



TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELL'AGITAZIONE PSICOMOTORIA:

Vie di Somministrazione, Opzioni, Gestione



Dott Cecilia Mainardi
Università di Pisa



WARNING

I dati riportati non pretendono di essere esaustivi, ma soltanto di fornire uno strumento pratico di consultazione che possa essere di aiuto al clinico nella programmazione di un trattamento in situazioni di emergenza.

Le modalità di somministrazione

La via Orale

Pro e contro



- Approccio meno invasivo
- Valuta l'alleanza terapeutica
- Disponibilità di formulazioni orodispersibili a rapido rilascio (olanzapina, asenapina)



- Effetto farmacologico lento
- Metabolismo di primo passaggio
- Rischio di ab ingestis, se il paziente non ha il controllo sulla deglutizione
- E' necessaria una piena compliance al trattamento

Le modalità di somministrazione

La via intramuscolare

Pro e contro

- Velocità di somministrazione
- No metabolismo di primo passaggio
- Utilizzabile anche in pz non collaboranti
- Buona rapidità di effetto

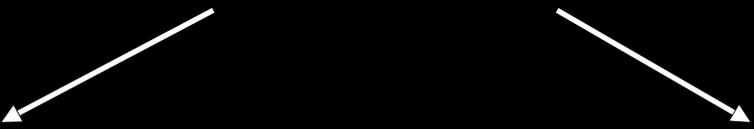
- Approccio più invasivo
- Assorbimento non ottimale in pz con scarsa perfusione del tessuto muscolare (es. insufficienza cardiaca)



Le modalità di somministrazione

La via endovenosa

Pro e contro



- Raggiunge direttamente il torrente ematico
- Immediata biodisponibilità
- Possibilità di modulare la velocità di infusione
- E' l'unica via che permette la sospensione immediata della somministrazione in caso di effetti indesiderati

- Approccio ancora più invasivo
- Problemi nell'inserimento ma soprattutto nel mantenimento di un accesso venoso in emergenza
- Necessità di monitoraggio

Situazioni in cui è **necessaria** una somministrazione parenterale

| SITUAZIONE | DIAGNOSI |
|--|---|
| Nausea e vomito severi | Chemioterapia, gastroparesi, stenosi ipertrofica del piloro, ostruzione intestinale |
| Disturbi Esofagei | Reflusso gastroesofageo severo, carcinoma, grave disfagia, discinesie esofagee |
| Grave malassorbimento | Sindrome dell'intestino corto, MICI, insufficienza pancreatica |
| Alterazioni della coscienza e/o della vigilanza | Delirium, stupor, coma |
| Nihil Per Os (NPO) | Periodo perioperatorio, ascesso o fistola intra addominale, pancreatite acute |
| Necessità di rapida tranquillizzazione | Da definire |
| Mancanza di collaborazione da parte del paziente | Da definire |
| Rischio di passaggio all'atto | Da definire |

