100-500 ml in soluzione al 10%). Si forma iodio-tetrato insolubile (dopo reazione di doppio scambio), che viene sottratto all'assorbimento
- **Intox da tallio (veleno per topi) per os**: **sodio-ioduro** (100 ml di soluzione all'1%) porta a formazione di ioduro di tallio, che è non solubile e non assorbibile. Inoltre, l'assorbimento gastrointestinale del tallio può essere limitato dall'uso orale di Blu di Prussia (ferrocianuro-ferrico), da ripetersi. Si forma complesso non assorbibile tallio-ferrocianuro.

CHELANTI: legame coordinato covalente, con formazione di complessi chelati

LEGAME DI CHELAZIONE: quando si verifica lo scambio di un doppietto di elettroni tra un metallo e un ligando. **Legame molto forte.**

- Se la molecola del ligando contiene solo 2 gruppi donatori di elettroni, è "bidentata", e si forma un solo anello.
- Se ha più gruppi donatori, è "polidentata" e si formano più anelli che intrappolano il metallo (**CHELAZIONE - come le chele del granchio**).
- Lo scopo dei chelanti è quello di trasformare il metallo (libero di distribuirsi in tutti i compartimenti dell'organismo) in un complesso chimico in cui il metallo è legato stabilmente e che viene facilmente eliminato dall'organismo.
- **I principali chelanti sono: dimercapolo (BAL), EDTA, deferroxamina, penicillamina.**

CARATTERISTICHE DEI CHELANTI

- alta solubilità in acqua
- resistenza alla degradazione metabolica
- capacità di arrivare dove il metallo è depositato
- pronta escrezione del chelato
- capacità di chelare a pH fisiologico
- capacità di formare chelati con il metallo meno tossici dello ione metallico libero
- bassa affinità per il calcio plasmatico (altrimenti, ipocalcemia)
- maggiore affinità per l'atomo di metallo rispetto a quella per i ligandi endogeni

DIMERCAPROLO

(BAL o British Anti-Lewisite)

- Fiale; 100 mg/2 ml di solvente oleoso
- Buon chelante nelle intossicazioni da **As, Hg, oro, bismuto**, antimonio (poco utile per altri metalli)
- Forma anello **mercaptidico** stabile, intrappolando il metallo tra i due gruppi tiolici; funzione alcolica libera lo rende **facilmente eliminabile in via renale**.
- 2.5-3 mg/kg (i.m. profonda), da ripetere ogni 4-6 ore, per durata minima di 3-10 giorni.
- **Effetti collaterali**: vomito, tachicardia, crisi ipertensive (per chelazione aspecifica di gruppi metallici di enzimi essenziali)

EDETATO CALCICO DISODICO (EDTA calcico disodico)

- E' complesso in cui il calcio forma 2 anelli con il ligando organico dotato di 4 gruppi donatori di elettroni: a questo complesso potranno legarsi solo i metalli che hanno una > affinità (rispetto al calcio) per il complesso.
- Si usa per avvelenamenti da metalli, che siano in grado di spostare il calcio dal complesso chelato, occupandone il posto (Pb, Zn, Cu, Berillio).

EDETATO CALCICO DISODICO (EDTA calcico disodico)

- **Intox acuta e cronica da Pb:** questo chelante funziona come scambiatore di ioni, che cede il calcio per intrappolare il Pb, sottraendo all'organismo il Pb ione molto tossico, eliminato da rene.
- 15-25 mg/kg per flebo lenta, 2 volte/die, per 3-5 gg. Non superare 50 mg/kg/die
- **Effetti collaterali:** febbre, reazione istamino-simile con congestione nasale e lacrimazione, tossicità renale (nefropatia da EDTA, per dissociazione intratubulare del metallo e/o chelazione di metalli essenziali per le cellule del tubulo renale)

EDTA DISODICO e EDTA DICOBALTICO

- **EDTA disodico**: fiale da 10 ml al 5%, per chelare il calcio. Suggesto per intossicazione acuta da digitalici, ma difficile da fare per il rischio di determinare ipocalcemia che può portare a convulsioni e < forza contrattile del cuore. Dose: 2.5 g in flebo lenta nelle 24 ore.
- **EDTA dicobaltico**: per intossicazione acuta da cianuri e acido cianidrico. Chela lo ione cianogeno (CN⁻), grazie alla elevata affinità che il cobalto ha per questo ione. Fiale 300 mg in 20 ml. Si usa a 300-600 mg per via e.v. **Effetti collaterali**: eventuale ipocalcemia, da correggere associando calcio gluconato

