

La somministrazione dei farmaci per via intranasale in ambito extra-ospedaliero: una revisione narrativa della letteratura

Intranasal drug administration in prehospital emergency setting: a narrative review of literature

■ LUIGI LUCA IZZO¹, STEFANO TRAPASSI², LORENZO RIGHI³

¹ Infermiere, Rugani Hospital, s.s. Chiantigiana 222, Loc. Colombaio, Monteriggioni (SI).

² Infermiere, UA Processi Assistenziali e Comfort Alberghieri Stabilimento Campostaggia (SI), Azienda USL Toscana Sud Est

³ Infermiere, U.A. Centrale Operativa 118 Siena-Grosseto, Azienda USL Toscana Sud Est



RIASSUNTO

Introduzione: Nel contesto delle emergenze extra-ospedaliere, è frequente la necessità di un trattamento farmacologico tempestivo ma allo stesso tempo altamente efficace del paziente, due qualità non sempre facilmente coniugabili. La via endovenosa è considerata dalla letteratura il gold standard nei setting emergenziali per la sua elevata efficacia ma il reperimento di un accesso venoso, nel complesso e variegato ambiente extra-ospedaliero, può risultare difficoltoso o impossibile, determinando un ritardato trattamento del paziente. Non meno importante è la questione relativa alle punture accidentali con aghi, criticità che si acuisce nei momenti concitati dell'emergenza, soprattutto nei precari setting pre-ospedalieri. Obiettivo di questa revisione è comprendere come la somministrazione intranasale di farmaci sia una via alternativa in ambito extra-ospedaliero in termini di efficacia, rapidità, semplicità di impiego e sicurezza.

Materiali e metodi: La ricerca delle fonti bibliografiche è stata effettuata mediante la consultazione delle banche dati Medline, CINAHL e Web of Science, nel periodo maggio-giugno 2021. I limiti applicati per la ricerca degli articoli sono stati: lingua inglese, disponibilità dei full text.

Risultati: Ventisei citazioni sono state incluse in questo lavoro. Questi articoli offrono una panoramica generale sulla somministrazione intranasale dei farmaci e analizzano i possibili utilizzi di questa via in alcune situazioni emergenziali: dolore acuto, convulsioni, overdose, stati di agitazione psicomotoria.

Conclusioni: La letteratura evidenzia come la via di somministrazione intranasale rappresenti un'alternativa vantaggiosa nelle emergenze in ambito extra-ospedaliero perché altamente efficace, capace di ridurre i tempi di trattamento e sicura per l'operatore, non richiedendo l'uso di aghi e limitando dunque il rischio di punture accidentali.

Parole Chiave: Gestione; iniezione; intranasale; Servizio Emergenza Extraospedaliera.



ABSTRACT

Introduction: The pre-hospital emergency environment often requires a fast and highly effective pharmacological treatment of the patient; two qualities that do not always easily coexist. Literature considers the intravenous route the gold standard in emergencies because of its high effectiveness; however, establishing a venous access in a complex pre-hospital scenario could be challenging or impossible, causing a delay in the treatment. Furthermore, the risk for accidental needlestick injuries could be exacerbated in the agitation of an emergency situation. The purpose of this review is to define how intranasal drug administration may represent an alternative route of administration in the pre-hospital emergency setting in terms of safety, efficacy, rapidity and ease of use.

Methods: The search for bibliographic sources was carried out by consulting Medline's database, CINAHL and Web of Science, from May to June 2021. The filters applied to research the articles were: English language and availability of full text.

Results: Twenty-six articles were included for review. These articles offer a general overview of intranasal drug administration and analyze the possible use of this route in some medical emergencies: acute pain, seizures, opioid overdose and psychomotor agitation.

Conclusions: Intranasal drug delivery represents an advantageous option in pre-hospital emergencies because of its high effectiveness, and the reduction of administration times. Moreover, it showed a high-safety profile for healthcare providers, since it doesn't require the handling of needles thereby reducing needlestick injuries.

Keywords: Administration; injections; intranasal; emergency medical services.

REVISIONE DELLA LETTERATURA

 PERVENUTO IL 18/01/2022
 ACCETTATO IL 01/05/2022

Corrispondenza per richieste:

 Dott. Lorenzo Righi,
lorenzo.righi@unisi.it

Gli autori non dichiarano la presenza di alcun conflitto d'interesse.

Questo studio non ha ricevuto finanziamenti da alcuna istituzione.

INTRODUZIONE

Nel contesto delle emergenze extra-ospedaliere, è frequente la necessità di un trattamento farmacologico tempestivo ma allo stesso tempo altamente efficace del paziente, due qualità non sempre facilmente coniugabili.

La via endovenosa è considerata dalla letteratura il *gold standard* nelle emergenze^[1] dal momento che garantisce un'elevata efficacia e un rapido ottenimento dell'effetto terapeutico ricercato. Tuttavia, il complesso e precario ambiente extra-ospedaliero, fatto di scene di incidenti stradali, catastrofi naturali, luoghi impervi oppure, più frequentemente, di abitazioni dei pazienti, può mettere l'operatore di fronte a una serie di difficoltà che possono rallentare o rendere impossibile il reperimento di un accesso venoso^[2,3]. Queste difficoltà si traducono in un ritardato trattamento del paziente^[1,4,5,6,7], in un contesto nel quale il tempo assume un ruolo decisivo. Non meno importante è la questione relativa alle punture accidentali con aghi, una criticità che si acuisce nei momenti concitati dell'emergenza, soprattutto nei precari setting pre-ospedalieri^[9].