Le modalità di somministrazione

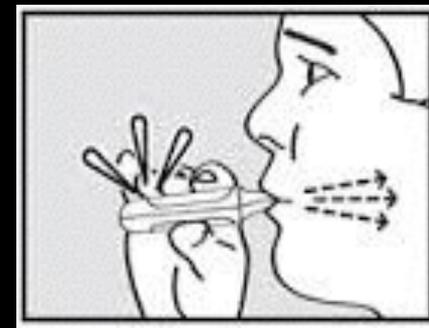
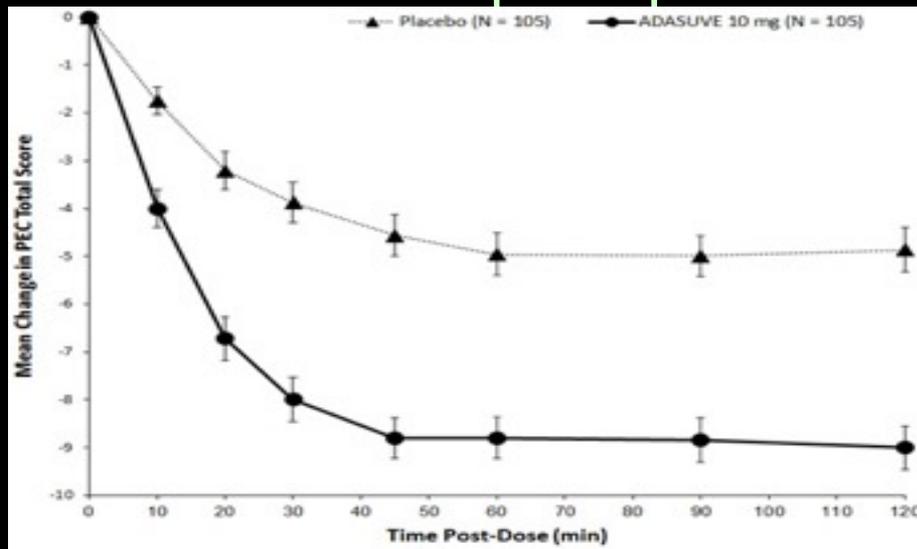
La via inalatoria



Pro e contro

- Non invasiva
- Rapidità di effetto (paragonabile alla via parenterale)
- Minimi rischi per il paziente

- Richiede un certo grado di collaborazione
- Controindicazione assoluta nel paziente con patologia polmonare con asma/BPCO
- Deve essere disponibile un beta2 agonista



OPZIONI PER IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

FARMACI PIU' COMUNEMENTE IMPIEGATI

Antipsicotici tipici

Antipsicotici atipici

Benzodiazepine

Altri psicotropi

FORMULAZIONI

DOSAGGI INIZIALI

INDICAZIONI

CONTROINDICAZIONI

PRO

CONTRO

Farmaci comunemente utilizzati nella gestione dell'agitazione acuta disponibili in formulazione orale o parenterale

| Farmaco | Dose iniziale | Via di somministrazione | Commenti |
|-----------------------|-----------------------------|-------------------------------------|--|
| Lorazepam | 0,5 - 1 mg | OS, IM, IV, subling. | Non ha metaboliti attivi. Preferito in pazienti con insufficienza epatica |
| Diazepam | 5 - 10 mg | OS, IM, IV | Usare con cautela in pz anziani (lunga emivita) e con patologie respiratorie |
| Midazolam* | 0,5 - 2 mg | IM, IV | Ridurre la dose in caso di insufficienza renale o epatica. OFF LABEL |
| Aloperidolo | 2 - 5 mg | OS, IM | Monitorare intervallo QT. Verificare sintomi extrapiramidali |
| Promazina*** | 50 mg | OS, IM | Ridurre la dose in caso di insufficienza epatica |
| Clorpromazina*** | 25 - 50 mg | OS, IM | Molto sedativo. Verificare effetti anticolinergici ed ipotensione ortostatica |
| Zuclopentixolo | 10-25 mg | OS, IM (effetto fiale da 24 a 48 h) | Efficacia equivalente rispetto ad altri antipsicotici, ma minori effetti collaterali cardiaci |
| Loxapina (inalatoria) | 9,1 mg, ripetibile dopo 2 h | Inalatoria | Deve essere disponibile un broncodilatatore ad azione rapida per trattare possibili effetti indesiderati respiratori gravi (broncospasmo). |

* = Off Label ** = Vedi Indicazione *** = teoricamente prevista la possibilità di somministrazione EV

