

## IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELL' AGITAZIONE PSICOMOTORIA



Bruno Pacciardi

Biagio Cotugno

Cecilia Mainardi

# IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELL' AGITAZIONE PSICOMOTORIA

Centro Studi Farfalle di Luce



# IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELL' AGITAZIONE PSICOMOTORIA

di Bruno Pacciardi, Biagio Cotugno, Cecilia Mainardi

In copertina "Careful Aiming",  
progetto grafico Biagio Cotugno

Copyright © 2015 by Farfalle di Luce Onlus

C.F. 94627300158

Via Ardigò 42, 20900 Monza (MB)

[www.farfallediluce.it](http://www.farfallediluce.it)

[www.neurofarmacologia.net](http://www.neurofarmacologia.net)

[contatti@farfallediluce.org](mailto:contatti@farfallediluce.org)

Terza edizione

Stampa online a cura del Centro Studi Farfalle di Luce,

C.F. 94627300158

Via Ardigò 42, 20900 Monza (MB)

C.F. 94627300158

Codice ISBN: 9788890390043

Tutti i diritti sono riservati.

Nessuna parte del presente volume può essere riprodotta  
in alcun modo senza il permesso scritto dell'Editore.

## ATTENZIONE:

In questo libro si descrivono pazienti difficili e situazioni ben lontane da quelle ottimali. Si deve quindi chiarire, al di là di ogni ragionevole dubbio, che l'obiettivo degli autori è quello di fornire ai clinici informazioni che possano *integrare ma non sostituire* le fonti di informazioni comunemente disponibili.

La consultazione di questo testo non esime in alcun modo il medico dalla consultazione dei testi disponibili, dallo studio dei dati più aggiornati della letteratura scientifica e dalla valutazione delle monografie riguardanti i singoli farmaci prima di effettuare ogni intervento terapeutico.

Dato che molti parametri concorrono a definire un caso clinico (e soprattutto dato che un paziente non è mai uguale ad un altro) la consultazione di questo testo non esime inoltre il clinico da un'accurata valutazione del rapporto rischio beneficio di ogni atto terapeutico nel caso specifico che si trova davanti. Si deve ricordare che tale valutazione potrà condurre a considerazioni ed atti terapeutici del tutto diversi da quanto riportato in questo lavoro.

Rimane auspicabile che le decisioni del medico dipendano dalla sua valutazione di un determinato paziente in un preciso momento e non esclusivamente dalla consultazione di un manuale informativo.

# INDICE

|                                                                                                                    |         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| INTRODUZIONE.....                                                                                                  | PAG. 10 |
| PARTE PRIMA, L'AGITAZIONE PSICOMOTORIA.....                                                                        | PAG 11  |
| Capitolo 1-DIAGNOSI DI AGITAZIONE E RAPIDA TRANQUILLIZZAZIONE.....                                                 | PAG 12  |
| <i>Diagnosi e trattamento dell'agitazione psicomotoria, sicurezza del paziente e gestione degli eventi avversi</i> |         |
| -Descrizione psicopatologica.....                                                                                  | PAG 12  |
| -Presentazione clinica.....                                                                                        | PAG 13  |
| -Incidenza e prevalenza.....                                                                                       | PAG 15  |
| -Gestione e rapida tranquillizzazione.....                                                                         | PAG 17  |
| Capitolo 2-DIAGNOSI DIFFERENZIALE: LE POSSIBILI CAUSE.....                                                         | PAG 19  |
| <i>Caratteristiche dell'agitazione e della sua controparte :la rapida tranquillizzazione</i>                       |         |
| -Cause mediche generali.....                                                                                       | PAG 22  |
| -Cause Neurologiche.....                                                                                           | PAG 25  |
| -Cause farmacologiche/esotossiche.....                                                                             | PAG 28  |
| -Cause legate all'uso di alcool e/o sostanze stupefacenti.....                                                     | PAG 29  |
| -Cause legate alla patologia psichica.....                                                                         | PAG 33  |
| Capitolo 3-TRIAGE E VALUTAZIONE.....                                                                               | PAG 38  |
| <i>Valutazione medica generale e psichiatrica del paziente agitato</i>                                             |         |
| -Anamnesi.....                                                                                                     | PAG 39  |
| -Esame Obiettivo.....                                                                                              | PAG 40  |
| -Test ematochimici e strumentali.....                                                                              | PAG 41  |
| -Impossibilità di completare la valutazione.....                                                                   | PAG 42  |
| -Il paziente a rischio e la medical clearance.....                                                                 | PAG 45  |
| -Le ipotesi diagnostiche.....                                                                                      | PAG 47  |
| -Agitazione in assenza di disturbi mentali o patologie mediche.....                                                | PAG 48  |
| Capitolo 4-DATI DELLA NEUROBIOLOGIA.....                                                                           | PAG 50  |
| <i>Gli studi sulle componenti neurali e chimiche dei disturbi comportamentali acuti</i>                            |         |

Capitolo 5-MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE DELLA TERAPIA.....PAG 55

*Somministrazione dei farmaci per via orale e per via parenterale nella pratica clinica*

-Somministrazione per via orale.....PAG 56

-Somministrazione per via intramuscolare.....PAG 57

-Somministrazione per via endovenosa.....PAG 58

-Formulazioni disponibili per la somministrazione orale e parenterale.....PAG 59

-Formulazioni disponibili per la somministrazione inalatoria.....PAG 59

Capitolo 6-OPZIONI PER IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO.....PAG 65

*Pro e contro delle più comuni opzioni farmacologiche per la rapida tranquillizzazione*

-Antipsicotici tipici.....PAG 66

-Antipsicotici atipici.....PAG 70

-Benzodiazepine.....PAG 74

-Altri psicotropi.....PAG 78

Capitolo 7-SICUREZZA DEL PAZIENTE NEL TRATTAMENTO DI FASE ACUTA.....PAG 86

*La sicurezza dei trattamenti di fase acuta nella letteratura scientifica e nella pratica clinica*

-Le informazioni nelle linee guida.....PAG 86

-La tossicità cardiovascolare.....PAG 88

-Le procedure di sicurezza.....PAG 91

Capitolo 8-RICONOSCIMENTO E GESTIONE DEGLI EVENTI AVVERSI.....PAG 96

*I possibili eventi avversi durante il trattamento farmacologico di fase acuta*

-Stato soporoso.....PAG 97

-Problemi cardiovascolari.....PAG 98

-Disturbi del movimento.....PAG 98

-Sindrome Neurolettica Maligna.....PAG 102

-Depressione respiratoria.....PAG 104

-Ipotensione.....PAG 105

PARTE SECONDA, LE SPECIAL POPULATIONS.....PAG 107

Capitolo 9-DEPRESSIONE AGITATA.....PAG 108

*La depressione agitata nelle forme unipolari, bipolari e nel paziente anziano, implicazioni terapeutiche*

|                                                                                                               |         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Capitolo 10-DELIRIUM.....                                                                                     | PAG 113 |
| <i>Lo stato confusionale acuto, la gestione del paziente ed il trattamento farmacologico</i>                  |         |
| Capitolo 11-AGITAZIONE IN PAZIENTI CON DECADIMENTO COGNITIVO.....                                             | PAG 121 |
| <i>Demenze ed alterazioni della condotta: aspetti clinici e legali, uso proprio ed improprio dei farmaci</i>  |         |
| Capitolo 12-AGITAZIONE NEL PAZIENTE CHIRURGICO.....                                                           | PAG 133 |
| <i>Fattori di rischio, gestione degli psicotropi, prevenzione e trattamento in fase pre e post operatoria</i> |         |
| Capitolo 13-AGITAZIONE CORRELATA AI DISTURBI DA USO DI ALCOLICI.....                                          | PAG 143 |
| <i>Intossicazione, astinenza e delirium tremens, farmaci anti-astinenziali, rapida tranquillizzazione</i>     |         |
| Capitolo 14-AGITAZIONE NEI PAZIENTI CON DISTURBI CARDIOVASCOLARI.....                                         | PAG 151 |
| <i>Comorbidità psichiatrica, vulnerabilità, interazioni farmacologiche e possibilità di trattamento</i>       |         |
| Capitolo 15-AGITAZIONE NEI PAZIENTI CON ALTERATA FUNZIONALITÀ RENALE....                                      | PAG 163 |
| <i>Deficit d'organo e cinetica degli psicotropi, encefalopatia uremica, dialisi, trattamenti</i>              |         |
| Capitolo 16-AGITAZIONE NEI PAZIENTI CON ALTERATA FUNZIONALITÀ EPATICA...                                      | PAG 169 |
| <i>Deficit degli emuntori e cinetica degli psicotropi, encefalopatia epatica</i>                              |         |
| Capitolo 17-AGITAZIONE NEI PAZIENTI CON DISTURBI RESPIRATORI.....                                             | PAG 176 |
| <i>Comorbidità e diagnosi differenziale, effetti iatrogeni, psicotropi e funzionalità respiratoria</i>        |         |
| Capitolo 18-AGITAZIONE NEI DISTURBI LEGATI ALL'USO DI PSICOSTIMOLANTI.....                                    | PAG 185 |
| <i>Implicazioni mediche e psicopatologia dell'uso di cocaina, amfetamine, mefedrone, ecstasy</i>              |         |
| Capitolo 19-AGITAZIONE NEI DISTURBI LEGATI ALL'USO DI OPPIACEI.....                                           | PAG 194 |
| <i>Effetti sul piano medico generale e psichico, intossicazione, forme astinenziali</i>                       |         |
| Capitolo 20-AGITAZIONE NEL PAZIENTE VIOLENTO.....                                                             | PAG 200 |
| <i>La progressione agitazione-violenza, parametri di valutazione del rischio di acting out, terapia</i>       |         |
| BIBLIOGRAFIA.....                                                                                             | PAG 210 |

# **Il trattamento farmacologico dell'agitazione psicomotoria**

Questo lavoro si propone di fornire gli elementi di base per trattare gli stati di agitazione psicomotoria che più comunemente si presentano nella pratica medica.

Il criterio guida alla base di questo progetto è stato l'interesse per la sicurezza del paziente, senza tuttavia prescindere dall'efficacia delle terapie.

Nella prima parte del testo sono descritte le varie forme di agitazione psicomotoria e le principali opzioni per il suo trattamento.

Nella seconda parte si descrivono la diagnosi ed il trattamento dell'agitazione in gruppi di pazienti considerati particolarmente a rischio dal punto di vista medico.

Nello specifico abbiamo esposto i più frequenti problemi di tollerabilità ai trattamenti dell'agitazione in popolazioni caratterizzate da peculiari vulnerabilità, quali anziani, cardiopatici, etc. (indicate nel testo come "special populations").

Sebbene siano riportate le principali caratteristiche ed alcuni dei più probabili effetti indesiderati dei farmaci, si deve ricordare che l'obiettivo di questo lavoro non è la formazione neuro-farmacologica ma piuttosto l'orientamento in ambito clinico.

Le decisioni del medico dovranno quindi, come avviene di norma, basarsi sulla consultazione dei testi disponibili e dei dati più aggiornati della letteratura scientifica.

Si è tentato di ridurre al minimo possibile il ricorso ai termini tecnici, ma data la natura degli argomenti trattati nel corso della lettura sarà inevitabile ritrovare alcuni dei più comuni termini, acronimi ed abbreviazioni che si riscontrano nella letteratura medica di settore.

---

## Introduzione

*Che cosa è l'agitazione e in quali contesti si verifica*

---

L'agitazione è una forma estrema di eccitazione, caratterizzata dall'aumento dell'attività verbale e motoria, che può essere causata da una varietà di patologie sia mediche che psichiatriche. (Nordstrom et al., 2012) L'agitazione psicomotoria non rappresenta una condizione di esclusivo interesse psichiatrico, dato che frequentemente si verifica nei più disparati contesti medici o chirurgici ove determina una compromissione del rapporto medico-paziente tale da interferire con il processo diagnostico e terapeutico. I pazienti con agitazione possono giungere all'osservazione medica non solo presso i servizi psichiatrici, ma anche presso centri di assistenza che non dispongono delle risorse adeguate alla gestione delle emergenze comportamentali (Nordstrom et al., 2012). Episodi di agitazione possono verificarsi a domicilio dei pazienti dove i medici di medicina generale, dei servizi territoriali o del servizio di emergenza 118 si trovano a dover gestire fenomeni psico-patologici acuti. Fenomeni analoghi possono anche verificarsi in pazienti ospedalizzati per interventi di chirurgia maggiore (o per importanti patologie internistiche), negli anziani ricoverati presso strutture di lungo-degenza, oppure in pazienti con intossicazioni da sostanze o patologie psichiatriche scompensate. L'agitazione è quindi un fenomeno trasversale quanto diffuso, che rende necessario un pronto intervento medico per garantire la sicurezza e la salute del paziente. Idealmente il trattamento dell'agitazione psicomotoria dovrebbe permettere il riconoscimento e l'adeguata gestione della condizione patologica alla base del quadro comportamentale acuto. In realtà purtroppo l'intervento sui casi di agitazione è scarsamente studiato in modo sistematico, con lavori sull'argomento che sono gravati da importanti limiti metodologici e pratici. Non è difficile capire come in condizioni di emergenza sia complicato ottenere campioni omogenei di pazienti per le analisi statistiche, ottenere un consenso informato ed effettuare adeguate valutazioni dei trattamenti praticati. Ne consegue che la letteratura specialistica sull'argomento è spesso carente, non conclusiva riguardo ai trattamenti disponibili, ma soprattutto contraddittoria riguardo alle terapie farmacologiche da praticare in condizioni di emergenza. Per tali motivi abbiamo cercato di raccogliere in questo lavoro quei dati che possono essere di ausilio pratico a tutti i clinici che si trovano a dover intervenire nei casi di agitazione psicomotoria.

## **PARTE PRIMA: L'AGITAZIONE PSICOMOTORIA**

## Capitolo 1 DIAGNOSI DI AGITAZIONE E RAPIDA TRANQUILLIZZAZIONE

*Caratteristiche dell'agitazione e la rapida tranquillizzazione*

---

### **- Descrizione psicopatologica**

Nella tradizione psicopatologica l'agitazione veniva classificata tra i disturbi della psicomotricità e, in tale prospettiva, rientrava nei disturbi del movimento e del comportamento

Nei testi classici l'aumento dell'attività motoria viene inquadrato in senso dimensionale spaziando dai gradi più lievi, ove assume i caratteri dell'irrequietezza (stati di intossicazione esogena, ansia, sub-euforia), fino alle forme di eccitamento psicomotorio, ove l'iperattività raggiunge il grado massimo. Lungo tale continuum l'agitazione psicomotoria “...può assumere la forma bizzarra e giocosa tipica dell'eccitamento maniacale, quella di scarica motoria incontrollata con crisi di furore pantoclastico, come nella schizofrenia catatonica, oppure ancora quella di manifestazione motoria incoordinata e inconcludente caratteristica delle demenze e delle oligofrenie...” (Sarteschi & Maggini, 1982)

Nella psichiatria contemporanea la definizione acquista caratteristiche più prettamente operative e l'agitazione viene definita da Allen e coll. come “*manifestazione fisica di un disagio interiore*”, che può essere sintomo di patologia psichica oppure di patologia medica sottostante, che giunge a determinare una compromissione dell'alleanza terapeutica.

Nel corso di sindromi oligofreniche ed epilettiche, di stati confusionali tossi-infettivi e di schizofrenia catatonica non sono rare manifestazioni di eccitamento psicomotorio che arrivano a crisi di furore, rendendo necessario il ricorso ai neurolettici ed al ricovero in ambiente specialistico. Meno grave è solitamente l'espansività dell'eccitamento maniacale che si propone tuttavia anch'essa come tipica urgenza psichiatrica. (Sarteschi & Maggini, 1982)

Oltre a tutte le condizioni psicopatologiche menzionate, gli episodi di agitazione possono anche essere un sintomo di malattie fisiche, come per esempio l'ipertiroidismo o l'ipoparatiroidismo. (Sims, Bellodi, & Battaglia, 1992).

A dispetto della sua importanza l'agitazione è stata raramente l'obiettivo di una nosografia sistematica ed il suo studio è stato inoltre complicato dalla presenza di una serie di definizioni spesso imprecise e/o in conflitto tra di loro (*J. E. Mintzer, 2006*).

La confusione terminologica si riflette anche nell'utilizzo di differenti parametri per misurare sia l'agitazione che la sua risposta ai trattamenti. Nel tentativo di standardizzare i parametri per lo studio dell'agitazione sono state sviluppate varie scale di valutazione. Riportiamo di seguito alcune delle più comunemente impiegate:

|                                               |
|-----------------------------------------------|
| -Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)        |
| -Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) |
| -Overt Aggression Scale (OAS)                 |
| -Agitated Behavior Scale (ABS)                |
| -Agitation Calmness Evaluation Scale (ACES)   |
| -Behavioral Activity Rating Scale (BARS).     |

L'utilizzo clinico delle "rating scales" per stabilire il livello di agitazione del paziente è rimasto però piuttosto limitato, dato che spesso i clinici preferiscono quantificare tale concetto in base alla capacità del paziente di collaborare o meno al trattamento (*Kopecky, Kopecky, & Yudofsky, 1998*) (*Swift, Harrigan, Cappelleri, Kramer, & Chandler, 2002*) (*Nordstrom et al., 2012*). Per ulteriori approfondimenti sull'impiego delle rating scales nella valutazione dell'agitazione si rimanda al lavoro di L. Conti (*Repertorio delle scale di valutazione in psichiatria; a cura di L. Conti, edizioni SEE Firenze, 2000*):

### **- Presentazione clinica**

*Manifestazioni precoci:* possono essere l'irrequietezza sul piano motorio o l'incapacità di mantenere fissata l'attenzione con iperreattività (sia a stimoli esterni che interni), irritabilità, attività verbale e motoria inappropriate ed afinalistiche.

*Segni di escalation:* spinta continua a parlare, volume elevato dell'eloquio, invasione dello spazio interpersonale, contrazione delle mandibole e tensione muscolare possono essere segni di aumento dei livelli di agitazione o indicatori precoci di un possibile passaggio all'atto.

*Segni fisici:* incremento della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e/o respiratoria ed insonnia accompagnano molto comunemente gli stati di agitazione.

I sintomi iniziali dell'agitazione sono prevalentemente di natura motoria, ma il quadro psicopatologico può evolvere rapidamente e coinvolgere l'intero assetto comportamentale. Una rapida progressione e/o una rapida fluttuazione dei sintomi sopra descritti contribuiscono almeno quanto la loro presenza ad indirizzare il processo diagnostico (tab. 1) (*Lindenmayer, 2000*).

Il decorso instabile nel tempo in associazione ai segni neurovegetativi ed all'attivazione ideativa e comportamentale caratterizzano in modo talmente netto lo stato psichico da consentire una pronta diagnosi. L'aggressività invece (sebbene sia tutt'altro che infrequente) non è necessariamente una caratteristica nucleare tale da indirizzare la diagnosi, dato che gli stati di agitazione possono anche presentarsi in modo privo di componenti aggressive, sia verbali che fisiche (*M. H. Allen, 2000*).

Tabella 1

| Definizione di Agitazione                       |
|-------------------------------------------------|
| Irrequietezza motoria                           |
| Iperreattività agli stimoli                     |
| Irritabilità                                    |
| Attività motoria inappropriata e/o afinalistica |
| Riduzione del sonno                             |
| Fluttuazione dei sintomi                        |

*modificato da Lindenmayer JP The pathophysiology of agitation. J Clin Psychiatry. 2000;61 Suppl 14:5-10.*

Nella più recente edizione del Manuale Diagnostico e Statistico della American Psychiatric Association (DSM-5) il termine "agitazione" ricorre nell'ambito di contesti diversi:

- Le caratteristiche di comportamento grossolanamente disorganizzato della schizofrenia
- I sintomi della catatonia
- I criteri diagnostici per un episodio maniacale nel disturbo bipolare
- I sintomi presenti nel disturbo depressivo maggiore
- Le caratteristiche dell'episodio misto del disturbo bipolare <sup>1</sup>
- I sintomi dei disturbi psico-organici

<sup>1</sup> (presenti nel DSM IV-TR ma non nel DSM 5)

- I disturbi comportamentali associati a demenza, specialmente la Demenza di Alzheimer

Nel glossario del DSM l'agitazione viene definita come: “...*Eccessiva attività motoria associata ad una sensazione di tensione interna. L'attività è generalmente improduttiva e ripetitiva ed è caratterizzata da comportamenti stereotipati come camminare, dimenarsi, sfregarsi le mani, tirare i vestiti e dall'incapacità di rimanere fermi...*” (DSM 5, 2013 )

Le alterazioni psichiche non sono l'unico parametro da valutare nella diagnosi di agitazione. Senza nulla togliere all'importanza della valutazione dello stato psichico, verrà più volte ricordato in questo lavoro che l'agitazione può anche essere dovuta a condizioni mediche generali in pazienti privi di qualsiasi psicopatologia (V. Mittal et al., 2011) (Peisah, Chan, McKay, Kurrle, & Reutens, 2011). Nella stessa prospettiva si dovrà anche ricordare l'alta probabilità che gli stati di agitazione siano riconducibili ad intossicazioni oppure ad astinenza da sostanze stupefacenti o da alcolici (Saitz, 1998). Nei casi in cui l'agitazione si associa a disturbi dello stato di coscienza e della vigilanza può configurarsi una particolare sindrome definita “*Delirium*” dagli autori anglosassoni, che richiede una trattazione autonoma rispetto agli altri quadri di agitazione (vedi special populations, cap. 11).

Date l'eterogeneità di presentazione clinica e la variabilità dei meccanismi causali (Lindenmayer, 2000) è quindi opportuno inquadrare l'agitazione come una possibile via finale comune di processi patologici diversi che spaziano dalla psichiatria, alla neurologia, alla medicina generale.

Per gli stessi motivi potrà essere molto più utile al clinico valutare l'agitazione non in senso *categoriale* (ovvero stabilire se un paziente è agitato oppure no), ma piuttosto in senso *dimensionale* (ovvero stabilire quanto è agitato il paziente e quanto è compromessa la relazione terapeutica). In tale prospettiva l'agitazione si colloca lungo un continuum che spazia dai casi di attivazione ideativa e comportamentale (che complicano le valutazioni in pronto soccorso) fino ai più gravi episodi acuti (che culminano con la violenza verso persone e oggetti).

### **- Incidenza e Prevalenza**

Il 10% di tutti gli interventi di emergenza psichiatrica riguarda l'agitazione psicomotoria (Tardiff e Sweillam 1982). Nei dipartimenti di emergenza degli stati uniti vengono visitati oltre un milione di pazienti all'anno con problemi di agitazione e fino al 50% delle visite psichiatriche richieste presso gli stessi servizi coinvolgono pazienti a rischio in tal senso (M. H. Allen & Currier, 2004). Tra i pazienti che giungono all'osservazione medica presso le strutture di emergenza psichiatrica circa il 10%

possono diventare violenti, oltre che agitati, durante la valutazione specialistica (*Huf, Alexander, & Allen, 2005*). La frequenza con cui l'agitazione si complica con l'aggressione non è nota con precisione, tuttavia secondo alcuni studi clinici effettuati su pazienti con deliri ed allucinazioni diagnosticati come schizofrenici, la presenza di eccitamento ed ostilità sarebbe associata con una incidenza di aggressioni del 9%, che senz'altro si colloca molto al di sopra della percentuale riscontrata nella popolazione generale (*Lieberman et al., 2005*).

Le emergenze psichiatriche spesso si verificano in contesti non psichiatrici quali ospedali generali, servizi di emergenza, o negli studi dei medici, creando grandi difficoltà per tutte le figure professionali coinvolte. Tali emergenze possono diventare particolarmente pericolose e dovrebbero quindi essere tempestivamente riconosciute e trattate (*Mavrogiorgou, Brune, & Juckel, 2011*).

Considerando l'attuale organizzazione dell'assistenza medica e l'avversione generale del pubblico verso i disturbi mentali di ogni genere, non dovremmo essere sorpresi nel constatare che le cure iniziali delle emergenze comportamentali spesso non sono prestate presso strutture specialistiche psichiatriche, come invece sarebbe auspicabile.

Persone con malattie mentali nel tentativo di sottrarsi allo stigma tendono a preferire le strutture d'emergenza degli ospedali generali.

Con il progredire dell'età media della popolazione, la prevalenza del deterioramento cognitivo e delle patologie mediche risulta in crescita e comporta un progressivo aumento dei casi di agitazione che si verificano presso le strutture geriatriche assistite (*Riba & Ravindranath, 2010*).

Il numero crescente di casi di delirium con agitazione nei reparti di medicina e di chirurgia sta diventando il focus principale della psichiatria di consultazione in ambiente ospedaliero (*Markowitz & Narasimhan, 2008*). Al contempo nei reparti di terapia intensiva la sua prevalenza raggiunge percentuali ancora più elevate (*Salluh et al., 2010*) ed il problema ha assunto proporzioni tali da richiedere la convocazione di una task force per studiarne le caratteristiche (*Takeuchi, Ahern, & Henderson, 2011*) (*Vilke et al., 2012*) (*Otaibachi, Cevik, Bagdure, & Nugent, 2010*) (*Samuel, Williams, & Ferrell, 2009*) (*Seitz & Gill, 2009*).

Uno studio retrospettivo effettuato presso la Scuola Medica di Hannover confermava l'alta prevalenza dei casi di emergenze psichiatriche nella totalità dei casi acuti visti dai servizi di emergenza medica (tra il 12% ed il 25%), ma soprattutto rilevava che nel 10% dei casi di emergenze psichiatriche sul territorio i medici più frequentemente chiamati a fornire le prime prestazioni al paziente erano i medici dei reparti di medicina interna ed i medici di medicina generale.