Negli ultimi anni hanno ricevuto una considerevole attenzione la via di somministrazione intranasale e l'uso di device specifici come il MAD (mucosal atomization device)^[2,8] come opzione alternativa che permette di superare i limiti e le criticità della via endovenosa nei setting emergenziali extra-ospedalieri. La via IN (intranasale) non solo garantisce maggiore sicurezza per l'operatore perché soluzione needlefree e dunque capace di prevenire le

punture accidentali ma si rivela anche altamente efficace e in grado di ridurre i tempi di trattamento del paziente^[2,4,5,6,7,8,9,10], grazie alla sua immediatezza e alla sua semplicità di impiego, eliminando la necessità di stabilire una via venosa^[2,6,8].

MATERIALI E METODI

La ricerca delle fonti bibliografiche è stata effettuata tra maggio e giugno 2021, attraverso le banche dati: MEDLINE (via Pubmed); Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL); Clarivate Analytics's Web of Science (WoS). Il quesito a cui si è cercato di rispondere è stato: "La somministrazione di farmaci tramite la via intranasale può essere una soluzione efficace e sicura nelle emergenze extra-ospedaliere?".

La strategia di ricerca utilizzata è basata sul metodo PICOM (**tabella 1**).

La stringa di ricerca utilizzata è stata: "administration, intranasal" AND ("emergency medical services" OR "emergency department" OR "out of hospital") AND ("safety OR efficacy). I limiti applicati per la ricerca degli articoli sono stati: lingua inglese, disponibilità dei full text. Non sono stati applicati limiti temporali. I criteri per la selezione utilizzati degli studi sono descritti nella **tabella 2**.

RISULTATI

Dalla prima ricerca sono stati individuati 258 citazioni. Dopo lettura titolo e abstract risultavano pertinenti all'argomento 46 pubblicazioni. Dopo il reperimento dei full text e la lettura integrale degli articoli, 26 articoli hanno soddisfatto i criteri di inclusione ed esclusio-

ne della revisione (**figura 1**).

Dei ventisei studi inclusi per la somministrazione di farmaci per la via intranasale (IN); n°6 offrono una panoramica su efficacia, sicurezza; n°9 analizzano la gestione del dolore acuto; n°6 si concentrano sul trattamento farmacologico delle convulsioni; n°3 prendono in considerazione la gestione dell'overdose; n°2 analizzano la gestione degli stati di agitazione psicomotoria (**tabella 3**).

DISCUSSIONI

Gli studi presi in considerazione sottolineano come la somministrazione di farmaci tramite la via intranasale sia, soprattutto nell'ambito dell'emergenza extraospedaliera^[1,2], dove il fattore tempo ricopre un ruolo cruciale, una soluzione efficace, rapida e dotata di un elevato profilo di sicurezza^[2,3,4,5,6,7,8,9,10]. La tempestiva somministrazione di farmaci è fondamentale nel contesto emergenziale ma l'esigenza di ridotti tempi di trattamento può scontrarsi con le difficoltà incontrate nel reperire rapidamente un accesso venoso, procedura che può richiedere tempo e più tentativi^[2,9]; il risultato, è un ritardo complessivo nel trattamento del paziente^[1,4,5,6,7].

I fattori che possono complicare il posizionamento di un catetere venoso sono il setting extraospedaliero stesso^[11], condizioni patologiche quali le crisi epilettiche o gli stati di agitazione psicomotoria^[6] e le caratteristiche peculiari del paziente, come nel caso dei bambini, i quali richiedono esperienza e skills avanzate da parte degli operatori^[6].

Il bisogno di una via di somministrazione efficace e sicura, oltre che rapida e di facile utilizzo, ha portato negli ultimi anni ad un crescente impiego della via intranasale nei setting pre-ospedalieri^[2,9,10].

La progressiva adozione di questa via ha la potenzialità di avere un impatto decisivo nella gestione farmacologica delle emergenze^[9], eliminando la necessità di un accesso venoso in caso di difficoltoso reperimento^[3,5,8], oppure, consentendo il trattamento precoce del paziente prima ancora di reperire un accesso venoso^[3], riducendo i tempi di trattamento^[9].