Farmaci comunemente utilizzati nella gestione dell'agitazione acuta disponibili in formulazione orale o parenterale

| | Farmaco | Dose iniziale | Via di somministrazione | Commenti |
|--|---|--------------------------------|-------------------------|--|
| | Olanzapina | 2,5 - 10 mg | OS, IM, subl. | La somministrazione sublinguale non ha vantaggi rispetto alla orale. Molto sedativo, ma incidenza molto minore di sintomi extrapiramidali. FORMULAZIONE IM NON ASSOCIABILE A BDZ |
| | Ziprasidone | 10 - 20 mg | OS, IM | Monitorare intervallo QT |
| | Aripiprazolo | 5 - 10 mg (OS) 9,75 mg (IM) | OS, IM | Verificare eventuali sintomi extrapiramidali |
| | Asenapina | 5 - 10 mg (OS) | OS, subl. | Non indicata in pazienti con insufficienza epatica severa |
| | Trazodone** | 25 - 50 mg | OS, IM | Controindicato in caso di preesistente ipotensione, disturbi della conduzione o da blocco A-V di diverso grado o dopo infarto del miocardio |
| | Idrossizina | 50 - 100 mg | OS, IM | Ridurre la dose del 33% in caso di insufficienza epatica o renale da moderata a grave. Effetti Anticolinergici. |
| | Prometazina** | 25 mg | OS, IM | Effetti anticolinergici |
| | * = Off Label ** = Vedi Indicazione *** = teoricamente prevista la possibilità di somministrazione EV | | | |

ALOPERIDOLO

Formulazioni: Compresse da 1 mg o 5 mg, gocce orali da 2 mg/ml o 10 mg/ml, fiale intramuscolo 2 mg/ml

indicazioni:

Le formulazioni **orali** sono indicate in caso di:

- agitazione psicomotoria in caso di stati maniacali, oligofrenia, schizofrenia, alcoolismo, disordini di personalità di tipo compulsivo, paranoide ed istrionico.
- deliri ed allucinazioni in caso di schizofrenia, paranoia, confusione mentale acuta, alcoolismo (Sindrome di Korsakoff), ipocondria, disordini di personalità di tipo paranoide, schizoide, schizotipico, antisociale, alcuni casi di tipo borderline.
- movimenti coreiformi agitazione, aggressività e reazioni di fuga in soggetti anziani, tics e balbuzie, vomito, singhiozzo, sindromi da astinenza da alcool.

La formulazione **iniettabile** è indicata in caso di:

Forme resistenti di eccitamento psicomotorio, psicosi acute deliranti e/o allucinatorie, psicosi croniche.

L'impiego del prodotto ad **alte dosi** va limitato alla terapia delle forme resistenti di sindromi di eccitamento psicomotorio, psicosi acute deliranti e/o allucinatorie, psicosi croniche.

Nel trattamento dei dolori intensi generalmente in associazione con analgesici stupefacenti.

ALOPERIDOLO

controindicazioni:

- pazienti con familiarità per disturbi del ritmo, alterazioni elettrolitiche
- prolungamento del QTc
- associazione con altri NRL. Consigliabile ECG. Cautela nelle epatopatie.

dosaggi iniziali:

iniziare con dosi da 1 a 2 mg IM (1/2 o 1 fl), se dopo 30 min non sortiscono effetto è possibile ripetere la somministrazione; in seguito è possibile somministrare 2 mg ogni 1-4 ore se necessario fino ad un massimo di 10 mg/die. Considerare terapia endovenosa se tre dosi IM non hanno avuto effetto.

pro:

rapido inizio dell'effetto (picco ematico a 20 min se IM), **significativo effetto sedativo.**

contro:

limitazioni prescrittivi, necessità di informazioni, comorbidità mediche, terapie concomitanti, implicazioni medico-legali delle controindicazioni rispetto ad altri neurolettici tipici o atipici.

ARIPIPRAZOLO

formulazioni:

Disponibile in:

- compresse da 5 mg, 10 mg, 15 mg e 30 mg
- gocce 1 mg/ml
- fiale IM 7,5 mg/ml

indicazioni:

Indicato per il trattamento di:

- schizofrenia
- episodi maniacali di grado da moderato a severo del Disturbo Bipolare di Tipo I e per la prevenzione di un nuovo episodio maniacale in pazienti che hanno avuto prevalentemente episodi maniacali che hanno risposto al trattamento con aripiprazolo

controindicazioni:

- ipersensibilità al principio attivo

ARIPIPRAZOLO

dosaggi iniziali:

Per via orale la dose di partenza raccomandata per via orale è di 10 o 15 mg/die con una dose di mantenimento di 15 mg/die somministrata una volta al giorno, indipendentemente dai pasti.