Ne consegue la crescente necessità per tali medici di possedere buone conoscenze di base riguardo alle procedure da adottare nei casi in cui le emergenze psichiatriche come l'agitazione si verifichino in contesti diversi da quelli della specialistica psichiatrica.

La stessa conclusione può essere tratta da una serie di lavori in cui è stato riscontrato che fino al 60% dei disturbi mentali che giungono all'osservazione medica negli ospedali ed in strutture non psichiatriche non vengono né correttamente diagnosticati né adeguatamente trattati (*Mavrogiorgou et al., 2011*).

### **- Gestione e rapida tranquillizzazione**

L'agitazione interferisce con la valutazione medica in un momento in cui questa è immediatamente necessaria (*Michael H Allen et al., 2005*), impedisce una diagnosi ed un trattamento adeguati (*J. M. Park, L. Park, L.M. Prager "Emergency Psychiatry" in Stern, Rosenbaum, Fava, Biederman, & Rauch, 2008*) mentre richiede un pronto intervento per evitare rischi al paziente. Pertanto il clinico chiamato ad intervenire sui casi di agitazione si trova a dover mediare tra esigenze contrastanti: da un lato il trattamento dovrebbe essere basato su una valutazione delle più probabili cause, dall'altro l'urgenza della situazione richiederebbe l'inizio di un trattamento per poter proseguire con l'iter diagnostico. Se si sospetta che l'agitazione sia secondaria ad una condizione medica generale, ma lo stato del paziente non consente di confermarlo, il medico può avviare un primo intervento per ristabilire le condizioni minime che consentano il proseguimento del processo diagnostico (colloquio, esami ematochimici, test strumentali). Una volta ridotti i livelli di agitazione e ristabilita la praticabilità di accertamenti e colloquio, si potranno formulare delle ipotesi causali del quadro acuto, cosicché l'intervento medico potrà essere finalizzato al trattamento delle cause dell'agitazione, senza risolversi in un trattamento aspecifico esclusivamente limitato alla riduzione dei sintomi (*M. P. Wilson, Pepper, Currier, Holloman, & Feifel, 2012*) (*Hays, Jolliff, & Casavant, 2012*).

Lo scopo del controllo dell'agitazione non è quindi la sedazione aspecifica, ma un ristabilimento del rapporto medico-paziente che consenta di proseguire con il processo diagnostico e terapeutico.

Purtroppo questo concetto sembra essere scarsamente applicato nella pratica clinica ed i dati disponibili mostrano un'estrema variabilità nelle modalità di gestione dei casi di agitazione in contesti di emergenza (*Bourdinaud & Pochard, 2003*).

A conferma di quanto appena detto, in un lavoro mirato all'identificazione degli obiettivi del trattamento dell'agitazione nelle strutture di emergenza il 25% degli specialisti aveva indicato il

paziente addormentato, il 43% sedato ma mobile, mentre soltanto il 32% aveva indicato come obiettivo finale desiderabile un paziente calmo e collaborante ma non sedato (*Pilowsky, Ring, Shine, Battersby, & Lader, 1992*).

In questo poco confortante panorama il concetto di *rapida tranquillizzazione* (RT) può fornire una soluzione pratica sia per i clinici che per i ricercatori. La rapida tranquillizzazione è definita come una modalità farmacologica di intervento sulle situazioni di aggressività e/o agitazione psicomotoria, finalizzata al controllo delle manifestazioni abnormi senza indurre necessariamente sedazione prolungata e/o impregnazione neurolettica (*De Fruyt & Demyttenaere, 2004*). Essa non si limita al trattamento sintomatico delle psicosi, dell'aggressione o della violenza, ma indica specificamente l'uso assertivo dei farmaci per calmare il paziente.

A differenza della *sedazione* il concetto di rapida tranquillizzazione prevede un approccio che consenta di calmare rapidamente i pazienti gravemente agitati, diminuire eventuali comportamenti pericolosi e avviare il trattamento della eventuale condizione patologica alla base dei fenomeni di agitazione. Per tale motivo la rapida tranquillizzazione è attualmente riconosciuta come l'approccio di riferimento sia per il controllo dell'agitazione in senso stretto, che per la riduzione del rischio di violenza (*Karagianis et al., 2001*) (*Dubin & Feld, 1989*) (*Mantovani, Migon, Alheira, & Del-Ben, 2010*) ed è il tipo di trattamento più citato nei lavori sulle emergenze comportamentali acute (*M. H. Allen, 2000*) (*De Fruyt & Demyttenaere, 2004*).

Essendo l'agitazione una sindrome trans-nosologica, che può verificarsi in vari disturbi differenti, la rapida tranquillizzazione ne rappresenta quindi la controparte ideale, in quanto intervento sintomatico-dimensionale focalizzato sul controllo dei sintomi acuti, che taglia trasversalmente i confini dei differenti disturbi. Tale approccio riflette inoltre la pratica clinica quotidiana nelle strutture di emergenza, ove è spesso necessario avviare dei processi decisionali in attesa di una maggiore accuratezza diagnostica (*De Fruyt & Demyttenaere, 2004*). Sebbene vi sia un numero crescente di lavori scientifici sull'argomento è sorprendente notare come, nonostante la loro diffusione e la loro importanza, lo studio dell'agitazione psicomotoria e della rapida tranquillizzazione sia soltanto agli inizi (*J. Alexander et al., 2004*) (*Nordstrom & Allen, 2007*) e come le raccomandazioni esistenti al riguardo siano soltanto in parte basate su dati della ricerca (*NICE Guidelines 2013*).

## **Capitolo 2    DIAGNOSI DIFFERENZIALE: LE POSSIBILI CAUSE**

*Condizioni mediche e psichiatriche che possono condurre all'agitazione, comorbidità e orientamento diagnostico*

---

Come abbiamo visto l'agitazione psicomotoria non riguarda soltanto le forme acute di disturbo mentale, ma può essere la via finale comune di differenti processi patologici. Abbiamo anche accennato al fatto che alcune gravi condizioni mediche generali possano inizialmente presentarsi sotto forma di agitazione psicomotoria (*Testa, Giannuzzi, Daini, et al., 2013*). Per tali motivi è intuibile come l'identificazione dei processi patologici alla base dei quadri di agitazione psicomotoria (con la relativa diagnosi differenziale) divengano questioni prioritarie. L'agitazione potrebbe essere l'unica manifestazione di una condizione medica o chirurgica che, se non riconosciuta, metterebbe in serio pericolo il paziente. Un paziente agitato a causa di una specifica malattia necessita di trattamento medico specialistico e non di una generica sedazione, che potrebbe addirittura peggiorare la situazione. Ad esempio, un paziente agitato per una sepsi generalizzata, con febbre talmente elevata da compromettere le funzioni cerebrali superiori, necessita di una terapia antibiotica, antipiretica e di osservazione in ambiente specialistico adeguato, laddove invece un massiccio intervento a base di tranquillanti potrebbe essere poco utile o addirittura francamente dannoso.

La corretta identificazione ed il tempestivo trattamento delle condizioni mediche generali coinvolte negli episodi di agitazione psicomotoria permette normalmente di risolvere l'episodio riducendo al minimo indispensabile l'intervento con farmaci psicotropi.

La parsimonia nell'utilizzo di sedativi non serve soltanto a ridurre i rischi per il paziente, ma permette anche di agevolare la diagnosi causale e la diagnosi differenziale. Se di fronte ad un episodio di agitazione psicomotoria ci limitiamo a sedare il paziente corriamo il rischio di trascurare alcuni segnali che potrebbero invece metterci sulla strada giusta per riconoscere le cause dell'attuale condizione. Al contrario, un trattamento psicotropo mirato alla stabilizzazione comportamentale del paziente, che permetta allo staff medico di completare l'iter diagnostico, può essere di grande aiuto nell'identificare e trattare la eventuale patologia medica alla base dell'agitazione.

Possiamo ricordare a questo proposito il caso di una paziente visitata in consulenza presso il reparto di medicina di urgenza per un episodio di agitazione complicato da allucinazioni uditive ed idee deliranti di nocumento. Una volta trattata con una minima dose di antipsicotico la paziente aveva un grado di collaborazione sufficiente per completare una valutazione medica generale comprendente esami ematochimici e neuroradiologici. Alla luce dei risultati era stato possibile diagnosticare una vasculite, che aveva quindi risposto positivamente alla terapia cortisonica, praticata in ambiente medico e non psichiatrico. La paziente non ha avuto in seguito ulteriori necessità di trattamenti neuro-farmacologici.

Il ruolo delle patologie mediche nell'agitazione psicomotoria non è esclusivamente di natura eziologica. Alcune condizioni mediche possono interessare pazienti che presentano quadri acuti di agitazione senza essere direttamente coinvolte nella fisiopatologia del fenomeno, configurando quindi una situazione di *comorbidità*.

Esplorare la comorbidità medica e chirurgica è di evidente importanza in un paziente in cui sarà necessaria una terapia con farmaci psicotropi, perché la condizione medica o chirurgica potrà anche non essere coinvolta dal punto di vista causale, ma potrebbe comunque influenzare drammaticamente la risposta del paziente agli eventuali trattamenti psicotropi.

In tali casi la valutazione della comorbidità assume una importanza paragonabile a quella della diagnosi e della diagnosi differenziale, essendo legata alla necessità di identificare le patologie che possono influenzare significativamente la tollerabilità al trattamento psicotropo dell'agitazione.

Il completamento di una minima valutazione medica generale del paziente agitato non dovrebbe avere solamente lo scopo di stabilire l'eventuale presenza di malattie che possono avere un ruolo causale o concausale nell'agitazione, ma anche e soprattutto quello di escludere la presenza di patologie che potrebbero mettere a rischio il paziente in caso di assunzione di psicotropi.

- Il concetto di comorbidità è stato introdotto nella letteratura medica nel 1970 per indicare una condizione clinica caratterizzata dalla presenza, contemporanea o meno, di più disturbi nello stesso paziente (ad es. un infartuato con un raffreddore)
- Attualmente tale argomento è oggetto di ricerca in psichiatria per le sue implicazioni diagnostiche e terapeutiche
- Lo studio della comorbidità medica e psichiatrica consente una più accurata diagnosi ed aumenta la precisione nell'impostazione dei trattamenti

Se un paziente presenta una condizione medica generale che al momento dell'osservazione è ben controllata, questo non implica necessariamente che possa assumere senza problemi qualunque trattamento per il controllo dell'agitazione.

Ad esempio una patologia epatica importante potrà non essere causa di agitazione, ma senz'altro indirizzerà i medici verso la scelta di farmaci psicotropi prevalentemente escreti per via renale.

Risulta ormai chiarito che il punto focale nella gestione del paziente agitato è la formulazione di ipotesi parallele in merito alle possibili cause dell'episodio e riguardo alle patologie mediche eventualmente presenti (Markowitz & Narasimhan, 2008). Ogni condizione medica, chirurgica o tossica andrà quindi esplorata sia in relazione al possibile ruolo causale nell'agitazione, che alla possibile influenza sulla tollerabilità ai trattamenti.

Tale valutazione dovrebbe essere completata *prima* di attribuire una natura esclusivamente psichiatrica ad un disturbo e *prima* di procedere con una aspecifica sedazione (Park et al 2008).

Riteniamo inoltre che alcune condizioni mediche generali dei pazienti rendano talmente complesso il processo diagnostico-terapeutico dell'agitazione psicomotoria da richiedere una trattazione autonoma di tali casistiche. Nella seconda parte di questo lavoro procederemo quindi con una descrizione più dettagliata dei percorsi diagnostici e terapeutici necessari in queste “special populations” (vedi oltre).

Per fornire uno strumento di riepilogo che aiuti il clinico ad organizzare il suo approccio alla diagnosi differenziale, e quindi alla terapia, ricordiamo di seguito alcuni dei processi patologici più frequentemente coinvolti nell'agitazione psicomotoria.

Tabella 2

| Processi Patologici nell'Agitazione Psicomotoria |                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cause                                            | Fattori di Rischio                                                                                                                                                                |
| <b>Chirurgiche</b>                               | interventi maggiori, traumi, post-operatorio in età avanzata, ustioni                                                                                                             |
| <b>Mediche</b>                                   | infezioni, ipovolemia, diselettrolitemie, ipossia, ipo/iper glicemia, endocrinopatie                                                                                              |
| <b>Neurologiche</b>                              | masse/traumi cranici, patologie cerebrovascolari, infezioni del SNC, epilessia, disturbi del movimento, malattie neurometaboliche                                                 |
| <b>Farmacologiche</b>                            | sovradosaggio/sindromi da sospensione da farmaci                                                                                                                                  |
| <b>Esotossiche</b>                               | tossici/stupefacenti/alcol                                                                                                                                                        |
| <b>Psichiche</b>                                 | fasi eccitatorie o miste dei disturbi dell'umore, fasi produttive dei disturbi psicotici, disturbi di personalità, disturbi del controllo degli impulsi, sindromi psico-organiche |

Tabella 3

| Approccio alla diagnosi differenziale |                                                                                                                |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I</b>                              | anamnesi, esame obiettivo, parametri vitali (FC, PA, SpO2, FR, Temperatura corporea)                           |
| <b>II</b>                             | stick glicemico, emocromo, elettroliti, indici di flogosi, emogasanalisi, test tossicologici, dosaggi ormonali |
| <b>III</b>                            | RX, TC, RMN, EEG, puntura lombare                                                                              |

Le voci che seguono vogliono rappresentare una rapida rassegna delle cause e dei meccanismi più frequentemente chiamati in causa nella fisiopatologia dell'agitazione psicomotoria.

Sarà opportuno ricordare che i meccanismi che andiamo a illustrare non vanno considerati un elenco esaustivo, e che possono combinarsi fra loro a comporre i più vari quadri clinici. Il medico dovrà quindi valutare caso per caso il possibile processo causale del disturbo comportamentale acuto che si trova davanti utilizzando le voci che seguono a scopo puramente orientativo.

#### - Cause mediche generali:

Le condizioni di comune riscontro in ambiente medico-internistico che incrementano il rischio di agitazione psicomotoria comprendono: gravi ustioni (*V. Huang, Figge, & Demling, 1987*) (*Brown, Henke, Greenhalgh, & Warden, 1996*), immunodeficienza acquisita e relative complicanze (*Snyder, Strain, & Fulop, 1990*) (*Gilmer & Busch, 1991*) (*Lodge, Tanner, & McKeogh, 1998*), oppure condizioni infettive, quali i

processi infettivi dell'encefalo (*Ramirez-Bermudez et al., 2005*) (*Arciniegas & Anderson, 2004*) e le infezioni delle alte e basse vie urinarie.

I meccanismi fisiopatologici più frequentemente chiamati in causa nello sviluppo di compromissioni dell'assetto comportamentale sono l'ipertermia, l'ipovolemia e gli squilibri idroelettrolitici (*Lin, Heacock, & Fogel, 2010*). Anche i pazienti con importanti scompensi metabolici oppure con gravi insufficienze degli organi emuntori possono essere considerati ad alto rischio di agitazione (vedi special populations).

In tali situazioni la presenza e le caratteristiche delle alterazioni della temperatura corporea saranno di ausilio alla diagnosi, permettendo di orientare il trattamento verso una terapia medica mirata, oltre a quella psicotropa.

Di fronte a soggetti in cui la storia clinica o il quadro sintomatologico possano sollevare il sospetto di possibili alterazioni idroelettrolitiche, scompensi glicemici, alterazioni della saturazione di ossigeno, stati d'insufficienza renale o epatica, gli opportuni accertamenti dovrebbero essere considerati una priorità assoluta.

Contrariamente alle alterazioni dell'equilibrio idroelettrolitico e della saturazione di ossigeno l'osservazione di un'associazione tra alterazioni dei livelli glicemici (soprattutto l'ipoglicemia) ed episodi di agitazione psicomotoria ha ormai unicamente valore storico (*Benton, 1988*) (*Andrade, Benton, Brain, Ramirez, & Walmsley, 1988*). In alcuni lavori recenti è stata invece esaminata la concreta possibilità di un ruolo concausale o patoplastico delle alterazioni glicemiche negli episodi di agitazione in pazienti con accertati disturbi psichiatrici (*Moritz et al., 1999*) o, più in particolare, con disturbi da uso di sostanze (*Fishbein, Dax, Lozovsky, & Jaffe, 1992*). Le oscillazioni glicemiche potrebbero infatti slatentizzare gli episodi comportamentali acuti in queste popolazioni vulnerabili.

Occorre inoltre ricordare che casi di scompenso grave che si associano all'agitazione possono ulteriormente complicarsi con aritmie, alterazioni dei livelli di coscienza e convulsioni. L'intervento medico in tali situazioni non può prescindere dalla valutazione dei rischi legati alla riduzione dello stato di coscienza ed all'abbassamento della soglia epilettica secondarie alle alterazioni mediche generali. Si dovrà quindi integrare la scelta del trattamento psicotropo, con quella dell'eventuale integrazione glicemica, idroelettrolitica o di ossigeno sulla base delle informazioni rilevabili con i comuni test disponibili in ambiente medico (stick glicemico, SpO<sub>2</sub>, etc).

L'ipossia può rappresentare una importante concausa degli episodi di agitazione, soprattutto in pazienti che presentino problematiche internistiche multiple. Il caso tipico è quello di pazienti affetti da condizioni mediche abbastanza comuni e non particolarmente gravi (lievi segni di

sofferenza cerebrale organica, modesta anemizzazione, oppure parziale e tendenzialmente compensata stenosi dei vasi cerebro afferenti) che più o meno improvvisamente cominciano a presentare sintomi e segni di agitazione, rifiutano le abituali terapie e possono mostrarsi aggressivi verso medici e familiari. In questi pazienti le condizioni che riducono l'apporto di ossigeno al sistema nervoso centrale (di per sé non sufficienti a compromettere le funzioni psichiche superiori) possono improvvisamente aggravarsi in presenza di un modesto abbassamento nei livelli di ossigenazione del sangue contribuendo allo sviluppo di fenomeni di agitazione. La misurazione dei livelli di ossigenazione del sangue con il pulso-ossimetro è piuttosto agevole, non invasiva e permette di documentare una eventuale desaturazione che, anche se modesta, necessità di tempestiva correzione e deve essere tenuta di conto nell'impostazione dell'eventuale trattamento farmacologico dell'agitazione. Una volta confermata la riduzione della saturazione, la somministrazione di ossigeno potrà infatti essere molto più efficace (e molto meno pericolosa) per il paziente della maggior parte dei sedativi.

Quadri sovrapponibili a quelli di ipossia possono essere dovuti a patologie cardiovascolari, che peraltro possono giocare un ruolo concausale nei meccanismi che conducono all'agitazione. In presenza di condizioni capaci di ridurre il flusso ematico cerebrale, un calo nella funzione di pompa del cuore può contribuire in modo determinante alla compromissione delle funzioni cerebrali superiori (*Markowitz & Narasimhan, 2008*) (*Zielmann, Petrow, Walther, & Henze, 2003*) (*Heckman et al., 2007*).

Nell'insieme delle cause endocrinologiche, quella che più di frequente può assumere il ruolo di causa efficiente in un quadro clinico di agitazione psicomotoria è la tireotossicosi. Un repentino incremento dei livelli di ormoni tiroidei comporta un quadro di alterazione comportamentale che ne mima perfettamente uno su base funzionale: si assisterà quindi a un'improvvisa attivazione ideativa e comportamentale, con palpitazioni e altri sintomi d'ansia che possono anche accompagnarsi a sintomi psicotici. Tuttavia tale condizione si accompagna a segni e sintomi che contribuiscono a orientare correttamente la diagnosi: la tireotossicosi si accompagna a intolleranza al calore, ad una storia recente di perdita di peso non intenzionale, a debolezza muscolare ed a segni fisici quali tachiaritmia, cute calda e umida, rarefazione dell'ammiccamento e retrazione palpebrale. Nei casi dubbi un dosaggio degli ormoni tiroidei consentirà agevolmente di escludere o confermare la diagnosi (*Burger & Philippe, 1992*).

Si deve ricordare come una combinazione di fattori concausali aumenti drasticamente la probabilità di uno scompenso comportamentale; in questo senso i pazienti che presentino importanti fattori aggiuntivi e di vulnerabilità come età avanzata, condizione di poli-trauma, traumi cranici, chirurgia

maggiore, ipossia, pregresso abuso di alcolici o sostanze sono da considerarsi ad alto rischio di agitazione psicomotoria (*Cavaliere, D'Ambrosio, Volpe, & Masieri, 2005*) (*G. Williams et al., 2008*).

- **Cause neurologiche:**

Numerosi disturbi del SNC possono causare disturbi comportamentali acuti, a cominciare dai traumi cranici (*Ciurli, Formisano, Bivona, Cantagallo, & Angelelli, 2011*), passando per le infezioni del sistema nervoso centrale (*Caplan, 2010*) (*Sarkari et al., 2012*), per arrivare fino alle varie forme di epilessia (*Sakakibara et al., 2012*) (*Foreman & Hirsch, 2012*).

Nel colloquio clinico sarà particolarmente importante includere quesiti specifici per esplorare l'anamnesi neurologica, domandando a pazienti e familiari di eventuali traumi cranici, ictus, neoplasie cerebrali, parkinsonismi, malattie demielinizzanti oppure vasculopatie.

Quando presente, ognuno di tali elementi può essere considerato indicativo di una potenziale eziologia neurologica dell'agitazione e rende consigliabile almeno una consultazione specialistica per stabilire la necessità di una presa in carico congiunta o di specifici presidi terapeutici aggiuntivi oltre al trattamento psicotropo (antibiotici, steroidi, immunosoppressori etc).

Gli stati di agitazione rendono complessa l'esplorazione delle capacità cognitive, pertanto, qualora sia possibile, è particolarmente utile raccogliere informazioni da terzi riguardanti la performance cognitiva precedente l'episodio attuale. Un ritardo psichico o un decadimento cognitivo possono passare in secondo piano durante la valutazione dello stato acuto di agitazione, ma rivestono una fondamentale importanza ai fini della pianificazione del trattamento farmacologico. In alcuni tipi di decadimento cognitivo l'uso di neurolettici, comunemente utilizzati per il controllo dell'agitazione, può addirittura mettere a repentaglio la sicurezza e la vita del paziente.

L'agitazione si verifica nel 70% dei pazienti ricoverati in ospedale con trauma cranico (*McNett, Sarver, & Wilczewski, 2012*) (*Bogner, Corrigan, Fugate, Mysiw, & Clinchot, 2001*) ma non sempre l'agitazione post trauma si verifica durante il ricovero. Può capitare quindi che la sede di manifestazione e gestione dell'episodio di agitazione sia extra-ospedaliera, rendendo ancora più complesso il trattamento di un paziente in post-trauma. Nelle valutazioni in regime di urgenza di pazienti scarsamente collaboranti sarà pertanto utile valutare tutti gli eventuali segni di pregresso trauma cranico evidenziabili all'esame obiettivo (dalle escoriazioni superficiali, alle ecchimosi, fino, nelle forme più gravi, all'anisocoria).

Per escludere l'ipotesi di una concausa infettiva a carico del SNC sarà utile misurare la temperatura corporea, valutare sintomi aspecifici quali cefalea, segni d'ipertensione endocranica e in particolare segni meningei che, qualora presenti, risultano altamente indicativi ai fini della diagnosi.

Nei casi ad eziologia infettiva nei quali invece sia l'immunodeficienza acquisita a determinare la compromissione dell'assetto comportamentale la diagnosi non potrà avvalersi dei dati che abbiamo sopra esposto (febbre, indici di flogosi) ed in assenza di specifiche informazioni soltanto la positività al test, o una eventuale riduzione della conta di alcune popolazioni linfocitarie (CD4), potranno contribuire ad indirizzare la diagnosi (*Chou et al., 2012*).

Una causa neurologica di agitazione piuttosto comune riguarda le anomalie a carico dell'attività elettrica cerebrale. Sia le forme conclamate di epilessia che quelle sotto soglia tendono ad accompagnarsi a discontrollo in ambito comportamentale, che però può presentarsi sotto forme molto diverse tra loro. Nei casi in cui il discontrollo che si verifica durante le crisi epilettiche sfocia nell'agitazione i fenomeni di aggressività verso persone o cose non sono intenzionali, il comportamento ha un livello di organizzazione molto basso e il paziente è più spesso confuso che aggressivo. Anche lo stato post-comiziale può lasciare il paziente parzialmente confuso, con brevi ed occasionali momenti di agitazione al termine di un attacco epilettico in cui gli agiti sono ancora più rari (*Sarkari et al., 2012*).

Nel caso invece in cui l'agitazione si verifichi nei periodi intercritici essa può essere causata da attività cerebrale anomala (sebbene sotto soglia) che conduce ad alterazioni comportamentali ad alto contenuto di impulsività. In tali casi il comportamento è organizzato e l'eventuale aggressività viene messa in atto senza che il paziente sia confuso.

Lo stato epilettico può non essere l'unica forma comiziale che contribuisce ad uno stato di agitazione. Alcune alterazioni rilevabili all'esame elettroencefalografico si ritrovano infatti frequentemente associate a patologie psichiche che hanno un ruolo patoplastico importante nello sviluppo del quadro comportamentale acuto (*Stern et al., 2008*) ed in tali casi complicano l'agitazione riducendo ulteriormente la capacità di controllo degli impulsi del paziente.

Nella valutazione delle possibili opzioni terapeutiche per questa tipologia di pazienti sarà necessario tenere presente la vulnerabilità legata alla bassa soglia epilettogena per evitare di indurre una crisi comiziale di tipo iatrogeno. L'impiego di farmaci antipsicotici per il controllo dell'agitazione potrebbe abbassare ulteriormente la soglia epilettogena determinando la crisi, mentre invece tale rischio non sussiste con l'uso di benzodiazepine date le loro proprietà anticonvulsivanti.