La via IN risulta essere particolarmente efficace, garantendo un onset assimilabile alla via EV^[9], grazie all'elevata vascolarizzazione della mucosa nasale^[9,12] che consente un assorbimento diretto del farmaco nel torrente ematico e una biodisponibilità prevedibile^[8,12]. L'utilizzo di questa via, infatti, consente di bypassare l'effetto di primo passaggio

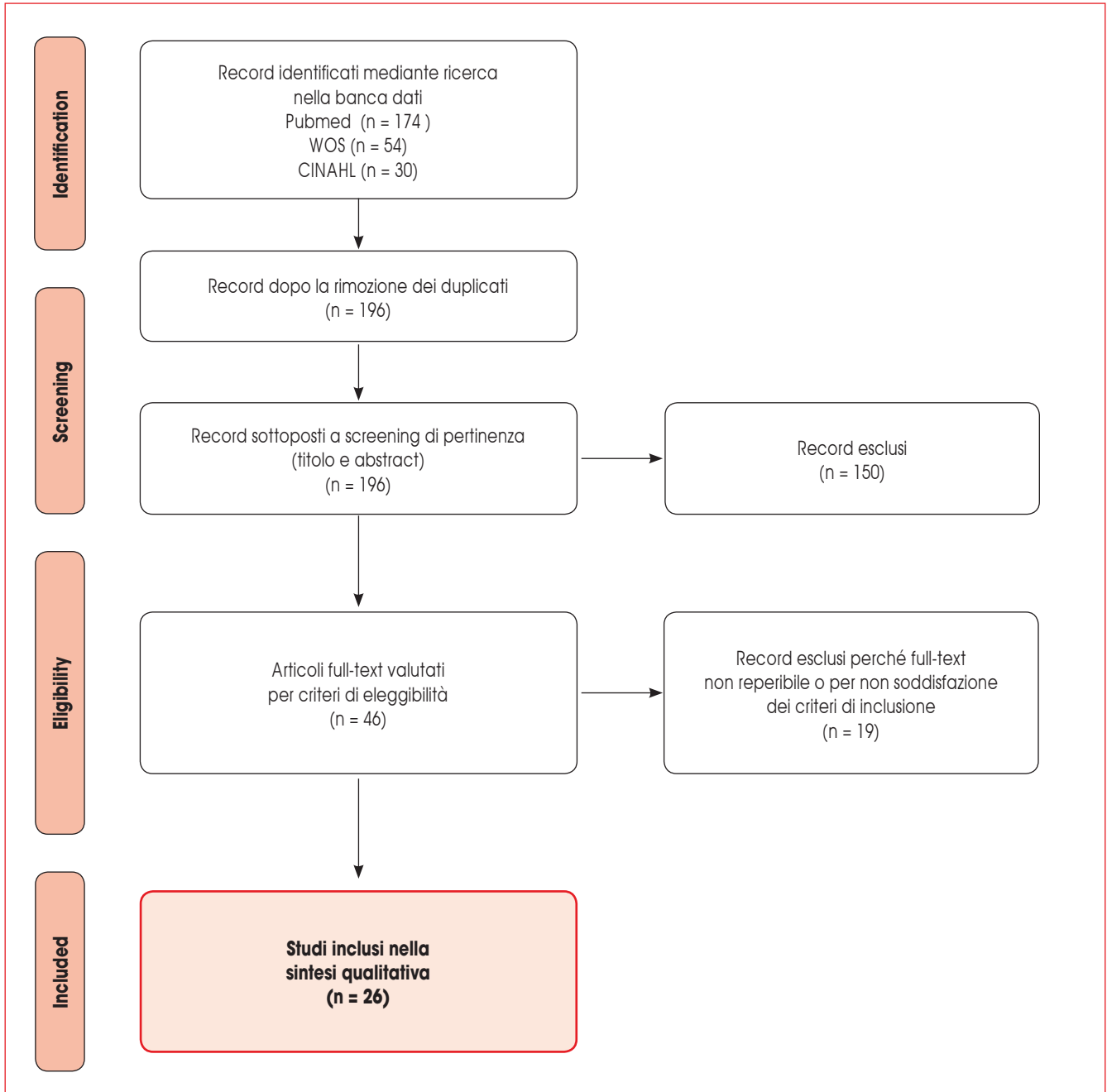
Tabella 1. Strategia PICOM

Popolazione (P):	Paziente adulto/pediatrico nelle emergenze extra-ospedaliere
Intervento (I):	Somministrazione farmaci tramite via intranasale
Comparazione (C):	-
Outcome (O):	Efficacia e sicurezza della somministrazione
Metodo (M):	Trial clinici, revisioni, studi di coorte, clinical practice guideline

Tabella 2. Criteri di inclusione e esclusione degli studi della revisione narrativa

Criteri di inclusione	Criteri di esclusione
Setting emergenziale	Setting non emergenziale
Somministrazione dei farmaci tramite la via intranasale	Somministrazione dei farmaci tramite altre vie
Gestione del dolore, delle convulsioni, delle overdose e stati di agitazione	Gestione di altro sintomo o patologia

Figura 1. Diagramma di flusso che descrive il processo di screening tratto da: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. J Clin Epidemiol. 2009 Oct; 62 (10): 1006-12.



epatico^[2,4,8,9,12]. Parallelamente, il tessuto olfattivo permette il trasporto diretto del farmaco al SNC, determinando l'attraversamento della barriera emato-encefalica^[2,4,8,9,12]. I farmaci somministrabili tramite la via intranasale devono possedere alcune fondamentali caratteristiche: devono essere lipofili, efficaci a dosi ridotte (per motivi che verranno illustrati successivamente) e molecolarmente abbastanza piccoli da poter permeare la mucosa nasale^[2,12].