DEFERROXAMINA (*Desferal*)

- **Intox da ferro:** deferroxamina ha elevata affinità per ioni ferrici. Il composto chelato si forma sia all'interno dell'apparato gastrointestinale sia in circolo (eliminato facilmente a livello renale).
- Complessa ioni ferrici di ferritina e emosiderina, poco transferrina. Il Fe dei citocromi e di Hb è inaccessibile all'azione dell'antidoto.
- Si usa per os o i.m. effetti collaterali: reazioni allergiche se e.v. è troppo rapida.
- Si usa anche per trattare emocromatosi, emosiderosi, talassemia, siderosi da trasfusione.
- **Effetti collaterali:** cataratta.

PENICILLAMINA

- **Intox da rame e morbo di Wilson** (deficit di ceruloplasmina con deposito di Cu nel fegato e SNC); penicillamina ha elevata affinità per **rame**, anche **mercurio, zinco e piombo**.
- Inibisce enzimi piridossalfosfato-dipendenti (vit B6), così determinando polineuropatie.
- Per os, 1-4 g in 24 ore
- In uso cronico, associare Vit B6 (per prevenire polineuropatia).
- **Effetti collaterali (uso cronico)**: polineuropatie, nefropatie, reazioni allergiche come quelle da penicillina
- E' ottenuta da idrolisi della penicillina

NEUTRALIZZAZIONE DIRETTA DEL TOSSICO DA PARTE DELL'ANTIDOTO, mediante legame specifico non di chelazione

- Ossime (**pralidossima**, **obidossima**) in avvelenamento da insetticidi o armi chimiche organofosforici.
- Gli organofosforici si legano stabilmente al sito esterasico dell'enzima acetilcolinesterasi, formando un enzima fosforilato, la cui rigenerazione per idrolisi spontanea non può avvenire: si accumula così acetilcolina, responsabile della sintomatologia.
- **OSSIME** hanno gruppo ammonico quaternario che è attirato dal gruppo anionico dell'enzima, mentre il gruppo ossimico è orientato per legarsi al fosforo che occupa il sito esterasico; una volta ottenuto questo doppio attacco, il complesso ossima-fosfonato si distacca, lasciando enzima acetilcolinesterasi di nuovo libera di reagire con Ach.
- **Da usare prima possibile:** infatti, enzima fosforilato va incontro a rapido invecchiamento **entro le 4-6 ore**, per cui, anche se liberato da gruppo P ad opera delle ossime, diventa inattivo.
- **Fiale per via e.v. lenta**

NEUTRALIZZAZIONE DIRETTA DEL TOSSICO DA PARTE DELL'ANTIDOTO, mediante legame specifico non di chelazione

- Sostanze metaemoglobinizzanti da utilizzare per avvelenamento da acido cianidrico e suoi sali.
- Antidoti utilizzati per produrre metaHb: nitrito di amile, sodio nitrito, 4-dimetilaminofenolo.
- Nitrito di amile (ampolle da inalare); nitrito di sodio (fiale da 10 ml, soluzione al 3%; per e.v. lenta); 4-dimetilaminofenolo (e.v., 3 mg/kg).
- Subito dopo sostanze metaemoglobinizzanti, si deve somministrare SODIO-TIOSOLFATO, che consente di eliminare come tiocianato il CN- che si libera dal complesso CN- metaHb.

NEUTRALIZZAZIONE DIRETTA DEL TOSSICO DA PARTE DELL'ANTIDOTO, mediante legame specifico non di chelazione

- La tossicità di ione cianogeno (CN^- , forma attiva) avviene mediante la sua combinazione con il Fe^{+++} della citocromossidasi mitocondriale.
- Il complesso (CN^- /citocromossidasi) è inattivo e la funzione respiratoria mitocondriale viene bloccata, producendo la IPOSSIA CITOTOSSICA tipica della intossicazione acuta. Il complesso è dissociabile e il cianuro libero è escreto come tiocianato dopo intervento di enzima rodanasi, che sposta S da tiosolfato a cianuro.
- Nella terapia di intossicazione da cianuro si sfrutta elevata affinità di CN^- verso Fe^{+++} , facendo produrre all'organismo metaemoglobina (che contiene ferro trivalente), che funziona da accettore di cianuro, spostando anche il CN^- legato a citocromossidasi (e ripristinando la respirazione mitocondriale).
- Complesso cianuro-metaHb è dissociabile e cianuro libero sarà eliminato come tiocianato, in presenza di un eccesso di tiosolfato.