Diversi disturbi del movimento possono annoverarsi tra le possibili concause dell'agitazione psicomotoria, e questo ci riconduce all'importanza di una raccolta mirata delle informazioni. Quando si sospetta il ruolo concausale di una disfunzione motoria risulta nuovamente prezioso il ruolo di familiari o conoscenti eventualmente presenti ai fini di un'approfondimento anamnestico che permetta di esplorare l'eventuale presenza di disturbi quali Corea di Huntigton, Malattia di Parkinson, etc. (Paulsen, Ready, Hamilton, Mega, & Cummings, 2001). In quest'ultimo caso la diagnosi potrebbe essere facilitata dalla presenza della tipica triade sintomatologica: bradicinesia, tremore e rigidità (Marsh, 2000). Nei casi di agitazione in pazienti affetti da parkinsonismi, dovrebbe essere considerato l'utilizzo di farmaci dotati di bassa affinità con i recettori dopaminergici, evitando quindi gli antipsicotici di prima generazione (soprattutto quelli ad alta potenza) per il rischio di indurre un peggioramento dei disturbi motori. In tali casi può essere considerato l'utilizzo di antipsicotici atipici e/o di benzodiazepine.

Le demenze ed alcune emorragie cerebrali possono anch'esse concorrere a determinare uno stato di agitazione. Un caso di emorragia può essere rivelato da un accertamento neuroradiologico urgente (TC dell'encefalo), permettendo di norma un'agevole diagnosi differenziale. L'agitazione solitamente associata ad un quadro di demenza è invece di solito caratterizzata da disorientamento spazio-temporale e, comunemente, da bizzarrie comportamentali (ad esempio il comportamento del paziente può conseguire alla messa in atto di schemi motori relativi alla sua precedente attività lavorativa). L'identificazione dei livelli cognitivi e di adattamento generale precedenti l'instaurarsi del quadro di agitazione è imprescindibile ed essenziale per una corretta diagnosi in tali casi. Nei quadri di demenza l'impiego di alcuni farmaci comunemente impiegati per la RT presenta importanti limitazioni: l'uso di benzodiazepine dovrebbe essere limitato per il possibile aggravamento delle performance cognitive e del discontrollo degli impulsi, mentre quello della maggior parte degli antipsicotici andrebbe ponderato con particolare attenzione. Con l'eccezione del risperidone infatti la maggior parte degli antipsicotici atipici ed alcuni antipsicotici tipici sono controindicati in questi casi per via dell'aumento del rischio di eventi avversi cerebrovascolari.

Quando si sospetta una causa neurologica dell'agitazione ma i livelli di vigilanza e di coscienza non sono tali da consentire una raccolta anamnestica, una forma di delirium dovrebbe sempre essere presa in considerazione.

Il Delirium può essere definito come un disturbo nel livello di coscienza associato ad una ridotta capacità di dirigere, mettere a fuoco, sostenere o spostare l'attenzione associati a deficit di orientamento, a cambiamenti cognitivi, delle abilità esecutive, del linguaggio, delle senso-

percezioni, di apprendimento e memoria. Rientra tra le cause psico-organiche di agitazione ed a sua volta può essere sostenuto da alterazioni metaboliche od ormonali. Data la sua complessità il delirium necessita di una trattazione a sé stante e verrà successivamente trattato in questo lavoro (vedi special populations, cap 10).

- **Cause farmacologiche/esotossiche:**

L'esposizione a tossine ambientali di vario genere (Caplan, 2010), oppure la presenza di livelli tossici di farmaci psichiatrici o neurologici (*"Acute poisoning following ingestion of medicines: initial management. How to treat life-threatening complications and to evaluate the risk of delayed effects and psychological distress,"* 2010) dovrebbero sempre essere prese in considerazione nella diagnosi differenziale dei fenomeni di agitazione psicomotoria acuta, soprattutto nei casi in cui l'agitazione si alterna a momenti di riduzione dei livelli di vigilanza (sonnolenza, sopore) o si accompagna ad alterazioni dello stato di coscienza (stati confusionali, oniroidi o crepuscolari).

Un episodio di agitazione da farmaci dovrebbe essere sospettato soprattutto se l'insorgenza è improvvisa, recente e se l'anamnesi prossima è negativa per importanti condizioni mediche generali e per disturbi psichici maggiori.

L'esposizione a tossine ambientali può dare origine a quadri sintomatologici estremamente variabili, che dipendono dalla natura dell'agente patogeno a cui il paziente è stato esposto. In caso di sospetto lo screening tossicologico ed il contatto con il centro antiveleni di riferimento sono sempre necessari. Non sono rare alcune forme particolari di agitazione legate all'uso di farmaci bloccanti i recettori della dopamina. In proposito vale la pena di ricordare che i farmaci antidopaminergici non comprendono necessariamente solo medicinali ad effetto psicotropo (come gli antipsicotici), ma anche medicinali utilizzati in gastroenterologia (ad es. metoclopramide) oppure anche farmaci utilizzati per l'emicrania (ad es. l'associazione procloperazina e indometacina).

Quando una persona è esposta a livelli tossici di farmaci psichiatrici o antiepilettici, un quadro di agitazione alternata a disorientamento e sonnolenza può essere la prima manifestazione. Le sindromi da intossicazione da psicotropi più pericolose, come la sindrome neurolettica maligna e la sindrome serotoninergica, si manifestano con importanti alterazioni dei segni vitali quali tachicardia, instabilità dei valori pressori ed aumento della temperatura corporea. In entrambe queste condizioni possono essere rilevati alcuni segni motori le cui specificità però possono contribuire ad indirizzare la diagnosi: nella sindrome da neurolettici può esservi una rigidità

cosiddetta a " tubo di piombo", mentre nella sindrome serotoninergica è più probabile la presenza di mioclono ed iperriflessia (*Nordstrom et al., 2012*).

Alcuni antibiotici possono causare forme di agitazione complicate da alterazioni dello stato di coscienza, soprattutto in pazienti che già precedentemente all'assunzione presentavano una bassa soglia epilettogena. In soggetti dotati di determinate strutture di personalità anche farmaci quali anticolinergici o steroidi usati a dosaggi importanti possono indurre una sovrastimolazione che, oltre alla riduzione del sonno ed all'iperattivazione sul piano ideativo e comportamentale, può arrivare al punto di contribuire alla messa in atto di comportamenti aggressivi. Più frequentemente sono stati documentati episodi di questo tipo con l'uso di farmaci antibiotici che possono interferire con le catecolamine (es. linezolid) (*Farooq, Memon, Stojanovski, & Faden, 2011*) (*Sonck, Laureys, & Verbeelen, 2008*) (*Kim et al., 2012*) (*McClean, Walsh, & Condon, 2011*) (*Sahiner & Erden Aki, 2009*).

Una ulteriore distinzione da operare in caso di alterazione dello stato mentale da farmaci o da sostanze esotossiche è quella tra le alterazioni da sovradosaggio e quelle di natura astinenziale. Tale distinzione è essenziale per l'impostazione di un trattamento efficace: ad esempio l'aggressività, l'insonnia e la labilità del tono dell'umore di un paziente in astinenza da benzodiazepine si risolveranno rapidamente con la somministrazione parenterale di una benzodiazepina ad alta potenza, laddove invece, nel caso di un paziente con sintomi analoghi causati da un sovradosaggio di steroidi, lo stesso farmaco potrebbe essere totalmente inefficace.

A questo punto appare ormai evidente come nella maggioranza dei casi di agitazione un semplice ma adeguato screening medico del paziente agitato, integrato dai più comuni accertamenti strumentali, potrà da un lato agevolmente escludere la presenza delle più comuni cause mediche di agitazione e dall'altro aumenterà notevolmente la sicurezza del trattamento neurofarmacologico che potrà rendersi necessario

#### **- Cause legate all'uso di alcool e/o sostanze stupefacenti:**

Tra le cause più comuni di agitazione psicomotoria nei giovani adulti si ritrovano l'intossicazione e l'astinenza da droghe o alcol (*Nordstrom et al., 2012*), pertanto in una persona giovane che si presenta in stato di agitazione l'uso di alcol o sostanze dovrebbe sempre essere almeno preso in considerazione. Gli indizi al riguardo possono essere alcuni segni tipici di esposizione a sostanze (rossore ed iniezione congiuntivale per i cannabinoidi, miosi per gli oppiacei, movimenti a scatti per

l'ecstasy, odore caratteristico per l'alcol), oppure il ritrovamento di accessori relativi al consumo di stupefacenti(pipe, siringhe cartine, etc.).

Per quanto riguarda le sindromi di astinenza, l'alcol, le benzodiazepine e gli oppiacei sono tra le sostanze più frequentemente chiamate in causa. Le astinenze da alcol o da benzodiazepine possono causare sindromi comportamentali estremamente gravi che iniziano con il disorientamento e l'agitazione, si complicano nella loro evoluzione con fenomeni allucinatori, ed infine possono portare il paziente a crisi comiziali vere e proprie. Possono inoltre essere presenti grave instabilità del sistema nervoso autonomo, alterazioni dei parametri pressori e disfunzioni a livello cardiovascolare (*Nordstrom et al., 2012*).

Nella maggioranza dei casi di intossicazione acuta da sostanze il comportamento è caratterizzato da una generale disinibizione che facilmente può condurre ad un comportamento aggressivo e la probabilità di compiere atti violenti risulta nettamente più elevata nei pazienti agitati con abuso e dipendenza da sostanze psicotrope rispetto a tutti gli altri pazienti in cui l'agitazione è sostenuta da cause diverse (*Ely et al., 2001*).

Nei casi in cui si sospetti una agitazione sostenuta da abuso di sostanze è fondamentale cercare di scoprire quale sia la sostanza coinvolta e soprattutto distinguere i fenomeni legati all'astinenza da quelli legati all'intossicazione

L'identificazione della sostanza (e quindi del suo ruolo nell'agitazione) può però essere molto difficile sia in ragione del frequente uso di combinare le sostanze psicotrope, sia per l'impossibilità di dosare alcune delle sostanze di abuso presenti sul mercato.

Per quanto riguarda le associazioni di psicotropi, sappiamo che ad esempio l'alcol può essere assunto assieme con l'ecstasy per ottenere un maggiore effetto disinibente, oppure può essere consumato assieme a preparazioni appositamente confezionate (conosciute come "pre-party") contenenti SSRIs ed IMAO. In altri casi la cocaina, le anfetamine e/o compresse di ecstasy supplementari vengono assunte a più riprese per mantenere l'eccitazione ed uno stato di allerta, mentre gli oppiacei, altri sedativi oppure altro alcool vengono assunti per calmarsi prima del rientro a casa dopo la serata. Queste sostanze (downers) vengono anche assunte per limitare irritabilità e irrequietezza che persistono ben oltre la fine degli effetti piacevoli dell'ecstasy (*Schifano, Corkery, & Cuffolo, 2007*).

In molti casi un test tossicologico sulle urine può aiutare ad identificare la sostanza in abuso, ma è bene ricordare che molti psicotropi di uso recente non sono attualmente dosabili e che la eventuale

positività del test tossicologico non può comunque determinare con certezza una relazione di tipo causale tra esposizione allo stupefacente ed agitazione.

Oltre all'individuazione del tipo di tossico è importante cercare di stabilirne dosi e tempi di esposizione, rapportandoli all'acuzie ed all'andamento temporale dei sintomi. Ad esempio in un soggetto ampiamente esposto ed adattato alla cannabis, l'esposizione ai cannabinoidi, la sera precedente un grave episodio di agitazione con oscillazioni dello stato di coscienza e disturbi del movimento potrebbe non essere l'unica causa; sarebbe quindi opportuno non trascurare altre ipotesi completando il normale iter diagnostico. Nel caso specifico l'assunzione successiva di ecstasy, magari complicata da disidratazione e squilibrio idroelettrolitico potrebbe meglio spiegare la fenomenica comportamentale acuta.

Lo screening praticabile presso i laboratori accessibili dal pronto soccorso e dalle strutture ospedaliere normalmente comprende le seguenti sostanze:

Tabella 4

| Test Tossicologici su Siero e Urine |                                |                                        |
|-------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------|
| Sostanza                            | Tempo di rilevamento nel siero | Tempo di rilevamento nelle urine       |
| <b>Alcol</b>                        | 1 - 2 giorni                   | 1 giorno                               |
| <b>Amfetamine</b>                   | Variabile                      | 1 - 2 giorni                           |
| <b>Barbiturici</b>                  | Variabile                      | da 3 giorni a 3 settimane              |
| <b>Benzodiazepine</b>               | Variabile                      | 2 - 3 giorni                           |
| <b>Cocaina</b>                      | da poche ore fino ad 1 giorno  | 2 - 3 giorni                           |
| <b>Codeina, morfina, eroina</b>     | Variabile                      | 1 - 2 giorni                           |
| <b>THC</b>                          | Non Dosabile                   | circa 30 giorni, di più se uso cronico |
| <b>Metadone</b>                     | 15 - 29 ore                    | 2 - 3 giorni                           |
| <b>Fenciclidina</b>                 | Non Dosabile                   | 8 giorni                               |
| <b>Propossifene</b>                 | 8 - 34 ore                     | 1 - 2 giorni                           |

*modificato da Stern, T. A., Rosenbaum, J. F., Fava, M., Biederman, J., & Rauch, S. L. (2008). Massachusetts General Hospital Comprehensive Clinical Psychiatry: Elsevier Health Sciences.*

Si ricordi che una gran parte delle sostanze stupefacenti attualmente disponibili non rientrano tra quelle sopra menzionate e non sono dosabili nemmeno presso strutture di alta specializzazione.

A titolo di esempio menzioniamo di seguito alcuni esempi di stupefacenti che possono essere chiamati in causa negli episodi di agitazione e che, al momento di questa pubblicazione, non possono essere dosati sul sangue e sulle urine nei comuni laboratori ospedalieri:

- Mephedrone (stimolante paragonabile a varie anfetamine, all'ecstasy ed alla cocaina (*Schifano et al., 2011*))
- Crystal meth (stimolante estremamente potente che può essere fumato e provoca una intensa stimolazione che comprende aumento di energia, loquacità, ed eccitazione. Gli utilizzatori di questa sostanza sono molto imprevedibili e possono facilmente trasformarsi da euforici a violenti (*Schifano et al., 2007*))
- Ivory Wave (c.d. "Vanilla Sky") (uno dei diversi prodotti attualmente commercializzati come "sali da bagno". Il composto è un inibitore della ricaptazione di noradrenalina, dopamina e della serotonina, 4 volte più potente del metilfenidato e contiene inoltre sostanze analoghe alla cocaina (*Schifano et al., 2007*))

Quando le circostanze lo permettono il colloquio con il paziente rimane lo strumento diagnostico ed orientativo principale, assieme all'esame obiettivo condotto alla ricerca dei segni sopra elencati. Se il livello di collaborazione del paziente lo permette, l'intervista mirata a valutare l'uso di sostanze dovrebbe comprendere le domande elencate nella tabella seguente:

Tabella 5

| Anamnesi per abuso di sostanze                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Età del primo utilizzo                                                                         |
| Quantità e frequenza di utilizzo                                                               |
| Via di assunzione (ev, nasale, fumo, orale)                                                    |
| Ultimo utilizzo (data e dose)                                                                  |
| Conseguenze mediche dell'abuso                                                                 |
| Conseguenze sociali dell'abuso (problemi relazionali, scolastici, lavorativi, problemi legali) |
| Periodo di astinenza più lungo                                                                 |
| Trattamenti precedenti                                                                         |
| Partecipazioni a programmi di auto-aiuto                                                       |
| Rischio di sindrome astinenziale                                                               |
| Motivazione da parte del paziente per interrompere l'abuso di sostanze                         |

modificato da Stern, T. A., Rosenbaum, J. F., Fava, M., Biederman, J., & Rauch, S. L. (2008). *Massachusetts General Hospital Comprehensive Clinical Psychiatry: Elsevier Health Sciences*.

In presenza di una causa esotossica dell'agitazione che si complica con disturbi della vigilanza ed alterazioni dei parametri vitali è consigliabile proseguire l'iter diagnostico e terapeutico in ambiente protetto e dotato dei presidi necessari al supporto dei parametri vitali (ossigeno, defibrillatore, plasma expanders etc) (Nordstrom et al., 2012).

### - Cause legate alla patologia psichica

Nel paziente psichiatrico le cause di agitazione possono essere correlate sia a fattori di stress psicosociale, sia allo scompenso di un disturbo psichiatrico primario, sia ad una combinazione di entrambi. La raccolta anamnestica sarà quindi necessariamente finalizzata ad identificare eventuali precedenti contatti specialistici, i relativi interventi, le cause probabili dell'episodio attuale ed i trattamenti praticati fino al momento dell'osservazione attuale.

Nel processo diagnostico del paziente agitato è di particolare utilità pratica l'impiego del sistema multi-assiale e dei criteri diagnostici indicati nel Manuale Diagnostico e Statistico delle Malattie Mentali (DSM IV-TR2013) che incoraggiano una valutazione sistematica sia dei disturbi psichiatrici che della comorbidità medica, chirurgica e psichiatrica:

Tabella 6

| Diagnosi Multiassiale secondo il DSM |                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Asse                                 | Condizione da valutare                                                                                                                                       |
| <b>Asse I</b>                        | Disturbi Psichiatrici Maggiori (disturbi dell'umore, disturbi d'ansia, disturbi da uso di sostanze, etc.)                                                    |
| <b>Asse II</b>                       | Disturbi di Personalità o Ritardo Mentale                                                                                                                    |
| <b>Asse III</b>                      | Condizioni Mediche Generali                                                                                                                                  |
| <b>Asse IV</b>                       | Condizioni Psicosociali ed Ambientali (occupazione, relazioni sociali, educazione, abitazione, fattori contingenti di tipo economico oppure problemi legali) |
| <b>Asse V</b>                        | Livello Globale di Funzionamento (basso livello di funzionalità e di adattamento)                                                                            |

modificato da DSM-IV TR

Le più comuni patologie psichiatriche che possono produrre quadri di agitazione psicomotoria sono: Schizofrenia, Disturbo Bipolare, Depressione Maggiore, Disturbo d'Ansia Generalizzata, Disturbo

di Panico; molto più raramente l'agitazione può verificarsi nel contesto di un Disturbo Post Traumatico da Stress (*Nordstrom et al., 2012*).

La patologia psichica è considerata da alcuni autori come un fattore di rischio per la presenza di comportamenti aggressivi, agitazione ed atti violenti (*Hodgins, Piatosa, & Schiffer, 2013*) anche se, ferma restando la necessità di uno stretto monitoraggio dei soggetti ad alto rischio, tale posizione non è universalmente condivisa (*Flynn, Rodway, Appleby, & Shaw, 2013*).

A prescindere dalla probabilità di passaggio all'atto, forse può essere più utile valutare la fenomenica clinica dei comportamenti nei pazienti agitati con disturbi psichici.

Gli individui schizofrenici che presentano agitazione e sintomi produttivi (ad esempio idee deliranti di nocumento o di persecuzione) dovrebbero essere considerati particolarmente a rischio di reagire violentemente ad una minaccia anche solo percepita soggettivamente. Questi soggetti tendono ad interpretare la realtà circostante attribuendo intenzionalità malevola nei loro confronti e possono attribuire valore negativo ad eventi o atteggiamenti assolutamente neutri. Per tali ragioni è necessario considerare la possibilità che eventuali fenomeni allucinatori aumentino ulteriormente il rischio di reazioni violente.

In un recentissimo lavoro su soggetti schizofrenici con condotte aggressive gli autori ipotizzano che la schizofrenia complicata da fenomeni di agitazione, aggressività e discontrollo possa addirittura rappresentare un sottotipo genetico distinto (*Hodgins et al., 2013*).

Sia nella schizofrenia che nel disturbo bipolare le probabilità di agitazione non sono stabili nel decorso della patologia e nei diversi pazienti, ma piuttosto gli episodi tendono a presentarsi secondo un pattern abbastanza caratteristico che può essere utile rilevare ai fini della presa in carico.

I pazienti con disturbi schizofrenici o schizoaffettivi sembrano essere più a rischio di agitazione psicomotoria durante le fasi del disturbo caratterizzate da floridi fenomeni allucinatori e deliranti rispetto a quanto invece si verifica nelle fasi in cui predominano i cosiddetti sintomi negativi (appiattimento affettivo, abulia, alogia, ritiro sociale, deficit cognitivi).

Nell'ambito dei disturbi dell'umore sono le fasi espansive o miste del disturbo bipolare quelle in cui più tipicamente possono essere presenti episodi di agitazione psicomotoria, laddove invece le fasi di flessione dell'umore (sia nella depressione unipolare che bipolare) meno frequentemente si complicano con episodi di agitazione o di aggressività. I pazienti bipolari con umore espanso dimostrano spesso una tale labilità per cui a momenti di giocosità ed ilarità (peraltro eccessive e/o inadeguate) si alternano improvvisamente irritabilità, rabbia e talvolta persino idee deliranti di

onnipotenza. Tale labilità può facilmente essere responsabile del passaggio dall'eccitamento all'agitazione psicomotoria e talvolta all'aggressività.

Vi sono casi in cui l'agitazione può ritrovarsi nell'ambito di quadri sindromici a connotazione depressiva ed in tali casi viene comunemente utilizzato il termine di depressione agitata, la cui descrizione viene affrontata nella sezione dedicate alle special populations (vedi oltre).

In alcuni pazienti affetti da depressione unipolare la grave flessione timica può accompagnarsi a fenomeni allucinatori uditivi (sotto forma di voci che denigrano, offendono o deridono) ed il paziente si presenterà all'osservazione clinica in stato di allarme, magari in lacrime inarrestabili ma irrequieto sul piano motorio, con atteggiamenti di ascolto. Il paziente agitato con depressione psicotica ha una maggiore probabilità di atteggiamenti ostili o passaggi all'atto e pertanto si dovrà considerare un trattamento che comprenda anche l'uso di benzodiazepine ed antipsicotici (*Fava et al., 2000*) (*Malhi, Tanious, & Berk, 2012*) (*Naumann, Mavrogiorgou, Pajonk, & Juckel, 2012*) (*Hankin, Bronstone, & Koran, 2011*).

L'ansia e gli attacchi di panico sono fenomeni frequentemente osservati negli ambienti di emergenza ma i quadri clinici di presentazione dell'ansia normalmente non comprendono le forme di attivazione ideativa e comportamentale tipiche dell'agitazione psicomotoria (irrequietezza motoria, irritabilità, iperattività finalistica, logorrea). Un paziente ansioso *non* è necessariamente un paziente agitato ed i due termini non sono sinonimi, ma piuttosto identificano quadri clinici enormemente differenti per prognosi, approccio terapeutico e necessità di presa in carico.

A differenza dell'agitazione le comuni forme di disturbo d'ansia rispondono prontamente alle terapie ansiolitiche e normalmente non richiedono osservazione specialistica prolungata al di fuori della fase acuta (*Malhi et al., 2012*). Le forme ansiose che invece effettivamente si complicano con fenomeni di agitazione psicomotoria sono talmente rare che in tali casi è opportuno esplorare l'eventualità di una comorbidità con disturbi psichiatrici più gravi.

I livelli di agitazione psicomotoria nei pazienti con disturbi della personalità variano a seconda dello stato del paziente e dalla gravità del disturbo, andando da una blanda attivazione ad uno stato altamente eccitato con aggressività marcata e violenza. Il disturbo di personalità antisociale è il più frequentemente associato con comportamenti impulsivi e criminali e con l'abuso di sostanze. Il disturbo di personalità borderline è anch'esso frequentemente caratterizzato da agiti violenti diretto verso se stessi o gli altri, nel contesto del discontrollo degli impulsi tipico del disturbo. I pazienti con disturbo paranoide di personalità spesso reagiscono violentemente a minacce percepite soggettivamente oppure in risposta a sintomi psicotici (*Stein et al., 1993*) (*M. Goodman & New, 2000*). Nel

loro complesso gli agiti violenti e più in generale gli episodi di agitazione sembrano più rappresentati nei disturbi di personalità del cluster B (tendenzialmente caratterizzati da atteggiamenti emotivi, drammatici ed impulsivi) rispetto a quelli del cluster A (tendenzialmente caratterizzati da atteggiamenti “eccentrici”, isolamento e diffidenza), ed ancora più raramente l'agitazione rappresenta un problema per i pazienti con disturbi di personalità del cluster C (tendenzialmente caratterizzati da comportamenti legati all'ansia o alla paura).

Nonostante vi siano scarsi dati sul trattamento farmacologico nei pazienti con disturbi di personalità (Paris, 2008) (Laugharne & Flynn, 2013) alcuni autori consigliano l'impiego di antipsicotici atipici nei disturbi di personalità complicati da sintomi psicotici e l'uso degli stabilizzatori dell'umore nei casi caratterizzati da comportamenti impulsivi o aggressivi, soprattutto nei disturbi paranoide, antisociale e borderline (Ripoll, Triebwasser, & Siever, 2011) (Quante, Ropke, Merkl, Anghelescu, & Lammers, 2008).

In generale i pazienti con un primo esordio di sintomatologia psichiatrica o che presentano una sintomatologia che è in contrasto con i sintomi psichiatrici precedentemente presentati dovrebbero essere valutati ancora più accuratamente, data la non trascurabile possibilità di una concausa medica generale. La presenza di sintomi psicotici quali deliri o allucinazioni visive o uditive nel paziente agitato va studiata con particolare attenzione in quanto essa non esclude in alcun modo la possibilità della compresenza di fattori causali di tipo organico oppure di un problema correlato con l'uso di sostanze (Stern et al., 2008) e rende comunque consigliabile procedere con accertamenti di tipo neuroradiologico per escludere la presenza di masse a livello dell'encefalo (Johnsen, Hugdahl, Fusar-Poli, Kroken, & Kompus, 2013) (Marder, 2012).