La natura non invasiva^[2,4,5,8,9] della via IN porta con sé una serie di vantaggi rilevanti nell'ambito dell'emergenza extraospedaliera tra cui la non necessità di manipolare aghi^[4,8,13], i quali potrebbero costituire un ri-

schio per l'operatore, soprattutto nelle situazioni concitate dell'emergenza^[9], e la maggiore tollerabilità^[2,4,8,9], fattore particolarmente significativo nel caso dei pazienti pediatrici^[2,3,6]. Un altro vantaggio offerto dalla via IN è la sua facilità di impiego^[2,6,8]; è richiesto un addestramento minimo e nessuna competenza avanzata per il suo utilizzo^[14]. Infine, la via IN, sempre in virtù della sua non invasività, non necessita di un accesso sterile né di medicazioni preparate sterilmente, fattore che contribuisce ad una più rapida preparazione e somministrazione del farmaco^[2,4,9] in un setting precario quale può essere quello extraospedaliero.

Gli studi considerati, mettono in evidenza

le migliori performance della via intranasale tramite l'utilizzo di specifici presidi chiamati atomizer oppure mucosal atomization device^[2,4,8,9,12]. Gli atomizer, collegati ad una siringa luerlock, la quale consente un dosaggio ottimale del farmaco^[8,12], riducono la soluzione in piccolissime particelle/droplet di 30 micron^[2,8,12], permettendo la distribuzione del farmaco direttamente su una superficie più ampia della mucosa nasale^[2,4,8,9,12], favorendo l'assorbimento, l'efficacia^[2] e una maggiore biodisponibilità del farmaco stesso^[4,8,9]. Inoltre, l'utilizzo del MAD, rispetto ad altri device, permette di ridurre il fenomeno del "drug run off"^[9], ovvero la fuoriuscita del farmaco dalle narici o la sua ingestione, fatto che compro-

Tabella 3. Caratteristiche degli studi inclusi

Autore /Anno	Paese	Obiettivo	Tipologia di studio	Risultati
Claire Rickard, et al⁽¹⁾ 2007	Australia	Confrontare la somministrazione IN di fentanyl con la somministrazione EV di morfina per la gestione del dolore in ambito pre-ospedaliero	Rct	Non sono state rilevate differenze nell'efficacia tra fentanyl IN e morfina EV, rendendo la prima opzione un'alternativa efficace e rapida nei setting extra-ospedalieri
Stephen J. Stapleton et al⁽²⁾ 2016	USA	Studio circa l'efficacia della somministrazione di farmaci tramite la via intranasale nei setting emergenziali	Clinical Practice Guidelines	La via di somministrazione intranasale si è dimostrata sicura ed efficace nel trattamento dei pazienti nei setting emergenziali
Meredith Bortland, et al⁽³⁾ 2007	USA	Valutare l'efficacia della Somministrazione intranasale di fentanyl versus somministrazione EV di morfina nelle fratture delle ossa lunghe del paziente pediatrico	Rct	La somministrazione IN di fentanyl ha dimostrato di essere efficace nella gestione del dolore rispetto alla somministrazione EV di morfina
Timothy R. Wolfe, et al⁽⁴⁾ 2004	USA	Lo studio vuole verificare se la via IN possa essere una alternativa alla via endovenosa in specifiche circostanze	Revisione	La via IN ha la potenzialità di evitare, in alcune situazioni, la necessità di una linea endovenosa, aumentando la sicurezza degli infermieri operanti nelle emergenze
Jared A. Schaefer, et al⁽⁵⁾ 2015	USA	Verificare se la somministrazione intranasale di analgesici possa ridurre il "time to analgesia", eliminando la necessità di un accesso venoso	Studio retrospettivo	Lo studio dimostra come la somministrazione di fentanyl intranasale permetta di ridurre i tempi di somministrazione degli oppioidi
Anna Holdgate, MMed, et al⁽⁶⁾ 2010	Australia	Lo studio vuole verificare se l'implementazione della via IN riduce i tempi di trattamento del dolore dei pazienti pediatrici nei setting di emergenza	Studio di coorte	E' stato dimostrato che la via intranasale garantisce un trattamento piu' rapido rispetto alla somministrazione EV di morfina
Gary Andolfatto et al⁽⁷⁾ 2019	USA	Lo studio compara la ketamina IN e un placebo IN per valutare l'efficacia analgesica in 30 minuti	Rct	La ketamina IN insieme all'ossido nitroso, produce una significativa riduzione del dolore
Megan A. Rech et al⁽⁸⁾ 2017	USA	La revisione vuole valutare la letteratura disponibile riguardo la somministrazione per via intranasale nelle emergenze intra/extra ospedaliere	Revisione	La somministrazione per via IN sta divenendo sempre piu' impiegata nelle emergenze grazie alla sua efficacia, sicurezza e facilità di impiego
Abby M Bailey et al⁽⁹⁾ 2017	USA	La revisione ha l'obiettivo di valutare la letteratura disponibile riguardando la somministrazione di farmaci tramite la via intranasale in emergenza	Revisione	La via di somministrazione intranasale ha mostrato di essere una alternativa sicura ed efficace alla via IM e EV
Ahmed Belkouch et al⁽¹⁰⁾ 2015	Marocco	Lo studio vuole accertare se la somministrazione di fentanyl intranasale possa offrire un'efficace analgesia nel paziente adulto con colica renale	Studio di coorte	Il fentanyl IN ha mostrato di essere una soluzione rapida, efficace e sicura del dolore acuto da colica renale
Shachar Shimonovich et al⁽¹¹⁾ 2016	Israele	Lo studio vuole verificare l'efficacia analgesica della somministrazione di ketamina IN rispetto alla morfina EV/IM	Rct	La ketamina IN mostra efficacia e sicurezza comparabile alla morfina EV/IM
Michal Zelcer, Ran D. Goldman⁽¹²⁾ 2016	Canada	Lo studio vuole indagare se esistono vie alternative a quella endovenosa per il rapido trattamento dei bambini colpiti da convulsioni	Revisione	Il midazolam intranasale è una soluzione rapida, sicura ed efficace per gestire le convulsioni nei setting pre-ospedalieri
Daniel S. Tsz et al⁽¹³⁾ 2019	USA	Lo studio vuole descrivere l'efficacia analgesica, la durata dell'effetto analgesico e effetti collaterali associati alla somministrazione intranasale di idiomorfone nei bambini con dolore acuto in setting emergenziale	Trial clinico	La somministrazione intranasale di idiomorfone porta a una rapida e significativa diminuzione del dolore senza effetti collaterali maggiori