Per via parenterale iniziare una fl IM da 9,75 mg, eventualmente ripetibile dopo 2 e dopo 4 ore, fino ad un massimo di tre iniezioni nelle 24 ore (oppure 30 mg nelle 24 ore, dose massima giornaliera). Raggiunge il picco d'azione in circa 30 min e si possono associare benzodiazepine fin dalla prima somministrazione (necessario somministrare i farmaci in siringhe separate per evitare la precipitazione dei composti). Non vi sono dati su pazienti con meno di 18 e sopra i 65 anni.

pro:

Non richiede aggiustamento di dosaggio in pazienti con insufficienza **epatica** da lieve a moderata. Ha ricevuto indicazione per il trattamento degli **episodi maniacali negli adolescenti** tra i 13 ed i 17 anni. Non richiede aggiustamento di dosaggio in pazienti con insufficienza **renale**.
Non vi sono restrizioni all'impiego di questo farmaco in assenza di informazioni preventive.

contro:

Scarsamente sedativo, costo elevato

LOXAPINA (old drug, new device)

POLVERE PER INALAZIONE PRE-DOSATA

indicazioni:

controllo rapido dello **stato di agitazione** da lieve a moderato in pazienti adulti affetti da schizofrenia o disturbo bipolare. I pazienti devono ricevere il trattamento abituale immediatamente dopo la regressione dei sintomi acuti di agitazione.

dosaggi iniziali:

9,1 mg. Se necessario può essere somministrata una seconda dose dopo 2h. Non devono essere somministrate più di 2 dosi. Può essere somministrata una dose più bassa da 4,5 mg se la dose da 9,1 mg non era stata ben tollerata in precedenza, o se il medico decide che la dose più bassa sia più appropriata. Il paziente deve essere tenuto sotto osservazione per segni e sintomi di broncospasmo nella prima ora dopo ciascuna dose. Deve essere somministrato solo in ambiente ospedaliero sotto la supervisione del personale sanitario. Deve essere disponibile un broncodilatatore ad azione rapida.

controindicazioni:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad amoxapina, pazienti con segni/sintomi **respiratori acuti** (ad esempio respiro sibilante) o con malattia attiva delle vie respiratorie (quali pazienti con asma o BPCO), psicosi correlata a demenza, epilessia

pro: via di somministrazione non invasiva, rapidità dell'effetto terapeutico. Buona tollerabilità

contro: possibilità di broncospasmo. E' controindicato nei pazienti con patologie polmonari (principalmente asma e BPCO). Il farmaco risulta potenzialmente epilettogeno. La somministrazione richiede un certo grado di collaborazione da parte del paziente nell'utilizzo del device.

RICONOSCIMENTO E GESTIONE DEGLI EVENTI AVVERSI

L'intervento medico non finisce con la somministrazione del farmaco, è importante monitorare il paziente, saper riconoscere e gestire gli eventuali effetti non desiderati del trattamento psicofarmacologico.

Dopo la somministrazione parenterale di farmaci psicotropi :



- **FC, FR, PA, TC** → periodicamente, fino alla ripresa dei livelli di vigilanza e delle normali capacità motorie.
- **OSSERVAZIONE CLINICA**
- →→ **Intervento in caso di instabilità emodinamica**



RICONOSCIMENTO E GESTIONE DEGLI EVENTI AVVERSI

STATO SOPOROSO

Pz incosciente

Netta riduzione dei livelli di vigilanza



monitoraggio ANCHE di
SpO₂

Non è utile continuare la
terapia in un pz già sedato

Se ↓



- Stop inibitori drive respiratorio
- Antagonisti



somministrare
O₂ e ventilare

RICONOSCIMENTO E GESTIONE DEGLI EVENTI AVVERSI

PROBLEMI CARDIOVASCOLARI

Aritmie significative

Instabilità emodinamica



STOP

ANTIPSIKOTICI:

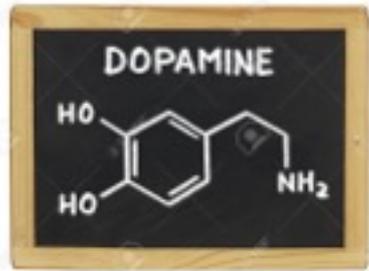
Considerare la possibilità di interrompere la tp antipsicotica, proseguendo con sole BDZ.

Monitoraggio QTc: Raccomandato con tutti gli antipsicotici, indispensabile durante la terapia parenterale con Aloperidolo.

Basic
Life
Support

TRASFERIMENTO DEL PZ

RICONOSCIMENTO E GESTIONE DEGLI EVENTI AVVERSI



DISTURBI DEL MOVIMENTO

Esordio acuto

Esordio subacuto



Reazioni distoniche acute

Parkinsonismi da farmaci

Acatisia

Sindrome Neurolettica Maligna

Attenzione nei pz che non sono mai stati trattati con antipsicotici!



CRITERI DIAGNOSTICI ED APPROCCIO AL TRATTAMENTO

Criteria per la diagnosi di **Sindrome Maligna da Neurolettici (SMN)**

- recente esposizione a farmaci antagonisti della dopamina o condizione astinenziale da farmaci dopamino agonisti
- ipertermia ($> 38^{\circ}\text{C}$ in almeno 2 occasioni)
- rigidità
- alterazione dello stato mentale
- elevazione della creatina chinasi (almeno 4 volte superiore limite del normale)
- labilità del sistema nervoso autonomo (innalzamento della pressione sanguigna, $\geq 25\%$ rispetto ai valori basali; fluttuazioni della pressione arteriosa con variazioni di ≥ 20 mm Hg (diastolica) o ≥ 25 mm Hg (sistolica) entro le 24 ore
- tachicardia ($\geq 25\%$ rispetto ai valori basali)
- tachipnea, ($\geq 50\%$ rispetto ai valori basali)
- accertamento diagnostico che risulti negativo per altre cause

modificato da Gurrera RJ, Caroff SN, Cohen A, Carroll BT, DeRoos F, Francis A, Frucht S, Gupta S, Levenson JL, Mahmood A, Mann SC, Policastro MA, Rosebush PI, Rosenberg H, Sachdev PS, Trollor JN, Velamoor VR, Watson CB, Wilkinson JR. An international consensus study of neuroleptic malignant syndrome diagnostic criteria using the Delphi method. J Clin Psychiatry. 2011 Sep;72(9):1222-8. doi: 10.4088/JCP.10m06438. Epub 2011 Jun 28

Criteria di ricerca per la **distonia acuta da Neurolettici**

Uno o più dei seguenti si sviluppa in seguito all'uso di neurolettici:

- posizioni anomale di testa o collo rispetto al resto del corpo

- spasmi dei muscoli mascellari

- disturbi della deglutizione, dell'eloquio o del respiro, disfonia

- ipertono muscolare, protrusione, ingrossamento della lingua con disturbi dell'eloquio

I sintomi e segni si sviluppano entro 7 giorni dall'inizio, dalla variazione di dosaggio dei neurolettici oppure dopo la riduzione della eventuale terapia concomitante mirata al controllo dei sintomi extrapiramidali (farmaci anticolinergici).

I sintomi e segni non sono meglio spiegati da un disturbo mentale (es. catatonia), oppure dall'esposizione a farmaci diversi dai neurolettici oppure da una condizione medica generale o neurologica.