Ricordiamo che esistono numerose condizioni organiche capaci di precipitare sintomi neuro-psichiatrici e riportiamo di seguito alcune delle condizioni organiche più frequentemente chiamate in causa.

Tabella 7

| <b>Cause organiche per sintomi psichiatrici (acronimo <u>VICTIMS DIE</u>)</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><u>V</u>ascolari</b>                                                       | Demenza multi infartuale, altre sindromi ischemiche, encefalopatia ipertensiva, vasculiti                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b><u>I</u>nfettive</b>                                                       | Infezioni urinarie, sindromi da immunodeficienza acquisita, ascesso encefalico, meningite, encefalite, neurosifilide, tubercolosi, malattia da prioni                                                                                                                                                                                                                   |
| <b><u>N</u>eoplastiche (<i>Cancer</i>)</b>                                    | Neoplasie del SNC (primarie o metastatiche), neoplasie endocrine, neoplasie pancreatiche, sindromi paraneoplastiche,                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b><u>T</u>raumatiche</b>                                                     | Emorragia intracranica, commozione cerebrale                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b><u>T</u>ossiche (<i>Intoxication</i>)</b>                                  | Alcool o stupefacenti (effetto diretto o astinenza), tossine ambientali, terapie psichiatriche (effetti collaterali o livelli tossici)                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b><u>M</u>etaboliche</b>                                                     | Ipossiemia, Iper- o Iponatriemia, ipoglicemia, chetoacidosi, encefalopatia uremica, iper- o ipotiroidismo, disfunzioni delle paratiroidi, malattia di Cushing, insufficienza epatica, malattia di Wilson, porfiria acuta intermittente, feocromocitoma, deficit di vitamina B <sub>12</sub> , deficit di tiamina (sindrome di Korsakoff), deficit di niacina (pellagra) |
| <b><u>M</u>eccaniche (<i>Structural</i>)</b>                                  | Idrocefalo normoteso                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b><u>D</u>egenerative</b>                                                    | Malattia di Alzheimer, Parkinson, Pick                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b><u>A</u>utoimmuni (<i>Immune</i>)</b>                                      | Lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide, sindrome di Sjogren,                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b><u>N</u>eurologiche (<i>Epilepsy</i>)</b>                                  | Crisi parziali, epilessia del lobo temporale, stati post-ictali                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

*modificato da Stern, T. A., Rosenbaum, J. F., Fava, M., Biederman, J., & Rauch, S. L. (2008). Massachusetts General Hospital Comprehensive Clinical Psychiatry: Elsevier Health Sciences.*

In conclusione vogliamo ricordare ai clinici che la valutazione di un paziente psichiatrico agitato comincia (come per tutti gli altri pazienti) con l'escludere la presenza di una condizione organica che possa metterlo a rischio. La presenza di un disturbo di natura psichica non protegge in alcun modo il paziente dalle altre patologie, così come non implica automaticamente che le cause dell'agitazione siano soltanto di natura psicopatologica. Il normale iter diagnostico dovrebbe quindi essere sempre completato non appena le condizioni di collaborazione del paziente lo permettano.

### Capitolo 3 TRIAGE E VALUTAZIONE

*Valutazione medica generale e psichiatrica del paziente agitato*<sup>2 3</sup>

---

Il triage del paziente agitato dovrebbe organizzare le priorità al fine di ottimizzare il processo diagnostico e terapeutico e comincia con l'esame del *livello di agitazione del paziente* e del *setting in cui si svolge la valutazione*. Se il paziente è aggressivo o clastico occorrerà rimandare la visita successivamente al ripristino delle minime condizioni di sicurezza e se la sede dell'intervento non permette di stabilizzare il paziente sul piano medico generale la visita psichiatrica dovrà essere posticipata rispetto all'organizzazione di intervento con mezzi adeguati.

Idealmente si dovrebbe avviare ogni intervento cercando di garantire almeno i livelli minimi di sicurezza per il paziente e per gli operatori: questo concetto implica da un lato l'assoluta priorità dell'eventuale supporto alle funzioni vitali del paziente (ossigenoterapia, cardioversione, accessi venosi, etc.) e dall'altro quello della tutela dell'incolumità fisica dei presenti (presenza della forza pubblica, eventuale contenzione, etc.)

Sarà quindi prioritario, compatibilmente con le informazioni disponibili, stabilire se la sede in cui si sta svolgendo la valutazione sia quella più adeguata alla gestione del paziente. Se ad esempio il grado di agitazione non è alto e si ipotizza una condizione medica potenzialmente pericolosa si dovrebbe considerare un trattamento ed una gestione in ambiente medico. Se invece il paziente appare estremamente aggressivo o clastico, il supporto delle forze dell'ordine non è procrastinabile. Stabilita la sicurezza e adeguato il setting si può iniziare la visita che, come per qualsiasi altro paziente, inizia con la raccolta anamnestica, prosegue con l'esame obiettivo ed infine si avvale degli esami ematochimici e strumentali. Raccolte le necessarie informazioni il clinico dovrebbe poter rispondere alle seguenti domande:

-qual'è il livello di rischio per la vita e la salute del paziente?

---

<sup>2</sup> : Attenzione: la consultazione di questo capitolo non esime in alcun modo il medico dalla consultazione dei testi disponibili, dei dati più aggiornati della letteratura scientifica e delle monografie riguardanti i singoli farmaci prima di effettuare ogni prescrizione.

<sup>3</sup> : Attenzione: molti parametri concorrono a definire un caso clinico ed un paziente non è mai uguale ad un altro. La consultazione di questo capitolo non può assolutamente esimere il clinico da una accurata valutazione del rapporto rischio beneficio di ogni atto terapeutico. Si deve ricordare che tale valutazione potrà condurre a considerazioni ed atti terapeutici del tutto diversi da quanto quivi riportato.

- quali sono le condizioni patologiche eventualmente presenti?
- quali sono le ipotesi diagnostiche più probabili riguardo alla causa dello stato di agitazione?
- quali sono le opzioni terapeutiche più sicure ed efficaci?
- quali saranno la sede ed il livello di trattamento più opportuni?

In un paziente di età avanzata erano presenti alterazioni dello stato di coscienza complicate da gravi episodi di agitazione, con aggressività verso persone e cose.

Durante le crisi acute, alle fasi di agitazione si alternavano momenti di rallentamento e, a tratti, di sopore. Il paziente in alcuni momenti si immobilizzava, cominciava a fissare con gli occhi certi punti lungo la parete per poi riprendere ad agitarsi nuovamente. Dopo una iniziale diagnosi di sindrome astinenziale da alcolici, in effetti confortata dalle informazioni fornite dai familiari, gli accertamenti neuroradiologici avevano messo in evidenza la presenza di processi espansivi di tipo secondario a livello dell'encefalo. In seguito il proseguimento dell'iter diagnostico aveva identificato anche la patologia di partenza a livello epatico. Il trattamento era stato impostato all'inizio con benzodiazepine e poi con minime dosi di risperidone permettendo di completare l'iter diagnostico ed avviare le cure palliative.

### **- Anamnesi**

La raccolta delle informazioni rimane lo strumento principale per orientare il clinico verso la diagnosi ed il trattamento. A questo scopo, quando possibile, è opportuno intervistare anche gli eventuali accompagnatori (familiari, operatori del 118, forze dell'ordine) per raccogliere il maggior numero di informazioni disponibili riguardo alle circostanze che hanno condotto il paziente all'attuale osservazione.

La raccolta delle informazioni in contesti di emergenza dovrebbe coprire i seguenti punti.

Tabella 8

| <b>Anamnesi e Valutazione Clinica nell'Emergenza</b>                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sintomo principale                                                                                                                                                                         |
| Anamnesi di disturbi attuali, con particolare attenzione ai sintomi ed alla loro modalità di presentazione                                                                                 |
| Valutazione della presenza di ideazione suicidaria o omicida, o relativi fattori di rischio                                                                                                |
| Storia clinica del paziente                                                                                                                                                                |
| Storia psichiatrica del paziente, con attenta valutazione della sintomatologia analoga a quella attuale, dei precedenti diagnosi, ricoveri in ambito specialistico e tentativi di suicidio |
| Allergie e reazioni avverse ai farmaci                                                                                                                                                     |
| Terapie in atto (se presenti) con valutazione della compliance del paziente                                                                                                                |
| Storia di abuso di sostanze                                                                                                                                                                |
| Anamnesi psichiatrica familiare, con valutazione della presenza nei familiari di sintomi simili a quelli attualmente presentati dal paziente, o di tentativi di suicidio                   |
| Valutazione dello stato mentale attuale del paziente                                                                                                                                       |
| Valutazione dei segni vitali                                                                                                                                                               |
| Esame obiettivo                                                                                                                                                                            |
| Test diagnostici di laboratorio o accertamenti radiologici (se indicati)                                                                                                                   |
| Valutazione globale della sicurezza del paziente, con eventuali raccomandazioni da inviare ad altri clinici                                                                                |
| Valutazione multiassiale con indicato dal DSM (da Asse I ad Asse V)                                                                                                                        |
| Redazione di una documentazione degli interventi eseguiti ed eventualmente da eseguire                                                                                                     |

*modificato da Stern, T. A., Rosenbaum, J. F., Fava, M., Biederman, J., & Rauch, S. L. (2008). Massachusetts General Hospital Comprehensive Clinical Psychiatry: Elsevier Health Sciences.*

Ricordiamo che la storia clinica del paziente ha una sensibilità del 94% e l'esame fisico ha soltanto una sensibilità del 51% per la rilevazione di problemi medici durante la valutazione dei pazienti psichiatrici (Olshaker, Browne, Jerrard, Prendergast, & Stair, 1997). Appare quindi evidente l'importanza della raccolta anamnestica ai fini della valutazione dei livelli di rischio, per poter rispondere al primo dei quesiti di cui sopra. Una buona raccolta anamnestica darà inoltre un essenziale contributo anche alle risposte agli altri quesiti, valutando la comorbidità medica, quella psichiatrica e permettendo quindi di formulare alcune ipotesi diagnostiche con i relativi progetti di terapia.

### **- Esame obiettivo**

L'esame fisico generale dovrebbe includere una valutazione della funzionalità cardiaca e

polmonare, la palpazione dell'addome ed una valutazione di cute ed annessi cutanei. In condizioni ideali dovrebbe essere effettuato anche un rapido esame obiettivo neurologico, che andrà approfondito in base ai riscontri obiettivi (Nordstrom et al., 2012). Come già detto, l'esame fisico contribuisce in maniera determinante a definire sia i livelli di rischio del paziente che l'eventuale comorbidità medica e chirurgica, permettendo di escludere alcune delle ipotesi diagnostiche, pertanto se il livello di agitazione non ne impedisce l'esecuzione non dovrebbe essere trascurato.

### **- Test ematochimici e strumentali**

In tutti i casi in cui sia possibile l'iter diagnostico dovrebbe comprendere una minima batteria di esami ematochimici e strumentali, compatibilmente con il livello di collaborazione del paziente.

Gli esami ematochimici ed i test strumentali che possono utili nella valutazione del paziente con sintomi psicopatologici acuti sono: (Alpay M, Park L: *Laboratory tests and diagnostic procedures. In Stern et al., 2008*) (Zun, Leikin, Stotland, Blade, & Marks, 1996).

Tabella 9

| Possibili test ed analisi strumentali nell'emergenza        |
|-------------------------------------------------------------|
| <b>Esame obiettivo:</b>                                     |
| - parametri vitali (polso, pressione arteriosa, SpO2)       |
| - elettrocardiogramma (con calcolo del QTc)                 |
| <b>Esami di laboratorio:</b>                                |
| - emocromo con formula leucocitaria                         |
| - funzionalità renale (azotemia, creatinina) ed elettroliti |
| - funzionalità epatica (transaminasi, gamma GT)             |
| - glicemia                                                  |
| - alcolemia                                                 |
| - test tossicologico su urine                               |
| - test di gravidanza                                        |
| <b>Neuroimaging:</b>                                        |
| - TC                                                        |

modificato da Freudenreich O, Schulz SC, Goff DC: *Initial medical work-up of first-episode psychosis: a conceptual review, Early Interv Psychiatry* 3:10-18,2009

Gli esami strumentali permettono normalmente di trarre alcune conclusioni riguardo allo stato fisico generale del paziente e, anche quando non risultino dirimenti ai fini dell'ipotesi diagnostica, rappresentano comunque elementi preziosi per identificare eventuali patologie presenti in comorbidità ed escludere la presenza di condizioni che potrebbero mettere a repentaglio la sicurezza del paziente. In particolare le informazioni ottenute riguardo alla funzionalità degli organi emuntori consentiranno al clinico di avviare un trattamento farmacologico con discreti margini di sicurezza.

### ***- L'impossibilità di completare la valutazione***

Quando possibile, la valutazione del paziente agitato dovrebbe coprire i punti finora esposti, ma è chiaro che vi possono essere situazioni limite in cui questo non è realizzabile. Il paziente violento che aggredisce il personale, quello che si presenta in uno stato di male epilettico, oppure il paziente delirante che tenta di defenestrarsi, rendono difficile condurre una pur minima valutazione.

In tali casi il medico deve tentare di ridurre l'agitazione a livelli tali da permettere almeno di *avviare* un iter diagnostico e terapeutico con un trattamento che sarà necessariamente di tipo sintomatologico.

A tale scopo una prima somministrazione di terapia potrà essere orientata soltanto da considerazioni generali di sicurezza, tenendo presente la mancanza di alcuni dati. Quando si procede a trattare il paziente in questo tipo di situazioni è essenziale ricordare che *anche la mancanza di informazioni è un dato importante per orientare il trattamento*. Sarà anche necessario esplicitare le ragioni per cui non è stata completata la valutazione rappresenta una informazione preziosa che potrà inoltre indirizzare le scelte terapeutiche dei medici verso alcuni tipi di trattamenti farmacologici ed escluderne altri, mantenendo il miglior profilo di sicurezza possibile compatibilmente con le circostanze. Alcuni farmaci non possono assolutamente essere somministrati in assenza di informazioni preventive, laddove invece altri composti hanno un maggior margine di sicurezza in tali circostanze (per un elenco di tali farmaci e delle procedure di sicurezza vedi cap. 8).

Diventa quindi essenziale formalizzare gli eventuali parametri mancanti e le ragioni per cui non è stato possibile completare le valutazioni nella documentazione clinica e nelle comunicazioni tra medici, così come con il personale addetto alle emergenze ed eventualmente anche con la forza pubblica. Non appena le condizioni del paziente lo consentano l'iter diagnostico dovrebbe essere ripreso e la valutazione completata, in modo da poter continuare o modificare il trattamento farmacologico avviato in prima battuta.

Purtroppo può accadere che i medici dei servizi di emergenza effettuino valutazioni soltanto parziali dei pazienti che si presentano con sintomi psichiatrici e può capitare che tali pazienti vengano addirittura inviati all'osservazione specialistica psichiatrica senza una esaustiva valutazione di eventuali problemi internistici o chirurgici. Alcuni dei motivi della parziale valutazione comprendono: priorità dei pazienti più gravi, minore confidenza con i sintomi psichiatrici, pregiudizio nei confronti del paziente, o semplicemente la difficoltà di comunicazione con il paziente psichiatrico. (*E. R. Williams & Shepherd, 2000a*).

In una valutazione retrospettiva di come i pazienti psichiatrici siano stati valutati dai medici di ruolo nelle strutture di emergenza alcuni autori hanno rilevato che in circa la metà dei casi la registrazione dei parametri vitali era carente e nel 6% era del tutto mancante (*Szpakowicz & Herd, 2008*).

Un paziente maschio di circa 50 anni con grave stato di agitazione giunge accompagnato dalla polizia in pronto soccorso ove i medici in servizio chiamano immediatamente lo psichiatra in consulenza. Il paziente alterna momenti di irrequietezza motoria a momenti in cui si immobilizza in posizione di ascolto, urla frasi sconnesse, è piantonato dalle forze dell'ordine e non si lascia avvicinare dal personale medico. La polizia riferisce di averlo trovato per strada, senza documenti e senza che sia stato possibile ottenere da lui alcuna frase di senso compiuto. La mancanza di informazioni preventive, di esami e la verosimile presenza di dispercezioni uditive orienta verso l'impiego di antipsicotici atipici in formulazione parenterale. Il grave stato di agitazione rende inoltre consigliabile l'associazione con benzodiazepine. Il paziente viene trattato con una fiala di aripiprazolo in associazione con una fiala di diazepam per via intramuscolare e viene richiesto la collaborazione delle forze dell'ordine per garantire la sicurezza del personale che pratica la terapia e che si occupa del monitoraggio. Entro un lasso di tempo di circa un'ora il paziente comincia a manifestare segni di sedazione ma diviene accessibile al colloquio. Riferisce di essere senza fissa dimora da alcuni anni, di essere stato precedentemente trattato in ambiente psichiatrico per episodi sovrapponibili a quello attuale e di avere sempre sospeso in maniera autogestita le terapie neurolettiche consigliate. I test tossicologici sono negativi, l'ossigenazione del sangue è buona e l'esame obiettivo risulta privo di reperti significativi, ma l'elettrocardiogramma mostra segni di grave ischemia. Il paziente viene quindi trasferito in cardiologia per il proseguimento dell'iter diagnostico e terapeutico prima di poter essere accolto in psichiatria. Il trattamento psicotropo somministrato in assenza di informazioni non è stato tale da destabilizzare la condizione medica generale del paziente, che può quindi continuare la terapia psicotropa assumendo benzodiazepine per via orale.

Questi dati devono far riflettere poiché le eventuali carenze nella valutazione medica generale del paziente con agitazione psicomotoria sono particolarmente pericolose, il setting di trattamento non è

ideale e le terapie necessarie possono aggravare eventuali condizioni mediche generali, compromettendo la sua sicurezza. In questo contesto la probabilità di eventi avversi è particolarmente alta ed è evidente come, in caso di incidenti, la posizione dei medici che effettuano una valutazione soltanto parziale o inadeguata sia difficile da sostenere.

Si raccomanda quindi quando possibile di completare la valutazione del paziente (anamnesi, esame obiettivo, test strumentali) e, nei casi in cui questo non sia fattibile, di documentare esplicitamente l'impossibilità con le relative motivazioni. In tutti i casi la collaborazione tra i medici della psichiatria e quelli dell'emergenza è fondamentale per permettere di scegliere a ragion veduta la sede ed il livello di trattamento più adeguati al singolo caso.

Un paziente maschio di circa 65 anni con grave stato di agitazione giunge accompagnato dal personale del 118 in pronto soccorso ove i medici in servizio chiamano immediatamente lo psichiatra in consulenza. Il paziente appare agitato, tachipnoico, non collaborativo, si muove in continuazione ed inveisce contro il personale medico ed infermieristico.

Gli operatori del 118 riferiscono di essere stati chiamati dai familiari del paziente, di aver prestato soccorso a domicilio e di averlo portato in pronto soccorso per gli accertamenti e le cure del caso.

Lo psichiatra in servizio ipotizza uno stato ansioso e consiglia terapia ansiolitica, per cui vengono somministrati 10 mg di diazepam per via intramuscolare. In ragione dell'effetto solo parziale, la somministrazione viene ripetuta dopo un ora. Nel frattempo non vengono contattati i familiari e non vengono effettuati accertamenti. Dopo circa un'ora e mezza dall'inizio dell'osservazione lo stato di agitazione comincia a ridursi ma il paziente inizia a diventare soporoso.

A questo punto vengono contattati i familiari che riferiscono una storia di importanti abusi alcolici in paziente con grave broncopneumopatia cronica ostruttiva. Secondo quanto riferito lo stato di agitazione sarebbe cominciato dopo un episodio di intossicazione alcolica in cui il paziente avrebbe anche assunto una dose imprecisata di benzodiazepine. Lo stato soporoso continua a peggiorare ed in un paziente in cui le capacità di ventilazione sono limitate dalla broncopneumopatia, all'effetto depressogeno dell'alcool sui centri del respiro si aggiunge quello delle benzodiazepine assunte e di quelle somministrate. L'ossigenazione del sangue crolla al 60% e la frequenza degli atti respiratori scende ad 8 al minuto. Si inizia ad antagonizzare l'effetto delle benzodiazepine somministrando flumazenil per via endovenosa ed il paziente deve quindi essere trasferito immediatamente in rianimazione per il supporto delle funzioni vitali e le cure del caso. In questo caso la raccolta preventiva di informazioni, un esame obiettivo comprendente l'ascultazione e l'impiego di test strumentali avrebbero orientato diversamente il trattamento di fase acuta permettendo di evitare danni iatrogeni al paziente.

### **- Il paziente a rischio e la medical clearance**

Una volta ottenuta una minima stabilizzazione sul piano comportamentale e completata la valutazione medica sarà quindi necessario escludere la presenza di importanti patologie mediche o chirurgiche non stabilizzate prima di poter trasferire il paziente in ambiente psichiatrico. Questo concetto è di solito indicato come “*medical clearance*” (E. R. Williams & Shepherd, 2000b).

In un lavoro del 1979, Weissberg descrive le tre situazioni in cui il termine “*medical clearance*” è comunemente usato: Il primo caso è quando non si trova alcuna malattia fisica nel paziente psichiatrico. La seconda situazione si ha quando il paziente ha una nota condizione di comorbidità medica, ma non si suppone che questa malattia sia la causa primaria dei sintomi attuali del paziente. L'ultimo caso è quello in cui le condizioni mediche di un paziente sono state stabilizzate e non richiedono una ulteriore gestione a livello specialistico. Un esempio dell'ultimo caso potrebbe essere quello di un paziente ospedalizzato per un tentativo anticonservativo mediante ingestione di farmaci che, dopo un periodo di trattamento e osservazione in ambiente medico d'emergenza, viene dichiarato stabile e quindi trasferito in psichiatria per gli accertamenti e le cure del caso (Weissberg, 1979). Ad oggi permangono accese controversie riguardo alla modalità ed alle caratteristiche dell'intervento medico in emergenza per stabilire la medical clearance nel paziente psichiatrico (Janiak & Atteberry, 2012) (Shah, Fiorito, & McNamara, 2012)(Pinto, Poynter, & Durbin, 2010). In linea generale tuttavia i punti stabiliti dall'autore nel 1979 possono ancora oggi essere considerati validi ed, una volta stabilitane la medical clearance, il paziente agitato dovrebbe essere seguito in ambiente psichiatrico con il grado di protezione più adeguato alla sua psicopatologia (Nordstrom et al., 2012).

Tabella 10

| <b>Criteri per la “medical clearance for psychiatric examination”</b>                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| assenza di condizioni mediche generali                                                                                                                                          |
| presenza di condizioni mediche generali stabilizzate ed efficacemente controllate dalla terapia in corso                                                                        |
| presenza di condizioni mediche generali stabilizzate ed efficacemente controllate che non sono correlate con l'attuale stato acuto del paziente                                 |
| presenza di condizioni mediche generali sub acute che sono state efficacemente stabilizzate e non richiedono ulteriore monitoraggio in ambiente specifico                       |
| presenza di condizioni mediche generali sub acute che, pur richiedendo terapia di mantenimento, sono state efficacemente stabilizzate in pazienti con emergenza comportamentale |

modificato da Weissberg MP: *Emergency room medical clearance: An educational problem. Am J Psychiatry 136:787-780*

Come più volte ricordato i pazienti la cui presentazione sintomatologica non è *totalmente* spiegata dalla patologia psichica (anche se trattati in ambiente psichiatrico) dovrebbero essere approfonditamente studiati sul piano organico per stabilire la diagnosi definitiva. Se invece si sospetta la presenza di condizioni mediche che potrebbero essere pericolose se non trattate rapidamente (ed in particolare se sono presenti alcuni dei segni riportati di seguito) il paziente dovrà essere seguito in ambiente medico o chirurgico per gli accertamenti e le cure del caso (*Nordstrom et al., 2012*).

La presenza improvvisa di difficoltà respiratorie, alterazioni dei parametri vitali (polso, pressione arteriosa, temperatura corporea), oppure insorgenza acuta di problemi di coordinazione o del linguaggio, deficit di forza o convulsioni, rendono immediatamente necessario il trasferimento in ambiente medico di emergenza. Lo stesso vale per pazienti che improvvisamente presentano importanti restrizioni del sensorio (*Nordstrom et al., 2012*).

Tabella 11

| <b>Fattori indicativi di possibile condizione patologica di alto rischio per il paziente agitato</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| alterazioni dei parametri vitali                                                                     |
| sintomi e segni neurologici                                                                          |
| evidenze di trauma cranico                                                                           |
| diminuzione dei livelli di vigilanza                                                                 |

modificato da: Nordstrom K, Zun LS, Wilson MP, Md VS, Ng AT, Bregman B, Anderson EL. *Medical evaluation and triage of the agitated patient: consensus statement of the american association for emergency psychiatry project Beta medical evaluation workgroup. West J Emerg Med. 2012 Feb;13(1):3-10*

### **- Le ipotesi diagnostiche**

Durante questa terza ed ultima fase della valutazione gli operatori sanitari dovrebbero tentare una diagnosi provvisoria riguardo alla eziologia più probabile dell'agitazione, considerando che il successivo iter diagnostico e terapeutico sarà in gran parte guidato da questa ipotesi (*Nordstrom et al., 2012*).

Concretizzare i dati raccolti in una diagnosi che possa orientare il trattamento è un percorso difficile, soprattutto in condizioni di emergenza, ma proprio per questo il primo obiettivo resta quello di escludere la presenza di condizioni rischiose per il paziente.

Le ipotesi riguardo alle potenziali cause dell'agitazione poggiano su quanto rilevato nel colloquio e negli esami, ma anche soltanto l'esclusione di alcune patologie ed i risultati dei primi test ematochimici mettono il clinico in condizioni di procedere con il suo lavoro.