Autore/Anno	Paese	Obiettivo	Tipologia di studio	Risultati
Gary Andolfatto et al⁽¹⁴⁾ 2013	Canada	Studio riguardante praticabilità, efficacia e eventi avversi della somministrazione intranasale di ketamina per trattare il dolore nei setting emergenziali	Studio di coorte	La ketamina IN riduce efficacemente e rapidamente il dolore nell'88% dei pazienti nei setting emergenziali. Gli effetti collaterali sono minimi e transitori
Billy Sin et al⁽¹⁵⁾ 2018	USA	Il trial vuole valutare sicurezza ed efficacia del sufentanil intranasale come opzione primaria nel trattamento del dolore acuto in emergenza	Rct	L'uso di sufentanil IN a una dose di 0,7 mcg/kg garantisce un'analgesia rapida e sicura con un'efficacia comparabile alla morfina EV
Jason Kendall, et al⁽¹⁶⁾ 2014	UK	Obiettivo dello studio è valutare la sicurezza della somministrazione IN di di morfina nel paziente pediatrico con dolore acuto in emergenza	Studio osservazionale	Lo studio ha mostrato come le somministrazioni IN di di morfina non desti preoccupazioni circa la sua sicurezza ma solo leggeri effetti collaterali
Eric C. Silverman et al⁽¹⁷⁾ 2017	USA	Lo studio vuole sviluppare delle raccomandazioni evidence based circa il trattamento del paziente adulto e pediatrico con convulsioni	Revisione	Lo sviluppo di raccomandazioni evidence based per il trattamento pre-ospedaliero delle convulsioni è importante dal momento che è stata rilevata un'elevata variabilità dei protocolli
Mamta Kapoor et al⁽¹⁸⁾ 2014	USA	Lo studio vuole verificare l'efficacia della somministrazione di una soluzione supersaturata di diazepam tramite la via intranasale	Research Article	La somministrazione di diazepam supersaturato IN può rappresentare un'alternativa rapida in caso di stato epilettico
Eli Lahat et al⁽¹⁹⁾ 2000	Israele	Lo studio compara efficacia e sicurezza del midazolam somministrato tramite la via intranasale rispetto al diazepam EV nel trattamento delle convulsioni febbrili del paziente pediatrico	Trial clinico	Il tempo complessivo di cessazione delle convulsioni risulta essere più breve con il midazolam IN. Il midazolam IN si presenta come un'alternativa sicura ed efficace
Arpita Thakker, et al⁽²⁰⁾ 2012	India	L'obiettivo del trial è comparare la sicurezza e l'efficacia del midazolam IN rispetto al diazepam EV nel trattamento delle convulsioni nei pazienti pediatrici.	Rct	Il midazolam IN è un'alternativa sicura ed efficace. Il tempo totale di cessazione delle convulsioni è risultato più breve nel gruppo trattato con midazolam IN
Maija Holisti et al⁽²¹⁾ 2007	USA	Lo studio vuole comparare l'efficacia del midazolam IN con quella del diazepam PR	Studio retrospettivo	Il midazolam IN permette un controllo più efficace delle convulsioni nei setting pre-ospedalieri
Kenneth Williams et al⁽²²⁾ 2019	USA	L'obiettivo dello studio è elaborare una linea guida evidence based per la somministrazione di naloxone in caso di sospetta overdose	Evidence based guideline.	Il Naloxone si rivela efficace nella reversione dell'overdose. Quando non disponibile la via EV, è consigliabile ricorrere alla via IN rispetto alla IM
Erik D. Barton et al⁽²³⁾ 2005	USA	Il trial vuole esaminare l'efficacia del naloxone IN nelle overdose da oppioidi	Rct	Il naloxone IN si rivela un'alternativa efficace e più sicura per l'operatore nei setting pre-ospedalieri
Debra Kerr et al⁽²⁴⁾ 2009	USA	Lo studio vuole comparare l'efficacia del naloxone IM con il naloxone IN	Rct	Il naloxone IN si rivela un'alternativa ugualmente efficace rispetto al naloxone IM
Ryan M. Huebinger et al⁽²⁵⁾ 2020	USA	Lo studio vuole valutare l'efficacia del midazolam, somministrato tramite varie vie, nella gestione del paziente in stato di agitazione psicomotoria	Studio retrospettivo	L'impiego del midazolam consente di trattare efficacemente i pazienti agitati e/o violenti. Il midazolam IN ha mostrato medesima efficacia rispetto al midazolam IM garantendo un minor rischio di punture accidentali
Patricia A. Normandin et al⁽²⁶⁾ 2015	USA	Lo studio vuole analizzare l'efficacia della ketamina intranasale per il trattamento di pazienti agitati e/o violenti	Revisione	La ketamina IN è efficace nella gestione degli stati di forte agitazione e si rivela più umana, permettendo di evitare il ricorso alla contenzione fisica. L'assenza di aghi mette l'operatore al sicuro rispetto alle needlestick injuries