Criteri di ricerca per il **parkinsonismo da Neurolettici**

Uno o più dei seguenti si sviluppa in seguito all'uso di neurolettici:

- tremore a riposo con frequenza da 3 a 6 cici al secondo

- rigidità a ruota dentata (segno della troclea)

- riduzione delle espressioni mimiche e della gestualità

- riduzione dei movimenti pendolari delle braccia durante la deambulazione

I sintomi e segni si sviluppano entro poche settimane dall'inizio, dalla variazione di dosaggio dei neurolettici, oppure dopo la riduzione della eventuale terapia concomitante mirata al controllo dei sintomi extrapiramidali (farmaci anticolinergici).

I sintomi e segni non sono meglio spiegati da un disturbo mentale (es. depressione), oppure dall'esposizione a farmaci diversi dai neurolettici oppure da una condizione medica generale o neurologica.

Criteria di ricerca per l'acatisia da Neurolettici

Uno o più dei seguenti si sviluppa in seguito all'uso di neurolettici:

- sensazione soggettiva fastidiosa di gambe senza riposo
- movimenti di dondolamento o oscillazione delle gambe
- dondolamento da un piede all'altro quando il soggetto è in posizione eretta
- il soggetto fa fatica a star fermo e cammina per alleviare il fastidio alle gambe

I sintomi e segni si sviluppano entro 4 settimane dall'inizio, dalla variazione di dosaggio dei neurolettici, oppure dopo la riduzione della eventuale terapia concomitante mirata al controllo dei sintomi extrapiramidali (farmaci anticolinergici).

I sintomi e segni non sono meglio spiegati da un disturbo mentale (es. agitazione, disturbo da deficit dell'attenzione/iperattività), oppure dall'esposizione a farmaci diversi dai neurolettici o da una condizione medica generale o neurologica.

RICONOSCIMENTO E GESTIONE DEGLI EVENTI AVVERSI

DEPRESSIONE RESPIRATORIA

- Può essere causata da farmaci ad azione depressogena sul drive respiratorio.
- BDZ per via endovenosa sono i farmaci più comunemente implicati.
- La somministrazione per via IM di BDZ dovrebbe comportare rischi minori, ma non essere del tutto priva di inconvenienti, dato il rischio di accumulo legato alle somministrazioni ripetute, con assorbimento irregolare e poco prevedibile.



- Occorre avere sempre a disposizione **flumazenil** (se $FR < 10$ atti/min, se $sPO_2 < 90\%$), tenendo conto della breve emivita, durante la somministrazione.
- Assistenza ventilatoria
- Trasferimento in ambiente specialistico se compare bradicardia o aritmie.

RICONOSCIMENTO E GESTIONE DEGLI EVENTI AVVERSI

IIPOTENSIONE

- Midodrina (agonista selettivo α_1 periferico) per os in somministrazioni ripetute (breve emivita).
- Se c'è il sospetto di un sovradosaggio di farmaci assicurare una terapia di supporto.
- La causa sono gli antipsicotici o le BDZ? → diverso approccio terapeutico.

In caso di ipotensione grave:

- Plasma expanders
- Corticosteroidi
- Agonisti alfa adrenergici



i neurolettici possono modificare la normale risposta a questi farmaci.

| Gestione dei possibili eventi avversi durante il trattamento farmacologico di fase acuta | | | | |
|---|------------------------------------|----------------------------------|--|----------------------|
| | Sospensione terapia in atto | Supporto parametri vitali | Trasferimento in reparto di urgenza | Altre terapie |
| Sopore | si | si | vedi cause | vedi cause |
| Eventi avversi cardiaci | si | si | si | vedi cause |
| Discinesie | no | no | no | biperidene |
| Sindrome maligna da neurolettici | si | si | si | dantrolene |
| Depressione respiratoria | si | si | vedi cause | flumazenil |
| Ipotensione | si | si | no | midodrina |

IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELL'AGITAZIONE PSICOMOTORIA

Bruno Pacciardi, Biagio Cotugno, Cecilia Mainardi



Centro Studi Farfalle di Luce