Un primo trattamento farmacologico può essere avviato nella sede ove è avvenuta la valutazione, ma una volta ristabiliti i livelli di sicurezza (ed eventualmente di collaborazione del paziente) il quesito più importante riguarda la sede ed il livello successivo di trattamento.

Idealmente nella scelta della sede e dell'iter di trattamento i due estremi della gestione andrebbero accuratamente evitati: una gestione esclusivamente psichiatrica condurrebbe alla scotomizzazione di una condizione patologica potenzialmente pericolosa per il paziente (*"calmiamo il paziente ma non sappiamo che cosa ha"*); nell'altro estremo una gestione esclusivamente internistica di un paziente agitato precluderebbe buona parte dei possibili interventi diagnostici e terapeutici (*"sappiamo cosa ha ma non possiamo farci nulla perché il paziente non si fa curare"*).

Una volta iniziato il trattamento si dovrà monitorare regolarmente il paziente e durante il percorso terapeutico i clinici dovranno essere pronti a praticare gli eventuali esami mancanti o raccogliere ogni ulteriore informazione non appena si riducono i livelli di agitazione. Tale atteggiamento consentirà di confermare o modificare le ipotesi diagnostiche provvisorie formulate in prima battuta.

Una volta definite le cause, trattata la fase acuta dell'agitazione e stabilito che il paziente è stabile dal punto di vista medico sono opportune alcune considerazioni.

Al trattamento di un episodio di agitazione che comunque ha portato il paziente all'osservazione medica in regime di urgenza non dovrebbe seguire una frettolosa dimissione dal pronto soccorso.

L'agitazione è un segnale forte di scompenso e se le cause dell'episodio non sono perfettamente chiarite e trattate la probabilità di riacutizzazioni a breve termine è altissima.

Nei casi in cui nel paziente agitato vengano identificate patologie mediche o chirurgiche importanti sarà opportuno che al trattamento della fase acuta faccia seguito una degenza nella specialistica di pertinenza, dove il paziente potrà proseguire con gli accertamenti e le cure del caso.

Nei casi in cui è una patologia psichica scompensata ad avere sostenuto lo stato di agitazione una degenza in psichiatria permetterà non solo di compensare lo stato psichico, ma anche di identificare e modificare i fattori connessi con lo scompenso nel tentativo di evitare che si ripeta.

Una troppo rapida dimissione è gravata da una altissima probabilità di riacutizzazione del quadro psicopatologico acuto, soprattutto qualora vi siano incertezze dal punto di vista diagnostico. Nella maggior parte dei casi un periodo di “breve osservazione” in ambiente ospedaliero potrà essere sufficiente per garantire una adeguata e duratura stabilizzazione, evitare complicanze e limitare il rischio di ricadute.

#### ***- Agitazione in assenza di disturbi mentali o patologie mediche***

I pazienti che giungono all'osservazione del medico per i motivi più diversi possono presentare, come chiunque altro, tratti disadattativi di personalità o scarse capacità di coping che facilmente conducono all'agitazione, anche in assenza di condizioni patologiche fisiche o mentali.

In tali casi una agitazione si può senz'altro verificare in totale assenza di patologia, così come una aggressione, anche la più efferata, può essere messa in atto da persone che non hanno, ed in alcuni casi non hanno mai avuto, alcun tipo di problema psichico.

Emozioni di altissima intensità come rabbia, odio, paura possono condurre a fenomeni di agitazione in totale assenza di disturbo psichico, nonostante questo i termini “agitazione”, “aggressività”, e “malattia mentale” spesso vengono confusi tra loro.

Si deve quindi precisare che lo scopo di questo lavoro è quello di fornire alcune informazioni che possano consentire a chi si confronta dal punto di vista terapeutico con pazienti affetti da agitazione psicomotoria di organizzare un intervento medico.

Nozioni di autodifesa, così come informazioni e norme per la gestione del comportamento deviante o violento, esulano totalmente dagli scopi di questo lavoro, pertanto non entreranno nel merito delle norme per prevenire o confrontarsi con atti violenti nella precisa convinzione che questi aspetti riguardino l'autorità giudiziaria e che il mandato della psichiatria, come della medicina in generale,

sia quello di occuparsi della salute dei propri assistiti e non della loro adesione o meno alle norme del vivere civile o alle leggi dello stato.

Per lo stesso motivo non entreremo nel merito di tutte le situazioni in cui medici, terapeuti o familiari si confrontino con agiti violenti al di fuori del contesto dell'emergenza medica, ritenendo che in tali casi sollecitare prima possibile l'intervento della forza pubblica prima, e quello dell'autorità giudiziaria poi, siano in ogni caso l'opzione migliore.

## Capitolo 4 DATI DELLA NEUROBIOLOGIA

*Gli studi sulle componenti neurali e chimiche dei disturbi comportamentali acuti*

---

L'agitazione è una sindrome trans-nosologica, possibile esito di una varietà di condizioni cliniche differenti, che si presenta con un corteo di segni e sintomi comuni. Sebbene l'aumento dell'attività motoria ed una spiccata reattività agli stimoli possano rappresentare i cardini della sindrome, i meccanismi fisiopatologici alla base di tali sintomi possono essere molteplici (*Sachdev & Kruk, 1996*).

Date le premesse non ci sorprende che le basi fisiopatologiche dell'agitazione non siano ad oggi completamente definite e che i dati attualmente disponibili derivino da modelli indiretti, quali lo studio dell'iperattività in modelli animali, l'analisi delle alterazioni neurotrasmettitoriali presenti in alcuni disturbi mentali e l'analisi del meccanismo di azione delle sostanze psicoattive. Detti modelli hanno permesso l'avanzamento della ricerca di base con alcuni studi che, sebbene lontani da conclusioni definitive, hanno prodotto risultati non privi di implicazioni per la pratica clinica.

Per proporre una panoramica dei lavori sull'argomento riportiamo alcuni dati, distinguendo gli studi effettuati sulla base del loro modello di riferimento.

Partendo dallo studio dei modelli animali è stato ipotizzato che possano esservi alcuni meccanismi in comune tra determinate alterazioni neurologiche, come il ballismo e la Corea di Huntington, ed i fenomeni di agitazione psicomotoria (*Sachdev & Kruk, 1996*). In tale ipotesi l'irrequietezza alla base dell'agitazione sarebbe il risultato di una alterazione a carico del sistema cortico-talamico striatale (*G. E. Alexander, Crutcher, & DeLong, 1990*). Secondo il modello proposto da Sachdev e Kruk, (*Sachdev & Kruk, 1996*) esisterebbe un circuito inibitorio striato-pallido-talamico-corticale in cui il nucleo striato promuoverebbe l'attivazione dell'intero sistema, permettendo al movimento generato a livello corticale di esprimersi a livello motorio (*Chevalier & Deniau, 1990*).

In accordo con questo modello l'agitazione potrebbe quindi essere la conseguenza di una disfunzione che comporta una riduzione della stimolazione normalmente esercitata dallo striato sul globus pallidus e sulla substantia nigra, e questo meccanismo si tradurrebbe, a sua volta, in una riduzione del tono inibitorio normalmente esercitato da tali strutture sull'intero sistema (in particolare sulle proiezioni talamo corticali).

In accordo con tale scenario gli studi effettuati sull'effetto degli psicotropi evidenziano come l'aumento della stimolazione dopaminergica a livello dello Striato (come ad esempio avviene in seguito alla somministrazione di amfetamine o di L-dopa) porti ad una iperattivazione complessiva del sistema che contribuirebbe a produrre alcune tra le forme di iperattività psico-motoria.

E' stato inoltre osservato, sempre in modelli animali, come l'effetto di psicotropi che riducono la modulazione del glutammato possa essere collegato con una spiccata sovra-stimolazione motoria.

Un altro meccanismo che potrebbe essere alla base della fisiopatologia della agitazione sarebbe quindi legato alle alterazioni della neurotrasmissione glutamatergica (*Carlsson & Carlsson, 1990*).

Altri studi indagano nell'uomo le alterazioni neurotrasmettitoriali di alcune patologie psichiche normalmente caratterizzate da forme di agitazione psicomotoria. Gli studi sull'argomento chiamano in causa alcune alterazioni dei livelli circolanti di catecolamine, in particolare dopamina, serotonina ed acido gamma amino butirrico (GABA).

In particolare nella mania agitata, ma anche nelle psicosi con agitazione, si verificherebbe un aumento della attività dopaminergica complessiva nel sistema nervoso centrale. In tali condizioni lo stato biochimico del paziente sarebbe caratterizzato da elevati livelli di catecolamine (DA e NA) e da bassi livelli di serotonina (5HT). L'elevazione delle catecolamine sembrerebbe più strettamente correlata con l'aumento della spinta all'attività propriamente detta, mentre l'abbassamento dei livelli di serotonina sembrerebbe associato ai casi in cui l'agitazione è più frequentemente associata ad impulsi aggressivi (*Coccaro, Kavoussi, Cooper, & Hauger, 1997*) (*Coccaro et al., 1989*) (*Stahl, 1997*).

Non sarà difficile notare come negli studi soprammenzionati sia possibile identificare alcune alterazioni in comune con i modelli animali precedentemente esposti.

Tabella 12

| Alterazioni Neurotrasmettitoriali nei Disturbi Mentali |                  |                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Disturbo                                               | Meccanismi       | Implicazioni                                                                                       | Studi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Mania                                                  | ↑ DOPA, ↑NA      | Agitazione                                                                                         | Coccaro EF, Kavoussi RJ, Cooper TB, et al. Central serotonin activity and aggression. <i>Am J Psychiatry</i> 1997;154:1430–1435 ; Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM, et al. Serotonergic studies with patients with affective and personality disorders: correlates with suicidal and impulsive behaviors. <i>Arch Gen Psychiatry</i> 1989;46:587–599 ; Stahl S M. Mixed depression and anxiety :serotonin-1A receptors as a common pharmacologic link. <i>J Clin Psychiatry</i> 1997;58(suppl 8):20–26)                                                                                                                                                                                  |
|                                                        | ↓5HT             | Aggressività                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Psicosi                                                | ↑ DOPA, ↑NA      | Agitazione                                                                                         | (Koreen AR, Lieberman JA, Alvir J, et al. The behavioral effect of m-CPP and methylphenidate in first episode schizophrenia and normal controls. <i>Neuropsychopharmacology</i> 1997;16:61–68) Koreen AR, Lieberman JA, Alvir J, et al. The behavioral effect of m-CPP and methylphenidate in first episode schizophrenia and normal controls. <i>Neuropsychopharmacology</i> 1997;16:61–68)                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                        | ↓5HT             | Aggressività                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Disturbi D'Ansia                                       | ↑NA, ↓GABA       |                                                                                                    | (BraestrupC,NielsonM.NeurotransmittersandCNSdisease. <i>Lancet</i> 1982; 2:1030–1034)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Demenza di Alzheimer                                   | ↑NA, ↓GABA, ↓5HT | stati iposerotoninergici e ipoGABAergici con aumentata sensibilità alle catecolamine più attivanti | (Mintzer JE, Brawman-Mintzer O. Agitation as a possible expression of generalized anxiety disorder in demented elderly patients: toward a treatment approach. <i>J Clin Psychiatry</i> 1996;57(suppl 7):55–63), (Soininen H, MacDonald H, Rekonen M, et al. Homovanillic acid and 5-hydroxyindoleacetic acid levels in cerebrospinal fluid in patients with senile dementia of Alzheimer type. <i>Acta Neurol Scand</i> 1981;64:101–107) (HardyJ, CowburnR, BartonA. A disorder of cortical GABAergic innervation in Alzheimer's disease. <i>Neurosci Lett</i> 1987;73:192–196 ; Herrmann N. Valproic acid treatment of agitation in dementia. <i>Can J Psychiatry</i> 1998;42:69–72 ) |

| Alterazioni Neurotrasmettitoriali nei Disturbi Mentali |                     |                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Disturbo                                               | Meccanismi          | Implicazioni                                                                                                                                                                                                                          | Studi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Mania agitata e Psicosi con agitazione                 | ↑ DOPA, ↑ NA, ↓ 5HT | L'aumento delle catecolamine sembrerebbe correlato con l'aumento della spinta all'attività psicomotoria, l'abbassamento dei livelli di serotonina sembrerebbe associato ai casi in cui l'agitazione è associata ad impulsi aggressivi | (Coccaro EF, Kavoussi RJ, Cooper TB, et al. Central serotonin activity and aggression. <i>Am J Psychiatry</i> 1997;154:1430–1435 ; Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM, et al. Serotonergic studies with patients with affective and personality disorders: correlates with suicidal and impulsive behaviors. <i>Arch Gen Psychiatry</i> 1989;46:587–599 ; Stahl S M. Mixed depression and anxiety :serotonin-1A receptors as a common pharmacologic link. <i>J Clin Psychiatry</i> 1997;58(suppl 8):20–26). |
| Depressione Agitata                                    | ↓ GABA              |                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Acatisia                                               | ↓ GABA, ↑ NA        |                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

modificato da Lindenmayer JP. The pathophysiology of agitation. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 14:5-10)

I dati che derivano dall'analisi dei meccanismi di azione e degli effetti delle sostanze stupefacenti capaci di scatenare l'agitazione psicomotoria convergono con le ipotesi precedentemente esposte, indicando nella funzione dopaminergica e noradrenergica dei sistemi chiave nella fisiopatologia dell'agitazione. In tali circostanze l'elevata frequenza di episodi di aggressività del paziente con agitazione legata all'uso di sostanze sarebbe in linea con i dati biochimici dell'aumento dell'attività adrenergica e riduzione dell'attività serotoninergica negli stati di agitazione con aggressività (Coccaro et al., 1997).

In conclusione si può affermare che le basi biochimiche dell'agitazione possono variare in base all'eziologia (Lindenmayer, 2000), tuttavia in termini generali è possibile identificare alcune alterazioni neurotrasmettitoriali che frequentemente caratterizzano queste manifestazioni psicomotorie (Nordstrom & Allen, 2007). Pertanto, premessa la imprescindibile necessità di una tempestiva e corretta diagnosi, in linea generale i farmaci che riducono il tono dopaminergico o noradrenergico ed aumentano il tono serotoninergico o GABAergico si sono dimostrati capaci di attenuare i fenomeni di agitazione a prescindere dalla loro specifica eziologia (Lindenmayer, 2000).

Tabella 13

| Alterazioni Legate all'Effetto degli Stupefacenti |                   |                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Disturbo (o Sostanza)                             | Meccanismi        | Implicazioni                                                                                                                                                                                                                                 | Studi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Psicosi con Agitazione indotta da Sostanze        | ↑ DOPA, ↑NA, ↓5HT | L'aumento delle catecolamine sembrerebbe correlato con l'aumento della spinta all'attività psicomotoria;<br>l'abbassamento dei livelli di serotonina sembrerebbe associato ai casi in cui l'agitazione è associata ad impulsi aggressivi.    | (Koreen AR, Lieberman JA, Alvir J, et al. The behavioral effect of m-CPP and methylphenidate in first episode schizophrenia and normal controls. <i>Neuropsychopharmacology</i> 1997;16:61–68) Koreen AR, Lieberman JA, Alvir J, et al. The behavioral effect of m-CPP and methylphenidate in first episode schizophrenia and normal controls. <i>Neuropsychopharmacology</i> 1997;16:61–68) |
| Fenciclidina (PCP).                               | ↓ Glut            | sostanze che riducono la modulazione glutamatergica inducono una stimolazione motoria. Questo potrebbe spiegare l'irrequietezza motoria che si verifica sia negli umani che nei modelli animali in seguito esposizione a fenciclidina (PCP). | Coccaro EF, Kavoussi RJ, Cooper TB, et al. Central serotonin activity and aggression. <i>Am J Psychiatry</i> 1997;154:1430–1435.                                                                                                                                                                                                                                                             |

Sebbene quindi lo studio sistematico della neurobiologia dell'agitazione possa essere considerato a livello pionieristico, gli studi attualmente a disposizione presentano delle interessanti similitudini che potranno in un prossimo futuro rappresentare le basi di importanti implicazioni per la pratica clinica del trattamento dell'agitazione psicomotoria.

## Capitolo 5 MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE DELLA TERAPIA

*Somministrazione dei farmaci per via orale e parenterale nella pratica clinica*<sup>4 5</sup>

---

La valutazione dei casi di agitazione psicomotoria avviene normalmente in condizioni di emergenza dove le diagnosi provvisorie sono comuni, la gravità della situazione è spesso tale da richiedere un trattamento non procrastinabile, le informazioni sul paziente sono scarse e nonostante tutto questo si rendono necessarie rapide decisioni.

Nella maggioranza dei casi, se le condizioni di sicurezza lo consentono, è opportuno come primo passo proporre al paziente un trattamento per via orale. L'offerta della possibilità di trattamento per os è il primo passo che consente al medico di tentare di stabilire un'alleanza terapeutica ed al contempo valutare l'effettivo grado di cooperazione da parte del paziente (Yildiz, Sachs, & Turgay, 2003). Nell'intervento in emergenza l'inizio di un rapporto tra medico e paziente che non comprenda da parte di quest'ultimo nemmeno l'accettazione di una qualche forma di terapia non appare auspicabile. Non è quindi particolarmente utile accondiscendere ad eventuali richieste di dilazionare l'inizio del trattamento farmacologico sulla base di un ipotetico mantenimento dell'alleanza terapeutica. In certi casi, infatti, il ritardo nell'inizio del trattamento può comportare un sensibile e progressivo aumento dei livelli di rischio.

Nei casi in cui il paziente rifiuta i farmaci per via orale, o quando si ritiene che con tale modalità l'effetto farmacologico possa essere troppo lento, la terapia per via intramuscolare è l'opzione migliore. Anche condizioni in cui vi sia un rischio per mancanza del controllo su deglutizione o sulle vie aeree rendono vivamente consigliabile procedere con una terapia per via intramuscolare. In tali casi il protocollo più comune è una benzodiazepina somministrata in associazione con un neurolettico (Wilhelm, Schacht, & Wagner, 2008). Gli antipsicotici atipici dovrebbero essere considerati i farmaci di prima scelta nel trattamento delle fasi acute di agitazione. Tuttavia se questi non sono

---

<sup>4</sup>: Attenzione: la consultazione di questo capitolo non esime in alcun modo il medico dalla consultazione dei testi disponibili, dei dati più aggiornati della letteratura scientifica e delle monografie riguardanti i singoli farmaci prima di effettuare ogni prescrizione.

<sup>5</sup>: Attenzione: molti parametri concorrono a definire un caso clinico ed un paziente non è mai uguale ad un altro. La consultazione di questo capitolo non può assolutamente esimere il clinico da una accurata valutazione del rapporto rischio beneficio di ogni atto terapeutico. Si deve ricordare che tale valutazione potrà condurre a considerazioni ed atti terapeutici del tutto diversi da quanto qui riportato.

disponibili, oppure se le circostanze non li rendono una opzione praticabile, la combinazione di un antipsicotico tipico con una benzodiazepina è un'alternativa ragionevole (Yildiz *et al.*, 2003).

La somministrazione endovenosa, invece, può essere consigliabile quando la rapidità d'effetto è il parametro fondamentale da tenere in considerazione, ma tenendo ben presenti le limitazioni all'uso di antipsicotici a causa dei possibili rischi per il paziente (vedi oltre).

Tabella 14

| 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                                                                         |

*modificato da Ferrando, Stephen J., James L. Levenson, and James A. Owen. Clinical Manual of Psychopharmacology in the Medically Ill. Washington, DC: American Psychiatric Pub., 2010*

### - *Somministrazione per via orale*

La somministrazione di farmaci psicotropi per via orale è chiaramente l'approccio meno invasivo, ma può non essere praticabile per vari motivi. Somministrare psicotropi per via orale è particolarmente complesso nei pazienti con deficit cognitivi o con psicosi acuta ed in tali pazienti può anche essere difficile verificare l'effettiva assunzione delle terapie. I pazienti con compromissioni organiche, nausea, vomito, disfagia o malassorbimento, pazienti molto agitati oppure semplicemente non collaborativi richiederanno la somministrazione per via parenterale (vedi tabella 14).

Di fronte a richieste del paziente con agitazione di assumere il farmaco in assenza del personale, o magari al proprio domicilio, successivamente all'osservazione medica, è facile presumere una scarsa compliance. In tali casi sarebbe opportuno almeno iniziare il trattamento somministrandolo per via parenterale, mentre la somministrazione per os potrà essere concordata più agevolmente una volta praticata la terapia di fase acuta e completato l'intero iter diagnostico. La recente disponibilità di speciali formulazioni orodispersibili a rapido assorbimento permette la somministrazione per via orale di alcuni antipsicotici di ultima generazione (olanzapina, asenapina) con un buon margine di affidabilità (non richiedono deglutizione) ed una discreta velocità di assorbimento (sfruttano la via di somministrazione sublinguale) (Pratts M, Citrome L, Grant W, Leso L, Opler LA. 2014), tuttavia almeno nei pazienti agitati in fase acuta dovrebbe essere comunque assistita dal personale medico o infermieristico.

### **- Somministrazione per via intramuscolare**

La somministrazione di farmaci per *via intramuscolare* è un approccio leggermente più invasivo ma rimane normalmente privo di effetti indesiderati, purché siano applicate le normali misure di igiene e la buona pratica clinica per evitare che l'iniezione possa causare fenomeni irritativi o infettivi. Nei pazienti con pannicoli adiposi molto rappresentati potrà essere necessario praticare l'iniezione in sedi ove è scarso il tessuto lipidico (muscolo deltoide). Nei pazienti in cui invece la perfusione a livello del tessuto muscolare può essere scarsa, come avviene nell'insufficienza cardiaca, l'assorbimento del farmaco potrà non essere ottimale.

La somministrazione intramuscolare rispetto a quella orale ha il vantaggio di permettere un più rapido assorbimento, di evitare il metabolismo di primo passaggio epatico e di assicurare la compliance. Rispetto alla somministrazione endovenosa l'intramuscolare ha il vantaggio di poter essere eseguita molto più rapidamente, ma ha lo svantaggio di non poter modulare la dose o antagonizzare facilmente l'effetto del farmaco una volta somministrato.

Le differenze di efficacia tra antipsicotici e benzodiazepine somministrati per via intramuscolare e per via orale sono state valutate in due studi (Foster, Kessel, Berman, & Simpson, 1997) (Dubin, Waxman, Weiss, Ramchandani, & Tavani-Petrone, 1985) i cui risultati avevano evidenziato una efficacia finale paragonabile, con un vantaggio di circa 30 minuti della via di somministrazione intramuscolare rispetto a quella orale.

La via di somministrazione intramuscolare normalmente assicura una più rapida insorgenza di azione del farmaco rispetto alla via orale ed a sua volta la somministrazione endovenosa garantisce un inizio dell'effetto ancora più rapido rispetto alla somministrazione intramuscolare (*Zeller & Rhoades, 2010*).

Molti antipsicotici ed alcuni antidepressivi possono essere somministrati per via intramuscolare in fase acuta, per poi passare alla somministrazione orale non appena le circostanze lo permettano. Esplicitare al paziente che non appena vi saranno le condizioni (medical clearance, diagnosi delle cause, riduzione dei sintomi di fase acuta, collaborazione del paziente) si potrà passare alla somministrazione per via orale, potrà essere un utile elemento per la negoziazione di un accordo in condizioni di urgenza.

### **- Somministrazione per via endovenosa**

La somministrazione per via endovenosa porta il farmaco direttamente nel torrente ematico del paziente evitando il metabolismo di primo passaggio tipico della somministrazione per via orale ed eliminando ogni possibilità di ritenzione o metabolismo del composto. La biodisponibilità del farmaco è quindi immediata e la compliance è facilmente verificabile.

La somministrazione di farmaci per via endovenosa, oltre alla maggiore rapidità di azione rispetto alle altre vie, ha l'indiscutibile vantaggio della possibilità di modulare la velocità di infusione scegliendo una infusione più rapida o più lenta del farmaco, a seconda delle esigenze terapeutiche e delle caratteristiche fisiche del paziente. Questa opzione inoltre è l'unica a permettere di sospendere la somministrazione in caso di eventuale effetto indesiderato. A fronte di tali vantaggi la necessità di ottenere e mantenere un accesso venoso, alcune considerazioni di tollerabilità e la impossibilità di utilizzare alcune formulazioni per via endovenosa richiedono una accurata valutazione sia del setting in cui si svolge l'intervento, che del rapporto rischio beneficio: in effetti reperire un'accesso venoso può essere molto difficile e potenzialmente pericoloso in un paziente agitato (*Zeller & Rhoades, 2010*). La via endovenosa non permette la somministrazione della maggior parte degli antipsicotici disponibili ed anche nei casi in cui è consentita essa è strettamente regolamentata, pertanto tale procedura dovrebbe essere limitata a casi selezionati di particolare gravità.

La principale complicazione è rappresentata dalla difficoltà di instaurare e mantenere un accesso venoso in emergenza, e dalla pur remota eventualità di un rischio infettivo.

Lo svantaggio della somministrazione endovenosa rispetto a quella intramuscolare è legato essenzialmente alla durata della procedura, in quanto, oltre all'inserimento, anche il mantenimento di un accesso venoso pervio durante un episodio di agitazione può non essere facile e rende in ogni caso necessario un accurato monitoraggio del paziente acuto al fine di evitare eventi avversi o un utilizzo improprio dei presidi terapeutici (ago, sacca, asta, etc).

In conclusione, l'utilizzo di un protocollo standardizzato di sedazione per via intramuscolare è risultato in alcuni studi più semplice, più efficace e più sicuro per la gestione dell'agitazione rispetto alla sedazione per via endovenosa, con dati comparabili per quanto riguarda gli effetti collaterali (Calver, Downes, Page, Bryant, & Isbister, 2010).