metterebbe l'efficacia della somministrazione^[9,12].

Il volume massimo somministrabile in una narice non deve essere superiore ad 1 mL^[2,4,8,9,12], ragione per cui si preferiscono farmaci disponibili in formulazioni più concentrate; la somministrazione di volumi maggiori porterebbe al fenomeno del drug run off illustrato precedentemente^[2,9,12]. Alcuni studi^[2,8] indicano come dosaggio ideale quello compreso tra 0,2 mL e 0,5 mL per narice. Nel caso sia necessario somministrare volumi maggiori, è possibile suddividere la dose in più somministrazioni tra le due narici^[2,4,8,9] ricordando di attendere circa 5 minuti tra una somministrazione e l'altra per evitare il rischio di fuoriuscita o ingestione del farmaco^[2]. I MAD presentano uno spazio morto pari a 0,1 mL^[4,8], fatto di cui deve tener conto l'operatore nella preparazione del farmaco.

Prima di procedere alla somministrazione, è buona norma ispezionare le narici del paziente per verificare la presenza di sangue e/o muco che ostacolerebbero il corretto assorbimento del farmaco^[2,4]; in questi casi, una possibile soluzione è l'aspirazione delle narici^[2]. Il ricorso alla via IN è controindicato in caso di epistassi, trauma facciale o airway compromesso^[9]. La somministrazione intranasale garantisce un profilo di sicurezza ottimale, determinando effetti collaterali lievi come irritazione nasale, cattivo sapore in bocca e lacrimazione; ulteriori effetti collaterali possono dipendere specificatamente dal farmaco somministrato^[9].

Numerosi sono i possibili impieghi della via IN. La letteratura sottolinea come il ricorso alla via IN sia ad esempio appropriato nella gestione del dolore acuto nei setting emergenziali extra-ospedalieri. Numerosi studi evidenziano come la somministrazione intranasale di vari farmaci analgesici quali fentanyl^[1,3,6,10], idromorfone^[14], sufentanil^[15], diamorfina^[16] e ketamina^[7,16], garantisca un'efficacia analgesica equiparabile a quella della morfina EV senza alcuna necessità reperire un accesso venoso, determinando quindi una riduzione dei tempi di trattamento, del "time to analgesia" e un ridotto rischio di puntura accidentale.

La via di somministrazione intranasale trova applicazione anche nel trattamento delle convulsioni, situazione che frequentemente si presenta nei setting pre-ospedalieri e che richiede un tempestivo trattamento, al fine di evitare danni neurologici^[12,17,18] e complicanze secondarie come ventilazione non adeguata, aspirazione o traumi^[17].

Gli studi considerati^[19,20,21] evidenziano come la somministrazione di Midazolam IN garantisca un'efficacia equiparabile a quella del diazepam EV e del diazepam PR (somministrazione per via rettale), una riduzione globale del tempo di cessazione delle convulsioni, eliminando il tempo necessario a reperire

un accesso venoso, nonché una maggiore sicurezza dell'operatore, maggiormente esposto alle punture accidentali a causa delle contrazioni involontarie del paziente.

La letteratura suggerisce l'impiego della via IN in un'altra situazione emergenziale che richiede un tempestivo trattamento del paziente, senza alcun ritardo: le overdose da oppioidi. Alcuni studi ed RCT^[22,23,24] evidenziano come la somministrazione di naloxone, antagonista dei recettori μ degli oppioidi noto anche con il nome di Narcan, non solo garantisce una rapida ed efficace regressione dei sintomi da intossicazione da oppioidi quali depressione respiratoria, sopore, ipotensione e marcata bradicardia ma anche una maggiore protezione dell'operatore dalle punture accidentali e dalle infezioni da HIV, HBV e HCV; la letteratura, infatti, sottolinea come gli IVDA abituali (intravenous drug abuser) presentino tassi di sieropositività più elevati rispetto alla popolazione di riferimento, determinando un rischio ancora più elevato per l'operatore in caso di puntura accidentale.

Infine, la via intranasale è un'opzione da prendere in considerazione anche nel trattamento del paziente in stato di agitazione psicomotoria, condizione che può rendere difficile e pericoloso il ricorso alla via EV o IM. Gli studi inclusi^[25,26] evidenziano come la somministrazione di midazolam o ketamina IN consenta di rendere il paziente rapidamente collaborante in piena sicurezza, eliminando l'uso di aghi.

CONCLUSIONI

Lo studio ha voluto presentare la via di somministrazione intranasale come soluzione alternativa e portatrice di numerosi vantaggi nell'ambito extraospedaliero.

La via intranasale garantisce un'efficacia comparabile alla via endovenosa, il *gold standard* nelle emergenze, e contemporaneamente consente di ridurre i tempi di trattamento, aspetto critico in ambito emergenziale, grazie alla sua immediatezza e semplicità di impiego. Il ricorso a questa via non invasiva elimina la necessità di un accesso venoso, aspetto particolarmente vantaggioso quando il complesso setting extra-ospedaliero e/o le caratteristiche peculiari o patologiche del paziente rendono difficile o impossibile il suo reperimento, ritardando il trattamento.

Altro aspetto che depone a favore della via intranasale è la sua natura needleless; la somministrazione di farmaci tramite questa via non prevede l'uso di aghi e questo mette gli operatori delle emergenze, maggiormente a rischio, al sicuro da eventuali punture accidentali e dall'esposizione alle malattie infettive.

Completa il quadro la necessità di un addestramento minimo degli operatori per il corretto utilizzo di questa via di somministrazione e degli specifici device, in particolare gli ato-

mizer.

Il ricorso alla via IN si dimostra adeguato nel trattamento di numerose e frequenti situazioni emergenziali come il dolore acuto, le convulsioni, le overdose da oppioidi e gli stati di agitazione psicomotoria, confermandosi come via di somministrazione estremamente versatile e da tenere sempre in considerazione nel soccorso extraospedaliero.

BIBLIOGRAFIA

1. CLAIRE RICKARD, PETER O'MEARA, MATTHEW McGRILL ET AL. *A Randomized controlled trial of intranasal fentanyl vs intravenous morphine for analgesia in the prehospital setting*. Am J Emerg Med. 2007 Oct;25(8):911-7. doi: 10.1016/j.ajem.2007.02.027.
2. STEPHEN J. STAPLETON, ANNA MARIA VALDEZ, MARYLOU KILLIAN ET AL. *Clinical Practice Guideline: Intranasal Medication Administration*. J Emerg Nurs. 2018 Jan;44(1);5.e1-5.e43. doi: 10.1016/j.jen.2017.11.003.
3. MEREDITH BORLAND, IAN JACOBS, BARBARA KING ET AL. *A Randomized Controlled Trial Comparing Intranasal Fentanyl to Intravenous Morphine for Managing Acute Pain in Children in the Emergency Department*. Ann Emerg Med. 2007 Mar;49(3):335-40. doi: 10.1016/j.annemergmed.2006.06.016.
4. TIMOTHY R. WOLFE AND TONY BERNSTONE. *Intranasal Drug Delivery: An Alternative to Intravenous Administration in Selected Emergency Cases*. J Emerg Nurs. 2004 Apr;30(2):141-7. doi: 10.1016/j.jen.2004.01.006.
5. JARED A. SCHAEFER, TAMARA J. MLEKODAY. *Time to opioid administration after implementation of an intranasal fentanyl protocol*. Am J Emerg Med. 2015 Dec;33(12):1805-7. doi: 10.1016/j.ajem.2015.08.050.
6. ANNA HOLDGATE, ANTHONY CAO, KA MEI LO. *The implementation of intranasal fentanyl for children in a mixed adult and pediatric emergency department reduces time to analgesic administration*. Acad Emerg Med. 2010 Feb;17(2):214-7. doi: 10.1111/j.1553-2712.2009.00636.x.
7. GARY ANDOLFATTO, KELSEY INNES, WILLIAM DICK ET AL. *Prehospital Analgesia With Intranasal Ketamine (PAIN-K): A Randomized Double-Blind Trial in Adults*. Ann Emerg Med. 2019 Aug;74(2):241-250. doi: 10.1016/j.annemergmed.2019.01.048.
8. MEGAN A RECH, BRIAN BARBAS, WHITNEY CHANEY ET AL. *When to Pick the Nose: Out-of-Hospital and Emergency Department Intranasal Administration of Medications*. Ann Emerg Med. 2017 Aug;70(2):203-211. doi: 10.1016/j.annemergmed.2017.02.015.
9. ABBY M BAILEY, REGAN A BAUM, KAROLYN HORN ET AL. *Review of Intranasally Administered Medications for Use in the Emergency Department*. J Emerg Med. 2017 Jul;53(1):38-48. doi: 10.1016/j.jemermed.2017.01.020.