#### ***- Formulazioni disponibili per la somministrazione orale e parenterale***

Riportiamo di seguito le caratteristiche di alcuni farmaci comunemente impiegati (somministrabili sia per via orale che per via parenterale) nel trattamento delle fasi acute di agitazione psicomotoria. Per ciascuno di essi vengono indicate le possibilità di somministrazione: orale che necessita di deglutizione (os) orale che non necessita di deglutizione (sublinguale), intramuscolare (im) o endovenosa (ev)

#### ***- Formulazioni disponibili per la somministrazione inalatoria***

Si è resa recentemente disponibile una formulazione di Loxapina che può essere somministrata per via inalatoria. Tale formulazione ha ricevuto l'indicazione specifica per l'agitazione psicomotoria nella schizofrenia e nel disturbo bipolare. A fronte delle limitazioni legate alla necessità di un certo grado di collaborazione da parte del paziente, la possibilità di somministrare terapia neurolettica per via inalatoria consente una rapidità di effetto unita all'efficacia minimizzando i rischi per il paziente. La principale controindicazione all'utilizzo della polvere inalatoria è rappresentata dalla presenza di patologia polmonare con iperattività dell'albero bronchiale (asma e BPCO). La possibilità di offrire al paziente una terapia inalatoria che abbia una rapidità di azione paragonabile alle terapie parenterali, senza averne l'invasività, rappresenta un considerevole vantaggio per stabilire rapidamente l'alleanza terapeutica con un paziente agitato.

Tabella 15

| Farmaci comunemente utilizzati nella gestione dell'agitazione acuta disponibili in formulazione orale o parenterale |                       |                                            |                                     |                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                     | Farmaco               | Dose iniziale                              | Via di somministrazione             | Commenti                                                                                                                                                                         |
| Benzodiazepine                                                                                                      | 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                                                                                                             |
| Antipsicotici Tipici                                                                                                | 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 (2 inalazioni), ripetibile dopo 2 h | Inalatoria                          | Deve essere disponibile un broncodilatatore ad azione rapida per trattare possibili effetti indesiderati respiratori gravi (broncospasmo).                                       |
| Antipsicotici Atipici                                                                                               | 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)<br>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                                                                                                                        |

| Farmaci comunemente utilizzati nella gestione dell'agitazione acuta disponibili in formulazione orale o parenterale |               |               |                         |                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                     | Farmaco       | Dose iniziale | Via di somministrazione | Commenti                                                                                                                                    |
| Antidepressivi                                                                                                      | 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.                             |
| Antistaminici                                                                                                       | Prometazina** | 25 mg         | OS, IM                  | Effetti anticolinergici                                                                                                                     |
| * = Off Label ** = Vedi Indicazione *** = teoricamente prevista la possibilità di somministrazione EV               |               |               |                         |                                                                                                                                             |

*modificato da Goodman, L. L. S., Brunton, L. L., Gilman, A., Chabner, B., & Knollmann, B. C. (2011). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics: McGraw-Hill Medical.*

Nella programmazione del trattamento è imprescindibile una minima valutazione degli aspetti cinetici del farmaco da somministrare. Tale valutazione servirà per poter stimare almeno orientativamente latenza, durata dell'effetto, nonché possibilità e tempi di metabolizzazione.

Il medico che prescrive il trattamento dovrebbe ricordare che tali parametri sono fortemente influenzati dalle condizioni del paziente al momento dell'osservazione, per cui i valori riportati nella tabella sottostante hanno un valore esclusivamente orientativo.

Tabella 16

| Farmacocinetica dei farmaci somministrati i.m. |                  |                 |                 |                                                       |
|------------------------------------------------|------------------|-----------------|-----------------|-------------------------------------------------------|
| Farmaco                                        | Picco Plasmatico | Eliminazione    | Emivita (Media) | Metabolita Attivo                                     |
| Aloperidolo                                    | 20 min           | Epatica         | 24h             | • Idrossi-Aloperidolo                                 |
| Clorpromazina                                  | 15 min           | Epatica         | 15 - 30 h       | • 7-Idrossi-clorpromazina<br>• Clorpromazina-N-Ossido |
| Lorazepam                                      | 2 - 6 h          | Epatica         | 10 - 20 h       | NO                                                    |
| Diazepam                                       | 1,5 h            | Epatica, Renale | 4 - 6 h         | • Desmetildiazepam<br>• Oxazepam                      |
| Olanzapina                                     | 5 - 8 h          | Epatica         | 21 - 54 h       | NO                                                    |
| Ziprasidone                                    | 6,6 h            | Epatica         | 6 - 8 h         | • S-metil-di-idro-ziprasidone                         |
| Aripiprazolo                                   | 3-5 h            | Epatica         | 75 - 146 h      | • de-idro-aripiprazolo                                |
| Promazina                                      | 2 - 4 h          | Renale          | 6 h             | NO                                                    |
| Zuclopentixolo                                 | 3 h              | Epatica         | 7 h             | NO                                                    |
| Idrossizina                                    | 2 h              | Epatica         | 16 - 24 h       | • Cetirizina                                          |
| Prometazina                                    | 2 - 3 h          | Epatica, Renale | 5 - 14 h        | NO                                                    |
| Trazodone                                      | 2 h              | Epatica         | 2,5 h           | • m-chlorophenylpiperazine                            |

*modificato da "Goodman, Gilman, Brunton, Lazo & Parker, 2006"*

Nella programmazione della terapia dell'agitazione può essere utile comparare la potenza relativa dei vari composti, per scegliere quello più adeguato al paziente ed alla situazione. A questo scopo riportiamo di seguito le dosi equivalenti degli antipsicotici e di alcune delle benzodiazepine di più comune utilizzo.

Tabella 17

| Dose clinica equivalente e dose raccomandata degli antipsicotici orali |    |           |     |            |               |                   |                               |               |              |         |     |
|------------------------------------------------------------------------|----|-----------|-----|------------|---------------|-------------------|-------------------------------|---------------|--------------|---------|-----|
| Dose Clinica Equivalente (mg/giorno)                                   |    |           |     |            |               |                   | Dose Raccomandata (mg/giorno) |               |              |         |     |
| Rapporto di Equivalenza                                                |    |           |     |            |               |                   | Dose Iniziale                 | Dose Ottimale | Dose Massima |         |     |
| Farmaco                                                                | N  | Mediana   | IQR | Confidenza | VS Olanzapina | VS Chlorpromazina | Mediana                       | IQR           | Range        | Mediana | IQR |
| Aripiprazolo                                                           | 39 | 30        | 5   | M          | 0,67          | 20,0              | 10                            | 2,5           | 15 - 30      | 30      | 0,0 |
| Clorpromazina                                                          | 38 | 600       | 50  | M          | 0,033         | 1,00              | 100                           | 25            | 300 - 600    | 800     | 62  |
| Aloperidolo                                                            | 43 | 10        | 1,0 | H          | 2,00          | 60,0              | 3,0                           | 1,5           | 5,0 - 10     | 20      | 4,0 |
| Olanzapina                                                             | 41 | 20 (rif.) | —   | —          | 1,00          | 30,0              | 5,0                           | 2,5           | 10 - 20      | 30      | 0,0 |
| Quetiapina                                                             | 43 | 750       | 75  | H          | 0,027         | 0,80              | 100                           | 25            | 400 - 800    | 1000    | 162 |
| Ziprasidone                                                            | 35 | 160       | 5,0 | M          | 0,125         | 3,75              | 40                            | 10            | 120-160      | 200     | 40  |
| Zuclopentixolo                                                         | 25 | 50        | 14  | M          | 0,400         | 12,0              | 20                            | 5,0           | 20 - 60      | 80      | 20  |

Livelli di confidenza della mediana = L= Basso, M=Moderato, H=Elevato; IQR = Inter Quartile Range;

modificato da Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. Am J Psychiatry. 2010 Jun;167(6):686-93. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09060802. Epub 2010 Apr 1.

Tabella 18

| Dose Clinica Equivalente e Dose Raccomandata degli Antipsicotici Iniettabili a Breve Azione |    |          |     |                               |                |                         |         |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----|----------|-----|-------------------------------|----------------|-------------------------|---------|-----|
| Dose Clinica Equivalente (mg/giorno)                                                        |    |          |     | Dose Raccomandata (mg/giorno) |                |                         |         |     |
| Rapporto di Equivalenza                                                                     |    |          |     | Dose Iniziale                 | Dose/Iniezione | Dose Massima nelle 24 h |         |     |
| Farmaco                                                                                     | N  | Mediana  | IQR | Mediana                       | IQR            | Range                   | Mediana | IQR |
| Clorpromazina HCL                                                                           | 34 | 100      | 25  | 50                            | 12             | 25 - 75                 | 200     | 100 |
| Aloperidolo Lattato                                                                         | 38 | 5 (rif.) | —   | 5                             | 0              | 5 - 10                  | 20      | 5   |
| Olanzapina Tartrato                                                                         | 39 | 10       | 0   | 10                            | 0              | 10 - 15                 | 20      | 5   |
| Promazina HCL                                                                               | 8  | 100      | 50  | 50                            | 0              | 50 - 100                | 200     | 75  |
| Ziprasidone Mesilato                                                                        | 25 | 20       | 8   | 10                            | 5              | 20 - 40                 | 40      | 0   |
| Zuclopentixolo Acetato                                                                      | 26 | 50       | 0   | 50                            | 6              | 50 - 100                | 100     | 25  |

modificato da "Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorrino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. Am J Psychiatry. 2010 Jun;167(6):686-93. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09060802. Epub 2010 Apr 1.

Tabella 19

| <b>Equivalenza indicativa dei Dosaggi Orali di Benzodiazepine</b> |               |              |                 |
|-------------------------------------------------------------------|---------------|--------------|-----------------|
| Alprazolam                                                        | <b>0,5 mg</b> | Lorazepam    | <b>1 - 2 mg</b> |
| Clonazepam                                                        | <b>1 mg</b>   | Lormetazepam | <b>1 - 2 mg</b> |
| Delorazepam                                                       | <b>25 mg</b>  | Oxazepam     | <b>20 mg</b>    |
| Diazepam                                                          | <b>10 mg</b>  | Triazolam    | <b>0,5 mg</b>   |

*modificato da Goodman, Bruton et al 2007*

Le caratteristiche dei farmaci sopra elencate dovranno essere di volta in volta valutate in base alle informazioni disponibili su quel paziente in quel dato momento, cercando di fare la migliore valutazione possibile del rapporto rischio beneficio date le circostanze.

In linea generale non esiste la via di somministrazione perfetta per i casi di agitazione psicomotoria, ma la scelta del farmaco da utilizzare e della migliore via di somministrazione è di volta in volta da ponderare valutando la situazione, le caratteristiche del paziente, il tipo di molecole disponibili e le possibilità di prevederne sicurezza ed efficacia.

## Capitolo 6 OPZIONI PER IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

*Pro e contro delle più comuni opzioni farmacologiche per la rapida tranquillizzazione* <sup>6 7</sup>

---

Ricordiamo di seguito alcune delle caratteristiche più salienti dei farmaci più comunemente impiegati nel trattamento delle fasi acute di agitazione psicomotoria. La descrizione dei composti non pretende di essere una trattazione esaustiva e non esime il medico dalla consultazione delle schede tecniche, dei testi e dei lavori scientifici prima di effettuare una prescrizione. Gli schemi riassuntivi di ciascun farmaco di seguito riportati vogliono esclusivamente rappresentare uno strumento pratico per disporre di una rapida panoramica delle opzioni praticabili.

Le formulazioni ed i farmaci normalmente *non* impiegati nel trattamento delle fasi di scompenso acuto del paziente non sono stati inclusi nell'elenco che segue poiché esulano dagli scopi di questo lavoro. Non sono state quindi incluse in questo capitolo descrizioni di preparazioni in formulazione deposito (es flufenazina decanoato), e dei farmaci impiegati nelle terapie di mantenimento e prevenzione delle ricadute del comportamento aggressivo o violento (clozapina, risperidone, quetiapina, valproato, litio, carbamazepina, clonazepam) (Toro-Martinez, 2012).

La FDA statunitense ha approvato tre farmaci in formulazioni parenterali a breve durata d'azione per il trattamento dell'agitazione nella schizofrenia (ziprasidone, olanzapina e aripiprazolo) e due per il suo corrispondente utilizzo nel disturbo bipolare (olanzapina e aripiprazolo), i cui dati riguardo all'efficacia risultano tra loro comparabili (Toro-Martinez, 2012).

Alle sintetiche descrizioni di tali composti abbiamo aggiunto anche quelle di altri preparati le cui caratteristiche li rendono potenzialmente utili nel trattamento delle fasi acute di agitazione psicomotoria.

Il fatto che un farmaco sia incluso nell'elenco sottostante non implica necessariamente che questo possa essere impiegato nell'agitazione psicomotoria e soprattutto non significa che possa essere prescritto senza una accurata valutazione del rapporto rischio - beneficio nel caso specifico da

---

<sup>6</sup>: Attenzione: la consultazione di questo capitolo non esime in alcun modo il medico dalla consultazione dei testi disponibili, dei dati più aggiornati della letteratura scientifica e delle monografie riguardanti i singoli farmaci prima di effettuare ogni prescrizione.

<sup>7</sup>: Attenzione: molti parametri concorrono a definire un caso clinico ed un paziente non è mai uguale ad un altro. La consultazione di questo capitolo non può assolutamente esimere il clinico da una accurata valutazione del rapporto rischio beneficio di ogni atto terapeutico. Si deve ricordare che tale valutazione potrà condurre a considerazioni ed atti terapeutici del tutto diversi da quanto qui riportato.

trattare. Il medico dovrà quindi applicare ogni accorgimento utile per mantenere i migliori parametri di sicurezza possibili. Ricordiamo che i dosaggi riportati di seguito si riferiscono a pazienti di peso medio, in buone condizioni generali e privi di significative patologie su base organica. I dosaggi non possono invece essere considerati adeguati ne' per i pazienti impegnati sul piano medico generale, ne' per le tipologie di pazienti che verranno descritte più avanti nella sezione dedicata alle "special populations".

## ANTIPSICOTICI TIPICI

### 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.

**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.

## PROMAZINA

**formulazioni:**

Disponibile in:

- gocce orali 4g/100 ml (1 gtt = 2 mg di promazina)
- soluzione iniettabile 25 mg/ml (eq. 50 mg di promazina)

**indicazioni:**

La promazina è indicata nel trattamento di:

- agitazione psicomotoria o del comportamento aggressivo
- schizofrenia ed altri disturbi psicotici

**controindicazioni:**

- ipersensibilità al principio attivo, ad altre fenotiazine o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- stato di coma
- depressione del sistema nervoso centrale
- depressione del midollo osseo
- feocromocitoma
- per la soluzione iniettabile: iniezione intra-arteriosa

**dosaggi iniziali:**

Si può iniziare con la formulazione orale, con una dose giornaliera di 50 mg (25 gocce), divisi in 2 oppure 4 somministrazioni.

Quando è necessaria una sedazione rapida, scegliere la formulazione iniettabile. La dose iniziale è di 50 mg per via intramuscolare. Se l'agitazione persiste dopo 30 minuti dalla prima somministrazione, la dose di 50 mg può essere ripetuta, fino ad un massimo di 200 mg/die.

Evitare l'iniezione endovenosa diretta

*Pazienti anziani:* la dose orale raccomandata negli anziani è di 10-15 gocce al giorno (20-30 mg/die), fino ad un massimo di 25 gocce 3 volte al giorno (150 mg/die). Se è necessaria la somministrazione parenterale, una o mezza fiala di soluzione iniettabile può essere somministrata per via intramuscolare.

**pro:**

Oltre ad essere un potente sedativo possiede anche azione antiemetica ed analgesica.

**contro:**

I pazienti con insufficienza epatica devono iniziare con un dosaggio basso ed essere attentamente monitorati. Da notare che la promazina è ampiamente utilizzata nella pratica clinica in Italia secondo indicazione, ma con scarsa e datata documentazione scientifica.

## CLORPROMAZINA

**formulazioni:**

Disponibile in:

- compresse da 25 mg e da 100 mg
- gocce orali 40 mg/ml (1 gtt = 2 mg)
- soluzione iniettabile fiale da 50 mg/2 ml

**indicazioni:**

La clorpromazina è indicata nel:

- trattamento delle schizofrenie, degli stati paranoidi e della mania
- psicosi tossiche (amfetamine, LSD, cocaina etc.)
- sindromi mentali organiche accompagnate da delirio
- disturbi d'ansia se particolarmente gravi e resistenti alla terapia con ansiolitici tipici
- depressione se accompagnata da agitazione e delirio, per lo più in associazione con antidepressivi
- vomito e singhiozzo incoercibile
- trattamento dei dolori intensi generalmente in associazione con analgesici stupefacenti
- medicazione preanestetica.

**controindicazioni:**

- ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti o ad altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico
- stati comatosi specie se causato da alcool, barbiturici, oppiacei o altre sostanze deprimenti il SNC
- pazienti con sospetto o riconosciuto danno cerebrale sottocorticale
- gravi stati di depressione

- discrasie ematiche
- affezioni epatiche e renali
- Feocromocitoma
- miastenia grave ed epilessia non trattata
- prima infanzia
- allattamento al seno

**dosaggi iniziali:**

Nella somministrazione parenterale non si dovrebbero superare i 25 mg /die senza il parere di uno specialista. Nei casi acuti si possono somministrare da 25 a 75 mg divisi in 3 somministrazioni per via orale, oppure da 25 a 50 mg per via intramuscolare (1/2 o 1 fl). Dopo la prima somministrazione il dosaggio iniziale può essere ripetuto per la prima volta dopo un ora ed in seguito ad intervalli di circa 3-4 ore fino ad un massimo di 200 mg/die.

**pro:**

Ampio spettro di utilizzo, importante effetto sedativo ed analgesico, possibile utilizzo nei pazienti con intossicazione da sostanze

**contro:**

Rischio di ipotensione. Possibile effetto anticolinergico. Considerare molto attentamente l'utilizzo di questo farmaco negli anziani a causa dell'aumentato rischio di exitus in soggetti anziani con demenza.

## ZUCLOPENTIXOLO

**formulazioni:**

Disponibile in:

- compresse da 10 mg e 25 mg
- gocce 20 mg/ml (1 gtt = 1 mg)
- fiale da 50 mg (formulazione a rilascio modificato, durata da 2 a 3 giorni)

**indicazioni:**

E' indicato per la terapia di:

- Schizofrenia acuta e cronica ed altre sindromi dissociative caratterizzate da sintomi quali allucinazioni, agitazione, eccitamento psicomotorio, ostilità, aggressività e disturbi della sfera affettiva.
- Fase maniacale della psicosi maniaco-depressiva.
- Nelle sindromi mentali organiche (ritardo mentale) accompagnate da delirio, ipereccitabilità psicomotoria, agitazione.

**controindicazioni:**

- ipersensibilità al principio attivo
- intossicazione acuta da alcool, barbiturici ed oppiacei
- stati comatosi
- età pediatrica.

**dosaggi iniziali:**

Nelle forme psicotiche la dose attacco è di 10 mg, e può essere aumentata di 20/die fino a 60 mg / die, in seguito le dosi di mantenimento variano da 20 a 40 mg/die.

Nei pazienti con ritardo mentale, demenza o compromissioni di natura organica del sistema nervoso centrale le dosi di attacco devono essere inferiori. Si può iniziare con 4 mg aumentando gradualmente fino alla dose di mantenimento che varia da 10 a 20 mg/die, suddivise in tre somministrazioni giornaliere

La somministrazione per via intramuscolare (zuclopentixolo acuphase) può iniziare con 1 fl da 50 mg che può essere ripetuta dopo due o tre giorni. Il picco ematico si verifica in media a 3 h dall'iniezione. Normalmente dopo una o due iniezioni intramuscolari si può passare a zuclopentixolo orale iniziando con 20 mg a partire da uno o due giorni dall'ultima somministrazione parenterale, in seguito si possono aumentare le dosi orali di 10 mg al giorno fino ad un massimo di 80 mg/die.

**pro:**

Fortemente sedativo. L'indicazione è estesa specificatamente alle sindromi mentali organiche (ritardo mentale, demenza senile) accompagnate da delirio, ipereccitabilità psicomotoria, agitazione nonché alle psicosi con ostilità ed aggressività. Sembra esservi minore probabilità di effetti discinetici rispetto ad altri antipsicotici. Durata prolungata dell'effetto se somministrazione parenterale

**contro:**

effetti extrapiramidali, cautela nelle intossicazioni da alcolici, barbiturici ed oppiacei ed in tutte le condizioni del SNC che comportano riduzioni dei livelli di vigilanza.

## ANTIPSICOTICI ATIPICI

### ARIPIRAZOLO

**formulazioni:**

Disponibile in:

- compresse da 5 mg, 10 mg, 15 mg

- 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

**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

**ZIPRASIDONE**

**formulazioni:**

Disponibile in

- capsule da 20 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg
- fiale IM 20 mg/ml

**indicazioni:**

Ziprasidone è indicato per il trattamento di:

- schizofrenia

- episodi maniacali o misti di gravità moderata associati al disturbo bipolare.

La formulazione iniettabile è indicata per il controllo rapido dell'agitazione in pazienti affetti da schizofrenia, quando la terapia orale non è adeguata, per un trattamento della durata massima di 3 giorni consecutivi.

**controindicazioni:**

- ipersensibilità accertata a ziprasidone
- prolungamento accertato dell'intervallo QT
- sindrome congenita del QT lungo
- trattamento concomitante con farmaci che prolungano l'intervallo QT
- recente infarto acuto del miocardio
- scompenso cardiaco
- aritmie trattate con medicinali antiaritmici di classe IA e III

**dosaggi iniziali:**

Per via orale La dose raccomandata è di 40 mg due volte al giorno da assumere con il cibo (min. 500 Kilocalorie \*) . La dose giornaliera potrà essere successivamente modificata in base alle condizioni cliniche del paziente, fino ad un massimo di 80 mg due volte al giorno. Se indicato, la dose massima raccomandata potrà essere raggiunta già al 3° giorno di trattamento

Per via parenterale iniziare con 10 mg IM ripetibili ogni due ore fino ad una dose massima di 40 mg/die. Oppure 20 mg IM e dopo 4 ore altri 10 mg IM sempre fino ad un massimo di 40 mg/die. Durata massima della terapia IM è di tre giorni. Raggiunge il picco di azione in 30-60 min, ma data la possibilità dell'accumulo dopo tre giorni è opportuno non appena possibile passare al trattamento per via orale (80 mg per due volte al giorno). Il farmaco non deve essere somministrato per via endovenosa.

**pro:**

Non determina alterazione dell'effetto degli anticoncezionali, non ha effetto teratogeno. E' forte antagonista 5HT<sub>2A</sub> e D<sub>2</sub> ed inibisce reuptake noradrenalina e serotonina. Può essere utilizzato in caso di lieve compromissione renale.

**contro:**

Bisogna porre attenzione nei pazienti con compromissione renale da moderata a grave. Sono richieste dosi più basse nei pazienti con compromissione epatica. Causa prolungamento dose dipendente dell'intervallo Qt, si richiede quindi cautela nei pazienti bradicardici, con squilibri elettrolitici, in terapia con farmaci che allungano Qt. Raccomandato ECG prima della terapia. Non raccomandato nell'anziano per mancanza di dati in letteratura.

\* = per via orale l'assorbimento legato al cibo rende poco praticabile l'impiego del farmaco nelle fasi di agitazione acuta.

## OLANZAPINA

### **formulazioni:**

Disponibile in

- compresse da 2,5 mg, 5 mg, 10 mg (5 e 10 mg in formulazione orodispersibile)
- fiale IM da 10 mg

### **indicazioni:**

Olanzapina è indicata per:

- trattamento della schizofrenia,
- episodi di mania da moderato a grave

La formulazione iniettabile è anche indicata per il rapido controllo dell'agitazione e dei disturbi comportamentali in pazienti con schizofrenia o episodio di mania, quando la terapia orale non è appropriata. Non appena clinicamente possibile, il trattamento con soluzione iniettabile deve essere interrotto e iniziato quello con olanzapina per via orale.

### **controindicazioni:**

- ipersensibilità al principio attivo
- rischio noto di glaucoma ad angolo chiuso

### **dosaggi iniziali:**

Per via orale il dosaggio iniziale è 10 mg/die da somministrare in un'unica dose giornaliera. Per via parenterale si può iniziare con 5-10 mg IM eventualmente ripetibili (a dosi di 5-10 mg) dopo due ore fino ad un massimo di tre iniezioni ed non oltre una dose massima di 20 mg nelle 24 ore. Non somministrare per più di tre giorni. Nelle insufficienze epatiche o renali oppure nei pazienti di età avanzata è opportuno utilizzare dosaggi più bassi iniziando con 5 mg/die.

### **pro:**

scarse probabilità di sintomi extrapiramidali acuti, possibilità di somministrazione orale con formulazione orodispersibile, possibile impiego per breve periodo in fascia di età dai 13 ai 18 anni.

### **contro:**

Non è possibile associare benzodiazepine, controindicato nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso. Non studiato uso in pazienti con intossicazioni alcoliche o iatrogene.

## BENZODIAZEPINE

### LORAZEPAM

#### **formulazioni:**

Disponibile in

- compresse da 1 mg e da 2,5 mg (sia in formulazione normale che orodispersibile)
- gocce 2 mg/ml (10 gtt = 0,5 mg di Lorazepam)
- fiale IM 4 mg/ml

#### **indicazioni:**

Le formulazioni per OS sono indicate in caso di ansia, tensione ed altre manifestazioni somatiche o psichiatriche associate con sindrome ansiosa ed insonnia.

La somministrazione IM è indicata in:

- premedicazione anestetica
- sollievo sintomatologico dell'ansia acuta nevrotica o psicotica
- trattamento degli stati epilettici dovuti a diversi tipi di epilessia parziale e generalizzata.

#### **controindicazioni:**

- miastenia gravis
- ipersensibilità alle benzodiazepine
- grave insufficienza respiratoria
- grave insufficienza epatica
- sindrome da apnea notturna.

#### **dosaggi iniziali:**

Per via orale si può iniziare con un dosaggio di 1 mg o 20 gocce per 2-3 volte al giorno eventualmente aumentando fino a 3 compresse/comprese orosolubili da 2,5 mg pro die o 50 gocce 3 volte al giorno.

Si può somministrare da 2 a 4 mg (1/2 o 1 fl ) IM (eventualmente ripetibile dopo 2 ore), oppure per via endovenosa\* (0,05 mg/Kg) fino ad un massimo di 8 mg nelle 12 ore. In seguito si può passare alla terapia orale. Impiegato anche in astinenza da alcol o da benzodiazepine.

Non richiede aggiustamenti di dosaggio nell'insufficienza epatica mentre invece sono necessarie riduzioni di dosaggio nell'insufficienza renale. Picco ematico in 2-3 h, emivita circa 12 h.

#### **pro:**

Utile in pazienti agitati con funzionalità epatica deficitaria o con soglia epilettogena bassa. E' possibile antagonizzare il suo effetto con flumazenil

#### **contro:**

possibile rischio di reazioni paradosse con aggravamento dell'agitazione soprattutto in alcune popolazioni di pazienti (bambini, anziani), rischio di depressione respiratoria, cautela nei pazienti con ridotta funzionalità renale e nelle intossicazioni da alcol o oppiacei. Elevate probabilità di flebotossicità se somministrato in bolo

## **DIAZEPAM**

### **formulazioni:**

E' disponibile in:

- capsule da 2 mg e da 5 mg
- gocce orali 5 mg/ml ( 25 gtt = 5mg)
- fiale IM EV 10 mg/ml

### **indicazioni:**

E' indicato in caso di ansia, tensione ed altre manifestazioni somatiche o psichiatriche associate con sindrome ansiosa ed insonnia.

La formulazione iniettabile è indicata anche in caso di stati di agitazione, negli stati di eccitazione motoria di eziologia diversa e nei quadri clinici paranoidei-allucinatori.

Indicato anche in caso di stato di male epilettico, spasmi muscolari e convulsioni febbrili ed in preanestesia.

### **controindicazioni:**

- miastenia gravis
- ipersensibilità alle benzodiazepine
- grave insufficienza respiratoria
- grave insufficienza epatica
- sindrome da apnea notturna.

### **dosaggi iniziali:**

Per via orale si può iniziare con 2 mg (una capsula da 2 mg oppure 10 gocce) da una a tre volte al giorno, poi aumentando a 5 mg (una capsula da 5 mg oppure 25 gocce) da una a tre volte al giorno.

Per via parenterale si può somministrare da 10 a 20 mg (1 o 2 fl ) per via IM oppure EV\* fino a tre volte nelle 24 ore. Impiegato anche in astinenza da alcol o da benzodiazepine e negli stati epilettici. Picco ematico in circa 2-3 h, emivita circa 12 h.

### **pro:**

Utile in pazienti con funzionalità epatica deficitaria mentre sono necessarie riduzioni di dosaggio nell'insufficienza renale. E' possibile antagonizzare l'effetto con flumazenil

### **contro:**

Cautela nelle intossicazioni acute da alcol o oppiacei e nell'uso in associazione con altri farmaci depressori del sistema nervoso centrale. Bisogna tenere in considerazione il rischio di depressione respiratoria, metaboliti attivi a lunga emivita con rischio di accumulo soprattutto in pazienti epatopatici. Sono possibili reazioni paradosse, soprattutto nei pazienti anziani. Assorbimento aleatorio per via intramuscolare. Elevate probabilità di flebotossicità se somministrato in bolo

## **DELORAZEPAM**

### **formulazioni:**

E' disponibile in:

- compresse da 0,5 mg da 1 mg e da 2 mg
- gocce orali 20 ml 1 mg ( 26 gtt = 1 mg)
- fiale IM / EV da 0,5 mg, da 2 mg e da 5 mg

### **indicazioni:**

E' indicato in caso di ansia, disturbi del sonno, sindromi psiconevrotiche, distonie neurovegetative e somatizzazioni dell'ansia a carico di vari organi ed apparati. Le indicazioni si estendono specificamente anche all'agitazione psicomotoria ed anche agli squilibri emotivi collegati ad affezioni organiche acute e/o croniche ed agli stati psicotici a forte componente ansiosa e con alterazioni dell'umore.

### **controindicazioni:**

- ipersensibilità alle benzodiazepine
- miastenia gravis
- grave insufficienza respiratoria
- grave insufficienza epatica
- sindrome da apnea notturna
- glaucoma ad angolo stretto
- intossicazione acuta da alcol, medicinali ipnotici, analgesici o psicotropi (neurolettici, antidepressivi, litio)
- controindicato durante la gravidanza
- allattamento
- 

### **dosaggi iniziali:**

Per via orale si può iniziare con 0,5 mg (una compressa oppure 13 gocce) da una a tre volte al giorno, poi aumentando a 2 mg (una compressa da 2 mg oppure 52 gocce) da una a due volte al giorno.

Per via parenterale si può somministrare da 1 mg a 2 mg (1/2 o 1 fl da 2 mg) per via EV\* fino a tre volte nelle 24 ore. Impiegato anche in astinenza da alcol o da benzodiazepine e negli stati epilettici. Picco ematico in circa 45 min (se somministrazione intramuscolare), emivita circa 80-90 h.

**pro:**

Le indicazioni ne permettono l'uso in pazienti con disturbi mentali su base organica. Le differenti formulazioni consentono un vasto ambito di dosaggi e di utilizzo. E' possibile antagonizzare l'effetto con flumazenil

**contro:**

Cautela nelle intossicazioni acute da alcol o oppiacei e nell'uso in associazione con altri farmaci depressori del sistema nervoso centrale. Bisogna tenere in considerazione il rischio di depressione respiratoria, metaboliti attivi a lunga emivita con rischio di accumulo soprattutto in pazienti epatopatici. Assorbimento aleatorio per via intramuscolare. Elevate probabilità di flebotossicità se somministrato in bolo

## **MIDAZOLAM**

**formulazioni:**

Disponibile in fiale IM da 5 mg/ml e da 15 mg/ml

**indicazioni:**

Midazolam è indicato in:

- sedazione cosciente
- preanestesia
- anestesia
- sedazione in terapia intensiva

**controindicazioni:**

- ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- glaucoma
- ipertrofia prostatica
- stenosi pilorica e altre affezioni stenose dell'apparato gastro-enterico e genito-urinario
- malattie epatiche
- insufficienza cardiaca
- disturbi del ritmo e della conduzione miocardica
- periodo di recupero post-infartuale
- gravidanza accertata o presunta
- allattamento
- soggetti di età inferiore a 18 anni

**dosaggi iniziali:**

Si può somministrare da 5 a 15 mg (1 fl ) in 250 ml di soluzione fisiologica per infusione endovenosa\* a goccia lenta oppure per via intramuscolare.

La sedazione inizia circa 2 minuti dopo l'iniezione ed il massimo effetto si ottiene dopo circa 5 - 10 minuti. Per la sedazione in terapia intensiva la dose endovenosa nell'adulto varia da 0,03 a 0,15 mg/kg e deve essere somministrata lentamente. ***L'indicazione del farmaco è anestesiológica e non psichiatrica***, tuttavia vi sono lavori studi che ne riportano l'efficacia e la sicurezza come sedativo per i pazienti in pronto soccorso da più di 15 anni (*Mendoza, Djenderedjian, Adams, & Ananth, 1987*) (*Wyant, Diamond, O'Neal, Sloan, & Borison, 1990*) (*Nobay, Simon, Levitt, & Dresden, 2004*) ed in alcuni studi il farmaco ha dimostrato efficacia nell'agitazione psicomotoria superiore a aloperidolo, prometazina e lorazepam (*Wyant et al, 1990; Nobay F et al, 2004; TREC Collaborative Group, 2003*). Si deve ricordare che l'eventualità dell'impiego di midazolam nell'ambito delle patologie psichiatriche è quindi da considerarsi al di fuori della sua indicazione (***off label***).

**pro:**

L'assorbimento è eccellente anche per via intramuscolare, sia per via IM che EV l'inizio d'azione è molto rapido e l'emivita estremamente breve, con un tempo di recupero funzionale che varia da 60 a 120 minuti, in caso di reazioni avverse o sovradosaggio è possibile antagonizzare l'effetto con flumazenil.

**contro:**

Midazolam non è indicato per il trattamento dell'agitazione e ***il suo uso nelle procedure di rapida tranquillizzazione richiede tutte le precauzioni relative all'uso off-label dei farmaci***.

Possibile depressione respiratoria, probabilmente più del lorazepam (*Huf et al, 2005*), deve quindi essere considerata obbligatoria la pronta disponibilità di flumazenil e la presenza di personale con competenze avanzate per la gestione delle vie aeree (*Spagna et al, 2008*). Elevate probabilità di flebotossicità se somministrato in bolo

*\* = N.B. data la possibile flebotossicità la somministrazione di benzodiazepine per via endovenosa ne rende necessaria la diluizione in soluzione fisiologica*

## ALTRI PSICOTROPI

### TRAZODONE

**formulazioni:**

Disponibile in:

- compresse da 50 mg,
- compresse da 75 mg (rilascio prolungato)
- compresse da 100 mg

- compresse da 150 mg (rilascio prolungato)
- gocce orali 25 mg/ml (1 gtt = 1 mg)
- gocce orali 60 mg/ml (13 gocce = 26 milligrammi)
- fiale IM o EV 50 mg / 5 ml

**indicazioni:**

Disturbi depressivi con o senza componente ansiosa. La formulazione iniettabile è anche indicata come coadiuvante nella terapia del dolore e per il potenziamento dell'anestesia.

**controindicazioni:**

- ipersensibilità al principio attivo
- intossicazione alcolica ed intossicazione da ipnotici
- infarto acuto del miocardio.

**dosaggi iniziali:**

Per via orale si può iniziare somministrando 13/15 gocce da 25 mg/ml (13/15 mg) come dose test, per poi dopo un ora misurare la pressione arteriosa. In seguito si potrà somministrare da 25 a 50 gocce da 25 mg/ml (25-50 mg) e, qualora necessario, dopo due ore ripetere la somministrazione (50 mg per os).

Può essere utile e migliorare la compliance del paziente utilizzare le gocce da 60 mg/ml.

In tali casi si dovrebbe iniziare con 6/8 gocce da 60 mg/ml, misurare la pressione dopo un ora e quindi somministrare da 12 a 25 gocce da 60 mg/ml. Se necessario dopo due ore si può ripetere la somministrazione.

Per via parenterale si può iniziare con 12,5 mg (1/4 di fiala IM) e dopo il monitoraggio dei livelli pressori si potrà procedere con la somministrazione di 1 fl (50 mg) eventualmente ripetibile dopo tre ore, senza superare la dose di 2 fl al giorno (100 mg/die).

In caso di abbassamento della pressione dopo la dose - test è sconsigliato procedere con la somministrazione del farmaco. Il picco ematico si verifica a circa 1 ora di distanza dalla somministrazione. Non deve essere utilizzato per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età, in gravidanza o allattamento.

**pro:**

Il farmaco è dotato di spiccato effetto sedativo. Non avendo attività neurolettica né bloccante del recettore dopaminergico o colinergico non provoca effetti extrapiramidali e può essere impiegato nel paziente con insufficienza renale, disturbi prostatici, intestinali o glaucoma. Non ha inoltre attività depressogena a livello respiratorio. Le differenti formulazioni consentono un vasto ambito di dosaggi e di utilizzo e ne agevolano la continuità tra il trattamento di fase acuta e la terapia di mantenimento (vedi tab). Utilizzabile secondo indicazione nei pazienti con componenti depressive o ansiose del quadro psicopatologico di agitazione.

**contro:**

Dato il possibile effetti ipotensivo non utilizzare il farmaco in pazienti con storia di gravi ipotensioni o con gravi patologie cardiovascolari (specialmente disturbi della conduzione, blocco A-V, infarto del miocardio). Sebbene sia possibile la somministrazione endovenosa del farmaco tale via di somministrazione andrebbe, nell'opinione degli autori, riservata ai casi caratterizzati da forme depressive di particolare gravità; data la sicurezza e la biodisponibilità del farmaco quando somministrato per via intramuscolare.

**Trazodone: passaggio dal trattamento parenterale a quello orale**

primo giorno

- 1 fl. da 50 mg IM (ripetibile dopo due/tre ore)

secondo giorno

- da 25 a 50 gocce da 60 mg/ml, corrispondenti a 50-100 mg di principio attivo, suddivise in tre somministrazioni/die

terzo giorno

- da 50 a 75 gocce da 60 mg/ml, corrispondenti a 100-150 mg di principio attivo, suddivise in tre somministrazioni/die

quarto giorno

- continuare con la terapia di mantenimento al dosaggio efficace e tollerato con la somministrazione in gocce suddivise in tre somministrazioni al giorno oppure con la compressa a rilascio prolungato del dosaggio corrispondente una volta al giorno

**IDROSSIZINA**

**formulazioni:**

Disponibile in:

- compresse da 25 mg
- sciroppo 20 mg / 10 ml
- fiale IM da 100 mg / 2 ml

**indicazioni:**

Le formulazioni per OS sono indicate nel trattamento a breve termine degli stati ansiosi. Le indicazioni della soluzione iniettabile si estendono al trattamento d'urgenza degli stati di agitazione oltre che a trattamento delle condizioni allergiche sistemiche ed alla preparazione chirurgica.

**controindicazioni:**

- ipersensibilità al principio attivo, alla cetirizina, ad altri derivati piperazinicici, all'aminofillina o all'etilendiamina
- nei pazienti in terapia con inibitori delle mono-aminossidasi (IMAO)
- nei pazienti affetti da porfiria
- durante la gravidanza e l'allattamento
- 

**dosaggi iniziali:**

Per via orale la dose va da 12,5 mg a 25 mg (da metà a una compressa o un cucchiaino da minestra colmo di sciroppo). Per via parenterale si può iniziare con una iniezione intramuscolare da 50 a 100 mg (1/2 o 1 fiala) per somministrazione da ripetere, se necessario, ogni 4-6 ore, senza superare la dose totale massima di 200 mg nelle 24 ore. Le fiale sono esclusivamente destinate all'impiego per via intramuscolare. Nei pazienti con insufficienza epatica, il dosaggio deve essere ridotto del 33%. Il dosaggio deve essere ridotto anche nei pazienti con insufficienza renale da moderata a grave.

**pro:**

Possibile impiego negli adolescenti, effetto sedativo senza attività neurolettica, no blocco del recettore dopaminergico

**contro:**

cautela nei pazienti con una predisposizione alle convulsioni, per gli effetti anticolinergici è consigliabile cautela in caso di glaucoma, nell'ipertrofia prostatica, nell'ostruzione del collo vescicale, nelle stenosi piloriche e duodenali o di altri tratti dell'apparato gastroenterico ed urogenitale, nella ipomotilità gastrointestinale, nella miastenia grave, nelle affezioni cardiovascolari, nell'ipertensione arteriosa, nell'ipertiroidismo e nei casi di demenza.

NOTA AIFA: sono state introdotte, da una nota AIFA del 14 Aprile 2015, ulteriori restrizioni per farmaci contenenti idrossizina: controindicata nei pazienti con accertati prolungamenti dell'intervallo QT acquisito o congenito o con fattori di rischio noti per prolungamento dell'intervallo QT; non è raccomandata nei pazienti anziani; negli adulti la dose massima giornaliera deve essere di 100 mg; nei bambini fino a 40 kg di peso la dose massima deve essere di 2 mg/kg al giorno; deve essere usata alla dose minima efficace per il minor tempo possibile.

**PROMETAZINA**

**formulazioni:**

Disponibile in:

- compresse da 25 mg
- sciroppo 100 ml/100 mg (1ml = 1 mg)

- fiale da 2 ml/50 mg

**indicazioni:**

Indicata come sedativo ipnotico e per le turbe emotive di lieve entità oltre che nel trattamento di stati e reazioni allergiche.

**controindicazioni:**

- gravidanza accertata o presunta
- ipersensibilità nota verso la prometazina e verso altri antistaminici di analoga struttura chimica
- bambini sotto i due anni di età
- allattamento
- trattamento con inibitori delle monoamino-ossidasi (IMAO)
- in corso di terapia nelle affezioni delle basse vie respiratorie, compresa l'asma bronchiale
- glaucoma
- ipertrofia prostatica
- ostruzione del collo vescicale
- stenosi pilorica e duodenale o di altri tratti dell'apparato gastroenterico ed urogenitale

**dosaggi iniziali:**

Per un effetto ipnotico sedativo possono essere sufficienti dosi di 5-10 mg, ma la somministrazione per via orale può arrivare ad un dosaggio variabile da 1 a 4 compresse nelle 24 ore, ripartiti in più somministrazioni,

Per via parenterale si può iniziare con 25 mg IM (1/2 fiala), attendere 1 o 2 ore, e poi arrivare se necessario fino a 100 mg/die (2 fiale)

**pro:**

effetto sedativo senza attività neurolettica, no blocco del recettore dopaminergico ha un esordio di azione lento ma può essere un sedativo efficace. Non è richiesta diluizione prima della somministrazione IM. Opzione praticabile nei casi non complicati da sintomi psicotici oppure come strategia di potenziamento (*Bak, van Os, & Marcelis, 2011*).

**contro:**

Il suo impiego è al limite dell'indicazione nel trattamento dell'agitazione essendo limitato all'uso come sedativo ipnotico e per le turbe emotive di lieve entità.

Dati gli effetti anticolinergici è opportuna cautela in caso di glaucoma, nell'ipertrofia prostatica, nell'ostruzione del collo vescicale, nelle stenosi pilorica e duodenale o di altri tratti dell'apparato gastroenterico ed urogenitale. Data la buona tollerabilità, spesso il problema principale di questo farmaco è rappresentato unicamente dalla sua scarsa reperibilità in commercio.

## LOXAPINA

### **formulazione:**

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:**

la dose iniziale raccomandata di Loxapina polvere inalatoria è 9,1 mg. Se necessario può essere somministrata una seconda dose dopo 2 ore. Non devono essere somministrate più di due 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 dal paziente, 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 soltanto in ambiente ospedaliero sotto la supervisione del personale sanitario. Deve essere disponibile un broncodilatatore ad azione rapida per trattare possibili effetti indesiderati

### **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 con broncopneumopatia cronica ostruttiva (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. (Mazzola, Miron, & Jenkins, 2000) (Kapur et al., 1997) (Ereshefsky, 1999) (Citrome, 2011) (Nordstrom & Allen, 2013) (Spyker, Voloshko, Heyman, & Cassella, 2014)

La **LOXAPINA** è un antipsicotico di prima generazione, usato fin dagli anni '70 nel trattamento della schizofrenia, che appartiene alla classe delle dibenzossazepine e strutturalmente risulta simile alla clozapina (Mazzola, Miron, & Jenkins, 2000). Il suo profilo recettoriale è caratterizzato da affinità molto elevata sui recettori D2 e sui 5HT2A (Kapur et al., 1997), ma anche sui D3, D4, M1, H1 e Alfa1 noradrenergici. (Ereshefsky, 1999)

Le sue caratteristiche farmacocinetiche (alto rapporto 5HT2A/D2, alta affinità sui D3 e D4, antagonismo anche sull'attività istaminergica, colinergica e noradrenergica) gli conferiscono una attività antipsicotica assimilabile a quella degli atipici, con anche un forte impatto terapeutico su sintomi quali agitazione psicomotoria ed aggressività, e quindi un effetto calmante.

Accanto alle vie di somministrazione classiche (per os ed intramuscolo) recentemente è stata approvata dalla Food and Drug Administration e dalla European Medical Agency anche la Loxapina Inhalatoria per il trattamento acuto dell'agitazione psicomotoria nell'adulto, sia essa legata a schizofrenia od a disturbo bipolare.

Recenti studi hanno evidenziato come nel paziente acuto la Loxapina per via inalatoria possa essere considerata un'opzione valida ed innovativa per la gestione dell'agitazione in virtù dell'efficacia terapeutica e sedativa, della tollerabilità, e della rapidità di azione (mediamente il picco di concentrazione si ottiene in 2 minuti, con efficacia clinica superiore al placebo già nei primi 10 minuti dalla somministrazione), col non trascurabile vantaggio di arrestare tempestivamente l'escalation verso stati di agitazione più grave che possono comprendere il comportamento aggressivo o violento. In letteratura non sono stati riscontrati sintomi extrapiramidali o acatisia clinicamente rilevanti successivamente alla somministrazione di dosi terapeutiche (5-10 mg) e l'effetto più comunemente riscontrato sembra essere la disgeusia (Citrome, 2011).

Come è facilmente intuibile data la particolare via di somministrazione, patologie delle vie respiratorie come asma, BPCO ed altre condizioni correlate ad iperreattività bronchiale ne controindicano l'utilizzo in maniera assoluta, per il rischio di broncospasmo (*Nordstrom & Allen, 2013*). Per questo motivo è consigliato, prima di somministrare il farmaco, raccogliere notizie anamnestiche e procedere ad un'auscultazione del torace al fine di escludere rumori patologici grossolani, e dopo la somministrazione un periodo di osservazione di almeno un'ora, considerando anche che lo stato di sedazione del paziente potrebbe mascherare l'eventuale fenomeno del broncospasmo. Secondo le linee guida della European Medicines Agency, per mantenere il miglior profilo di sicurezza possibile, loxapina inalatoria deve essere utilizzata esclusivamente in ambiente ospedaliero, sotto la sorveglianza del personale sanitario, e deve essere disponibile anche un beta2-agonista a breve durata di azione, per antagonizzare l'eventuale broncospasmo.

Per quanto riguarda invece il profilo di sicurezza cardiovascolare non sembra esserci associazione tra l'utilizzo di dosi terapeutiche di loxapina inalatoria e prolungamento dell'intervallo QT (*Spyker, Voloshko, Heyman, & Cassella, 2014*). In ogni caso non andrebbe comunque trascurato l'effetto potenzialmente ipotensivo che questa molecola ha in comune con gli altri antipsicotici, legato al rischio di ipotensione ortostatica, sincope, diminuzione della pressione di perfusione cerebrale, fino ad eventi cerebrovascolari, in particolar modo nel paziente anziano vasculopatico. Per quanto riguarda l'utilizzo in pazienti anziani il farmaco non è approvato nella psicosi associata a demenza.

Un elemento imprescindibile nell'utilizzo della polvere inalatoria tramite il device monouso è la collaborazione del paziente, che deve essere adeguatamente istruito, sebbene il meccanismo inalatorio risulti semplice ed intuitivo.

## Capitolo 7 SICUREZZA DEL PAZIENTE NEL TRATTAMENTO DI FASE ACUTA

*La sicurezza dei trattamenti di fase acuta nella letteratura scientifica e nella pratica clinica* <sup>8 9</sup>

---

Data la necessità di un trattamento rapidamente efficace spesso l'intervento farmacologico sul paziente con agitazione psicomotoria si basa sulla somministrazione intramuscolare di farmaci antipsicotici o benzodiazepine, non di rado in associazione.

Il clinico dovrebbe essere consapevole dei rischi connessi con l'uso di tali farmaci soprattutto in ragione degli alti dosaggi che possono rendersi necessari nei casi di grave agitazione ed anche in ragione delle circostanze, spesso non ideali, in cui il trattamento viene somministrato. Con queste condizioni in mente abbiamo cercato di concentrarci sulle questioni di sicurezza nel tentativo di sintetizzare alcuni dei dati che possono essere di aiuto al medico nel decidere le terapie.

### ***- Le informazioni nelle linee guida***

In un lavoro (Pacciardi et al., 2013) siamo andati a cercare le considerazioni di sicurezza riportate nelle linee guida esistenti sul trattamento dell'agitazione psicomotoria allo scopo di ottenere una panoramica degli orientamenti in termini di sicurezza per il paziente. Durante la revisione della letteratura abbiamo dovuto constatare che le posizioni dei vari autori sull'argomento sono tutt'altro che univoche.

Esiste una stridente differenza tra l'abbondanza di inviti alla cautela e di considerazioni di sicurezza riguardo all'uso degli antipsicotici atipici rispetto invece all'assoluta scarsità di annotazioni in merito all'impiego di antipsicotici tipici e benzodiazepine.

Nelle linee guida più recenti le formulazioni intramuscolari di antipsicotici atipici (o di seconda generazione) cominciano ad essere fortemente raccomandate per il trattamento dell'agitazione, ma allo stesso tempo l'uso intramuscolare di antipsicotici tipici e di benzodiazepine rimane fortemente

---

<sup>8</sup>: Attenzione: la consultazione di questo capitolo non esime in alcun modo il medico dalla consultazione dei testi disponibili, dei dati più aggiornati della letteratura scientifica e delle monografie riguardanti i singoli farmaci prima di effettuare ogni prescrizione.

<sup>9</sup>: Attenzione: molti parametri concorrono a definire un caso clinico ed un paziente non è mai uguale ad un altro. La consultazione di questo capitolo non può assolutamente esimere il clinico da una accurata valutazione del rapporto rischio beneficio di ogni atto terapeutico. Si deve ricordare che tale valutazione potrà condurre a considerazioni ed atti terapeutici del tutto diversi da quanto qui riportato.

caldeggiato. In particolare viene raccomandato l'utilizzo di molecole come aloperidolo, clorpromazina, lorazepam, midazolam e diazepam, in assenza quasi totale di particolari considerazioni riguardo alla sicurezza del loro uso.

Quando le linee guida raccomandano l'impiego di antipsicotici atipici nel trattamento dell'agitazione viene dato ampio spazio alla descrizione dei problemi legati al trattamento, che però riguardano principalmente i possibili effetti metabolici e motori.