10. AHMED BELKOUCH, SAAD ZIDOUH, MOSTAFA RAFAI ET AL. *Does intranasal fentanyl provide efficient analgesia for renal colic in adults?*. Pan Afr Med J. 2015 Apr 24;20:407. doi: 10.11604/pamj.2015.20.407.6010.
11. SHACHAR SHIMONOVICH, ROY GIGI, AMIR SHAPIRA ET AL. *Intranasal ketamine for acute traumatic pain in the Emergency Department: a prospective, randomized clinical trial of efficacy and safety*. BMC Emerg Med. 2016 Nov 9;16(1):43. doi: 10.1186/s12873-016-0107-0.
12. MICHAL ZELCER, RAN D GOLDMAN. *Intranasal midazolam for seizure cessation in the community setting*. Can Fam Physician. 2016 Jul;62(7):559-61.
13. DANIEL S TSZE, SHARON S PAN, KERRIN C DEPIETER ET AL. *Intranasal hydromorphone for treatment of acute pain in children: A pilot study*. Am J Emerg Med. 2019 Jun;37(6):1128-1132. doi: 10.1016/j.ajem.2019.03.013.
14. GARY ANDOLFATTO, ELAINE WILLMAN, DANIEL JOO ET AL. *Intranasal ketamine for analgesia in the emergency department: a prospective observational series*. Acad Emerg Med. 2013 Oct;20(10):1050-4. doi: 10.1111/acem.12229.
15. BILLY SIN, IAIN JEFFREY, ZACHARY HALPERN ET AL. *Intranasal Sufentanil Versus Intravenous Morphine for Acute Pain in the Emergency Department: A Randomized Pilot Trial*. J Emerg Med. 2019 Mar;56(3):301-307. doi: 10.1016/j.jemermed.2018.12.002.
16. JASON KENDALL, IAN MACONOCHE, IAN C K WONG ET AL. *A novel multipatient intranasal diamorphine spray for use in acute pain in children: pharmacovigilance data from an observational study*. Emerg Med J. 2015 Apr;32(4):269-73. doi: 10.1136/emered-2013-203226.
17. ERIC C SILVERMAN, KARL A SPORER, JUSTIN M LEMIEUX ET AL. *Prehospital Care for the Adult and Pediatric Seizure Patient: Current Evidence-based Recommendations*. West J Emerg Med. 2017 Apr;18(3):419-436. doi: 10.5811/westjem.2016.12.32066.
18. MAMTA KAPOOR, TATE WINTER, LEV LIS ET AL. *Rapid delivery of diazepam from supersaturated solutions prepared using prodrug/enzyme mixtures: toward intranasal treatment of seizure emergencies*. AAPS J. 2014 May;16(3):577-85. doi: 10.1208/s12248-014-9596-5.
19. E. LAHAT, M. GOLDMAN, J. BARR ET AL. *Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children: prospective randomised study*. BMJ. 2000 Jul 8;321(7253):83-6. doi: 10.1136/bmj.321.7253.83.
20. ARPITA THAKKER, PREETI SHANBAG. *A randomized controlled trial of intranasal-midazolam versus intravenous-diazepam for acute childhood seizures*. J Neurol. 2013 Feb;260(2):470-4. doi: 10.1007/s00415-012-6659-3.
21. MAIJA HOLSTI, BENJAMIN L SILL, SEAN D FIRTH ET AL. *Prehospital intranasal midazolam for the treatment of pediatric seizures*. Pediatr Emerg Care. 2007 Mar;23(3):148-53. doi: 10.1097/PEC.0b013e3180328c92.
22. KENNETH WILLIAMS, EDDY S. LANG, ASHISH R. PANCHAL ET AL. *Evidence-Based Guidelines for EMS Administration of Naloxone*. Prehosp Emerg Care. Nov-Dec 2019;23(6):749-763. doi: 10.1080/10903127.2019.1597955.
23. ERIK D BARTON, CHRISTOPHER B COLWELL, TIMOTHY WOLFE ET AL. *Efficacy of intranasal naloxone as a needleless alternative for treatment of opioid overdose in the prehospital setting*. J Emerg Med. 2005 Oct;29(3):265-71. doi: 10.1016/j.jemermed.2005.03.007.
24. DEBRA KERR, ANNE-MAREE KELLY, PAUL DIETZ ET AL. *Randomized controlled trial comparing the effectiveness and safety of intranasal and intramuscular naloxone for the treatment of suspected heroin overdose*. Addiction. 2009 Dec;104(12):2067-74. doi: 10.1111/j.1360-0443.2009.02724.x.
25. RYAN M HUEBINGER, HASHIM Q ZAIDI, KATIE L TATARIS ET AL. *Retrospective Study of Midazolam Protocol for Prehospital Behavioral Emergencies*. West J Emerg Med. 2020 Apr 21;21(3):677-683. doi: 10.5811/westjem.2020.3.45552.
26. PATRICIA A NORMANDIN, STACIA J KHOREY, MARGARET A DONAHUE ET AL. *Use of Intranasal Ketamine for the Severely Agitated or Violent ED Patient*. J Emerg Nurs. 2016 Jan;42(1):61-3. doi: 10.1016/j.jen.2015.09.017.

CONTRIBUTI DEGLI AUTORI:**DISEGNO DELLO STUDIO:**

Luigi Luca Izzo, Lorenzo Righi

RACCOLTA DATI:

Luigi Luca Izzo

ANALISI DEI DATI:

Luigi Luca Izzo, Stefano Trapassi

SCRITTURA MANOSCRITTO:

Luigi Luca Izzo, Stefano Trapassi, Lorenzo Righi