Quando invece le stesse linee guida raccomandano l'impiego di antipsicotici tipici e benzodiazepine si rimane impressionati dall'esiguo spazio dato alla descrizione dei possibili gravi effetti cardiologici e respiratori.

Dai dati della più recente letteratura sul trattamento di fase acuta con antipsicotici atipici (con la possibile eccezione della combinazione olanzapina-benzodiazepine e dell'uso off-label degli antipsicotici atipici negli anziani) risulta che gli effetti indesiderati (aumento di peso, iperglicemia e iperlipidemia, o eventualmente anche segni extrapiramidali) non sono particolarmente rilevanti e soprattutto non mettono in pericolo immediato la vita del paziente. (*Rojas, Poblete, Orellana, Rouliez, & Liberman, 2009*) (*Michelsen & Meyer, 2007*) (*Drici & Priori, 2007*). D'altra parte invece eventi avversi potenzialmente letali (torsione di punta, ipotensione grave, insufficienza respiratoria) possono verificarsi in fase acuta con l'uso di antipsicotici tipici e di benzodiazepine.

In particolare l'aloiperidolo sembra coinvolto in aritmie cardiache anche letali (come la torsione di punta), per cui l'agenzia europea del farmaco ha emesso un avvertimento al riguardo regolamentandone strettamente l'uso soprattutto nella sua formulazione parenterale (*Hunt & Stern, 1995*) (*Jackson, Ditmanson, & Phibbs, 1997*) (*Tisdale, Rasty, Padhi, Sharma, & Rosman, 2001*) (*Hassaballa & Balk, 2003*) (*Meyer-Massetti, Cheng, Sharpe, Meier, & Guglielmo, 2010*).

L'uso di alcune benzodiazepine comporta anch'esso un forte rischio in acuto di depressione respiratoria, soprattutto nei pazienti con condizioni predisponenti quali patologie polmonari, oppure con condizioni che interferiscano con l'attività degli organi emuntori (insufficienza epatica o l'abuso di alcol) o ancora se in associazione con altri depressori del drive respiratorio (*Denaut, Yernault, & De Coster, 1974*) (*Jedeikin, Menutti, Bruderman, & Hoffman, 1985*) (*Altose & Hudgel, 1986*) (*Peppers, 1996*) (*Nordt & Clark, 1997*) (*Brice, Pirrallo, Racht, Zachariah, & Krohmer, 2003*) (*Arcangeli, Antonelli, Mignani, & Sandroni, 2005*) (*Boomsma, Mengels, & van Olden, 2006*).

In molte situazioni di scompenso acuto del paziente si usano le benzodiazepine per via endovenosa (diazepam o lorazepam) quando sia richiesto un effetto molto rapido. In effetti la somministrazione endovenosa garantisce l'arrivo pressoché immediato del farmaco al sito d'azione, tuttavia questa modalità di somministrazione comporta il più alto rischio di depressione respiratoria. La

somministrazione di benzodiazepine per via intramuscolare sembrerebbe comportare rischi minori, ma non è del tutto priva di inconvenienti per la funzione respiratoria dato il rischio di accumulo legato alle non infrequenti somministrazioni ripetute, visto che assorbimento è molto irregolare e scarsamente prevedibile.

Resta in conclusione difficile comprendere le ragioni di questa disparità di osservazioni, poiché a fronte di eventi avversi potenzialmente fatali associati all'uso di antipsicotici di prima generazione e di benzodiazepine molto ben documentati in letteratura, corrispondono minime annotazioni di sicurezza nelle linee guida, laddove invece abbondano gli inviti alla prudenza riguardo all'uso di antipsicotici di seconda generazione i cui limiti di sicurezza sembrano essere di ben altra rilevanza.

Questa non è soltanto una differenza quantitativa tra le considerazioni di sicurezza, ma anche una enfattizzazione di conseguenze minori a fronte di una sottovalutazione di effetti gravi e potenzialmente letali per i pazienti.

Descriviamo di seguito alcuni dei principali problemi di sicurezza legati all'uso di psicotropi nel trattamento dell'agitazione psicomotoria.

### **- La tossicità cardiovascolare**

La tossicità cardiovascolare da neurolettici è stata studiata in modo ancora più approfondito dopo le segnalazioni di eventi fatali da cause cardiache in seguito all'impiego di antipsicotici, in particolare con antipsicotici di prima generazione (tipici) (*Meyer-Massetti et al., 2010*). Tali eventi sembrano invece molto meno probabili durante il trattamento con antipsicotici di ultima generazione (atipici) (*Tan, Hoppe, & Heard, 2009*) e rappresentano invece una possibilità assolutamente remota durante il trattamento con benzodiazepine.

Gli antipsicotici atipici che sembrano essere gravati da un rischio cardiovascolare notevolmente più elevato rispetto agli altri farmaci della stessa classe sono ziprasidone, iloperidone<sup>10</sup> e clozapina<sup>11</sup>. Alcuni autori sostengono l'esistenza di un aumento del rischio di eventi cardiovascolari acuti sia per gli antipsicotici tipici che per quelli atipici (*Ray, Chung, Murray, Hall, & Stein, 2009*) (*Jolly et al., 2009*), mentre altri sostengono invece che il rischio connesso con l'uso di atipici sia nettamente minore rispetto all'uso dei tipici, in particolare alogiperidolo e clorpromazina. (*Leonard et al., 2013*)

---

<sup>10</sup> non in commercio in Italia al momento di questa pubblicazione

<sup>11</sup> non utilizzato per il trattamento delle fasi acute di agitazione psicomotoria

Tabella 20

| Effetti Collaterali associati agli Antipsicotici Atipici |           |            |             |            |             |              |
|----------------------------------------------------------|-----------|------------|-------------|------------|-------------|--------------|
| Effetto                                                  | Clozapina | Olanzapina | Risperidone | Quetiapina | Ziprasidone | Aripiprazolo |
| <b>Metabolico</b>                                        |           |            |             |            |             |              |
| Incremento Ponderale                                     | ++++      | +++        | ++          | ++         | +/0         | +/0          |
| Dislipidemia                                             | ++        | +++        | +           | +          | 0           | 0            |
| Sindrome Metabolica                                      | ++        | ++         | +           | +          | 0           | 0            |
| <b>Neurologico</b>                                       |           |            |             |            |             |              |
| Sonnolenza o Sedazione                                   | ++++      | +++        | ++          | +++        | +           | +            |
| Sintomi Extrapiramidali                                  | 0         | +          | ++          | 0          | +           | +            |
| <b>Cardiovascolare</b>                                   |           |            |             |            |             |              |
| Miocardite/ Cardiomiopatia                               | +/0       | 0          | 0           | 0          | 0           | 0            |
| Allungamento del QTc                                     | +/0       | +/0        | +/0         | +          | +           | 0            |
| <b>Ormonale</b>                                          |           |            |             |            |             |              |
| Iperprolattinemia                                        | 0         | +/0        | ++          | 0          | 0           | 0            |

modificato da "McIntyre RS, Konarski JZ. Tolerability profiles of atypical antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005;66 Suppl 3:28-36"

Per poter fissare alcuni punti fermi in merito alla sicurezza cardiovascolare del trattamento con antipsicotici ci è sembrato utile esporre quanto rilevato in alcuni recenti studi: con la sensibile eccezione di clozapina (in cui il rischio di miocardite è stimato da 10 a 20 volte maggiore rispetto alla popolazione generale), il rischio di cardiomiopatie e miocarditi legate all'uso di antipsicotici atipici è relativamente basso (McIntyre & Konarski, 2005).

Per quanto riguarda invece i disturbi del ritmo, un modesto prolungamento dell'intervallo QTc è stato segnalato con alcuni antipsicotici atipici, anche se il significato clinico di questo effetto è sconosciuto e nessuno degli antipsicotici atipici ha dimostrato di prolungare l'intervallo QTc di più di 16 ms. Da questo punto di vista l'uso di antipsicotici atipici non sembrerebbe quindi associato ad un aumento del rischio di gravi aritmie. (Harrigan et al., 2004) (Leucht et al., 2013) (Ozeki et al., 2010).

Riportiamo di seguito per completezza anche i risultati di alcuni studi post mortem sul sovradosaggio di farmaci, nella convinzione che lo studio di ciò che si verifica a dosaggi enormemente superiori a quelli impiegati nella pratica clinica possa essere un elemento utile per definire i parametri di sicurezza.

In una revisione della letteratura sui casi di sovradosaggio da antipsicotici atipici (nella fattispecie 40.000 casi di sovradosaggio di aripiprazolo, olanzapina, quetiapina, risperidone e ziprasidone registrati presso i centri antiveneni degli stati uniti nel 2006) la tossicità cardiovascolare era definita dagli autori improbabile (*Lai et al., 2006*).

In un'altra revisione della letteratura sullo stesso argomento gli autori evidenziano come, nella maggior parte dei casi, le cause di decesso fossero multiple e concludono che soltanto in un numero molto esiguo di casi il decesso poteva essere direttamente riconducibile a tossicità cardiovascolare da atipici. Nello stesso lavoro si conferma la bassa probabilità di tossicità cardiovascolare da atipici, in particolare per quanto ritarda il rischio di aritmie ventricolari (*Tan et al., 2009*).

Gli autori di un successivo lavoro (sulle cause di morte improvvisa in pazienti psichiatrici trattati con antipsicotici) considerano più frequenti gli eventi coronarici piuttosto che la torsione di punta indotta da prolungamento del QT, che invece viene definito un evento piuttosto raro (*Manu, Kane, & Correll, 2011*).

Riportiamo di seguito gli effetti clinici di maggiore rilevanza clinica che dovrebbero essere tenuti in considerazione valutando il rapporto rischio-beneficio di un trattamento con antipsicotici atipici:

Tabella 21

| Effetti Clinici degli Antipsicotici Atipici a dosaggi terapeutici e a sovradosaggio |             |                                       |           |                     |                      |                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------|-----------|---------------------|----------------------|----------------------------------------------------------|
| Antipsicotico Atipico                                                               | Ipotensione | Antagonismo sui Recettori Muscarinici | Sedazione | Slargamento del QRS | Allungamento del QTc | Caratteristiche Distintive                               |
| <b>Clozapina</b>                                                                    | +++         | +++                                   | +++       | -                   | +                    | Agranulocitosi, scialorrea, crisi epilettiche,           |
| <b>Risperidone</b>                                                                  | ++          | -                                     | +         | -                   | +                    | Reazioni Distoniche (comuni)                             |
| <b>Olanzapina</b>                                                                   | +++         | ++                                    | ++        | -                   | -                    | Sedazione o agitazione, incremento delle Creatin-Chinasi |
| <b>Quetiapina</b>                                                                   | ++          | ++                                    | +++       | +                   | +                    | Tachicardia (comune)                                     |
| <b>Ziprasidone</b>                                                                  | ++          | -                                     | ++        | -                   | +++                  | Allungamento del QTc                                     |
| <b>Aripiprazolo</b>                                                                 | ++          | -                                     | ++        | -                   | -                    | Sedazione (comune)                                       |
| <b>Amisulpride</b>                                                                  | +++         | -                                     | +         | -                   | +++                  | Allungamento del QTc                                     |
| —= nessun effetto; += effetto leggero; ++ = effetto moderato; +++ = effetto grave;  |             |                                       |           |                     |                      |                                                          |

modificato da "Minns AB, Clark RF Toxicology and overdose of atypical antipsychotics J Emerg Med. 2012 Nov;43(5):906-13. doi: 10.1016/j.jemermed.2012.03.002. Epub 2012 May 1"

Sebbene la maggioranza dei dati disponibili converga nell'indicare un basso rischio cardiovascolare legato all'impiego in acuto degli antipsicotici atipici (soprattutto rispetto ai tipici) il loro utilizzo nelle fasi acute dovrebbe essere comunque ponderato con attenzione, soprattutto in presenza di specifici fattori di rischio cardiovascolare.

### - Le procedure di sicurezza

L'impiego degli antipsicotici atipici non può certo risolvere definitivamente né la questione dell'efficacia né quella della sicurezza del trattamento in acuto dell'agitazione psicomotoria, tuttavia il loro indice terapeutico è comunque un progresso inequivocabile rispetto agli antipsicotici convenzionali (McIntyre & Konarski, 2005).

Gli antipsicotici tipici e le benzodiazepine rimangono a buon diritto opzioni praticabili per il trattamento dell'agitazione, soprattutto in circostanze dove è richiesto un intervento maggiormente sedativo. In questa prospettiva il trattamento dell'agitazione grave con antipsicotici tipici e

benzodiazepine (ivi compresi aloperidolo, clorpromazina, lorazepam, midazolam e diazepam) può essere in molti casi la scelta migliore, ma i medici dovrebbero procedere con la piena consapevolezza dei possibili rischi e soprattutto prendendo tutte le precauzioni necessarie.

Per mantenere un adeguato profilo di sicurezza basato sull'evidenza nella pianificazione del trattamento ci è sembrato utile riassumere alcune considerazioni riguardo all'uso dei farmaci psicotropi. Nella tabella che segue abbiamo raccolto i dati della letteratura sui principali parametri di sicurezza riguardanti i presidi farmacologici in formulazione parenterale più comunemente utilizzati per il trattamento dell'agitazione psicomotoria. Per ciascun farmaco sono riportati i rischi più gravi e frequenti, con le relative procedure considerate consigliabili e quelle invece considerate obbligatorie ai fini del mantenimento del miglior profilo di sicurezza possibile (*Pacciardi et al., 2013*).

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.

Tabella 22

| Procedure di Sicurezza per ridurre il rischio di Gravi Effetti Collaterali durante il trattamento IM dell'Agitazione |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Farmaco I.M.                                                                                                         | Rischio                                                                                                           | Riferimenti                                                                                                                                                                                                            | Procedura Obbligatoria                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Procedura Consigliata                                                                                                                                               |
| Aloperidolo                                                                                                          | Torsione di punta                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meyer-Masseti et al 2010</li> <li>• Tisdale et al 2001</li> <li>• Hassaballa e Balk 2003</li> <li>• Hassaballa et al 2003</li> <li>• Jackson et al 1997</li> </ul>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• richiesto ECG pre trattamento</li> <li>• no terapia combinata con altri antipsicotici</li> <li>• controindicato in cardiopatici</li> <li>• non somministrare con altri farmaci che allungano il QT</li> <li>• non somministrare se altre condizioni causano allungamento QT</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECG post trattamento</li> <li>• dosaggio elettroliti</li> <li>• test tossicologici</li> <li>• esame neurologico</li> </ul> |
| Clorpromazina                                                                                                        | Grave ipotensione                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Achmed et al 2010</li> <li>• Muench e Harner 2010</li> </ul>                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• monitoraggio pressorio</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• dose di prova prima della somministrazione</li> <li>• ECG pre trattamento</li> <li>• dosaggio elettroliti</li> </ul>       |
| Lorazepam                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• depressione respiratoria</li> <li>• tossicità propilenglicole</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gillies et al 2005</li> <li>• Riker e Fraser 2009</li> <li>• Cawley 2001</li> <li>• Wilson et al 2001</li> <li>• Zar et al 2007</li> <li>• Arcangeli et al 2005</li> </ul>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• non somministrare con altri farmaci depressori della funzione respiratoria</li> </ul>                                                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• test ematici per ricerca acidosi</li> <li>• anion gap</li> <li>• alcol test</li> </ul>                                     |
| Diazepam                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• depressione respiratoria</li> <li>• tossicità propilenglicole</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Denaut et al 1974-1975</li> <li>• Boomsma et al 2006</li> <li>• Arcangeli et al 2005</li> <li>• Brice et al 2003</li> <li>• Peppers 1996</li> <li>• Zar et al 2007</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• non somministrare con altri farmaci depressori della funzione respiratoria</li> </ul>                                                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• test ematici per ricerca acidosi</li> <li>• anion gap</li> <li>• alcol test</li> </ul>                                     |
| Midazolam                                                                                                            | Depressione respiratoria                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nordt e Clark 1997</li> <li>• Boomsma et al 2006</li> <li>• Huf et al 2005</li> <li>• Spain et al 2008</li> </ul>                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• non somministrare con altri farmaci depressori della funzione respiratoria</li> </ul>                                                                                                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• consenso informato (farmaco off label)</li> <li>• esami ematici</li> <li>• alcol test</li> </ul>                           |
| Olanzapina                                                                                                           | Depressione cardio-respiratoria in combinazione con BDZ                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wilson et al 2010</li> <li>• Wilson et al 2011</li> </ul>                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• evitare associazione con BDZ</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                | Nessuna                                                                                                                                                             |

| Procedure di Sicurezza per ridurre il rischio di Gravi Effetti Collaterali durante il trattamento IM dell'Agitazione |                                |             |                        |                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------|------------------------|-----------------------|
| Farmaco I.M.                                                                                                         | Rischio                        | Riferimenti | Procedura Obbligatoria | Procedura Consigliata |
| Ziprasidone                                                                                                          | prolungamento QT (controverso) | Nessuna     | Nessuna                | • ECG pre trattamento |
| Aripiprazolo                                                                                                         | Nessuna                        | Nessuna     | Nessuna                | Nessuna               |

*modificato da Pacciardi B, Mauri M, Cargioli C, Belli S, Cotugno B, Di Paolo L, Pini S. "Issues in the management of acute agitation: how much current guidelines consider safety?" Front Psychiatry. 2013 May 7;4:26. doi: 10.3389/fpsy.2013.00026. Print 2013*

Quando si pensa al trattamento più adeguato per il paziente che dobbiamo trattare, è opportuno partire dalle informazioni in nostro possesso per tentare di ottenere una stabilizzazione evitando di nuocere. Analizzando quindi i dati che abbiamo potuto o meno raccogliere, possiamo cercare di escludere le soluzioni farmacologiche che avrebbero un rapporto rischio-beneficio non favorevole. Ci sono molecole che non possono essere somministrate a chi è intossicato da sostanze, altre che non possono essere date se il paziente presenta determinati disturbi, altre ancora che (per le loro caratteristiche) rendono imprescindibile la raccolta anamnestica prima poter essere somministrate. In questo processo decisionale tutti i dati disponibili diventano preziosi per impostare un trattamento farmacologico e, a tale proposito, vogliamo ancora una volta ricordare che *anche l'assenza di informazioni* è utile almeno per escludere l'impiego di determinati farmaci. Nella tabella seguente sono riportate le considerazioni che dovrebbero precedere la scelta del farmaco da impiegare al fine di escludere l'uso di composti non compatibili con le condizioni del paziente e mantenere quindi un adeguato margine di sicurezza.

Tabella 23

| <b>Condizioni ostative (rischio letale) all'utilizzo di un farmaco IM durante il trattamento dell'agitazione in emergenza</b> |                                                           |                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------|
| <b>Condizione</b>                                                                                                             | <b>Considerazione Sulla Sicurezza</b>                     | <b>Farmaco Da Evitare</b> |
| abuso di alcol/intossicazione                                                                                                 | possibile insufficienza respiratoria                      | BDZ                       |
| intossicazione da oppioidi                                                                                                    | possibile insufficienza respiratoria                      | BDZ                       |
| condizione medica generale che influisce sulla funzionalità respiratoria                                                      | possibile insufficienza respiratoria                      | BDZ                       |
| condizione medica generale che influisce sulla funzionalità cardiaca                                                          | rischio cardiovascolare                                   | FGA                       |
| nessuna informazione                                                                                                          | possibile rischio cardiovascolare/<br>allungamento del QT | Aloperidolo               |
| instabilità della funzione respiratoria                                                                                       | possibile insufficienza respiratoria                      | BDZ                       |
| Delirium                                                                                                                      | possibile peggioramento                                   | BDZ                       |
| intossicazione da stimolanti                                                                                                  | rischio cardiovascolare                                   | FGA                       |
| ridotta funzionalità renale/cocaina                                                                                           | tossicità propilene glycole                               | Lorazepam, Diazepam       |
| pre trattamento con BDZ                                                                                                       | depressione cardiorespiratoria                            | Olanzapina                |
| FGA = antipsicotici di prima generazione, BDZ = benzodiazepine                                                                |                                                           |                           |

*modificato da Pacciardi B, Mauri M, Cargioli C, Belli S, Cotugno B, Di Paolo L, Pini S. "Issues in the management of acute agitation: how much current guidelines consider safety?" Front Psychiatry. 2013 May 7;4:26. doi: 10.3389/fpsy.2013.00026. Print 2013*

## Capitolo 8 RICONOSCIMENTO E GESTIONE DEGLI EVENTI AVVERSI

*I possibili eventi avversi durante il trattamento farmacologico di fase acuta* <sup>12 13</sup>

---

Per poter prevenire alcuni dei più comuni eventi avversi che possono verificarsi durante il trattamento farmacologico degli episodi di agitazione psicomotoria è opportuno ricordare alcuni elementi di base.

Dopo la somministrazione per via parenterale di qualunque farmaco psicotropo si dovrebbero monitorare: temperatura, polso, pressione arteriosa, frequenza respiratoria.

I parametri del paziente andrebbero registrati ogni 10 minuti durante la prima ora di trattamento e successivamente ogni mezz'ora fino alla ripresa dei normali livelli di vigilanza e delle capacità motorie. Il paziente deve essere monitorato da personale medico ed infermieristico preparato nella gestione dell'emergenza. Nel caso in cui il paziente perda conoscenza ed il polso carotideo non sia percepibile dovranno essere immediatamente attivate le procedure del caso ed avviate le manovre di BLS (Basic Life Support), la cui descrizione esula dagli scopi di questo capitolo. Nella trattazione che segue presupporremo che il personale presente all'evento avverso abbia richiesto l'intervento più adeguato, attivato le prime manovre di supporto ed almeno avviato la ricerca degli strumenti necessari all'intervento (maschera, ossigeno, pallone ambu, defibrillatore, etc.). In questo lavoro non entreremo nel merito dell'intervento medico o delle tecniche di supporto al paziente rimandando alla trattazione teorico-pratica disponibile, limitandoci ad esporre alcune delle eventualità che possono verificarsi nel corso del trattamento neurofarmacologico e le relative opzioni per gli operatori.

---

<sup>12</sup>: Attenzione: la consultazione di questo capitolo non esime in alcun modo il medico dalla consultazione dei testi disponibili, dei dati più aggiornati della letteratura scientifica e delle monografie riguardanti i singoli farmaci prima di effettuare ogni prescrizione.

<sup>13</sup>: Attenzione: molti parametri concorrono a definire un caso clinico ed un paziente non è mai uguale ad un altro. La consultazione di questo capitolo non può assolutamente esimere il clinico da una accurata valutazione del rapporto rischio beneficio di ogni atto terapeutico. Si deve ricordare che tale valutazione potrà condurre a considerazioni ed atti terapeutici del tutto diversi da quanto quivi riportato.

### - *Stato soporoso*

Qualora il paziente non sia cosciente o comunque presenti sopore oppure una consistente riduzione dei livelli di vigilanza, oltre a quanto finora menzionato, occorrerà aggiungere la valutazione dei livelli della saturazione di ossigeno nel sangue mediante pulsossimetro. Tale parametro andrà monitorato continuativamente fino al recupero dei normali livelli di vigilanza e delle normali capacità psico- motorie. Può essere utile in questo senso l'impiego di pulsossimetro dotato di sistema di allarme in caso di desaturazione.

Non è utile ne' consigliabile continuare con la somministrazione di terapia in un paziente già sedato. Questo concetto, solo apparentemente semplice, implica per esempio che nel caso di somministrazioni endovenose di farmaci se il paziente si addormenta la fleboclisi venga interrotta ed il paziente monitorato fino al risveglio. Lo stesso concetto *non* implica invece che se il farmaco è stato preventivamente programmato e segnato nella Scheda Unica di Terapia (STU) questo significhi che la somministrazione debba *sempre e comunque* essere completata, indipendentemente dai livelli di vigilanza del paziente. Nel caso in cui il paziente presenti una significativa sedazione dopo aver assunto dosaggi minori rispetto a quelli previsti è opportuno sospendere l'infusione endovenosa, segnalandolo al resto del personale ed annotandolo nella stessa STU.

Nel caso in cui un paziente divenga soporoso dopo la somministrazione di psicotropi per via intramuscolare la diffusione del farmaco non può essere modulata. Si dovrà quindi avviare uno stretto monitoraggio dei parametri vitali fino alla ripresa dei normali livelli di coscienza.

In caso di riduzione della saturazione di ossigeno in un paziente soporoso è necessaria la somministrazione di ossigeno al paziente, e può essere utile intraprendere una eventuale ventilazione assistita. Allo stesso tempo si dovrebbe procedere con la sospensione dei trattamenti capaci di inibire la funzionalità respiratoria (ad es. benzodiazepine) e qualora possibile con la somministrazione di farmaci antagonisti (ad es. flumazenil per antagonizzare l'effetto delle benzodiazepine). Se le condizioni lo rendono necessario si può considerare il trasferimento del paziente in ambiente specialistico di rianimazione fino alla stabilizzazione dei parametri vitali.

### **- *Problemi cardiovascolari***

In caso vengano rilevati problemi cardiovascolari quali aritmie significative è opportuno proseguire il trattamento in ambiente cardiologico o di rianimazione non appena le condizioni del paziente lo permettano, tale opportunità diviene obbligo nel caso si presentino eventi che giungono a compromettere la stabilità emodinamica. Si ricorda ancora una volta a tale proposito che l'avvio delle manovre di Basic Life Support non deve essere subordinato alla presenza di personale medico specialistico, ma dovrebbe invece essere avviato non appena possibile. I moderni sistemi di addestramento e le attrezzature ad oggi disponibili (es. defibrillatori semiautomatici) consentono anche a personale non specializzato di avviare efficacemente le prime procedure di supporto al paziente.

Dal punto di vista prescrittivo quando si evidenziano disturbi cardiologici si dovrebbe sempre almeno considerare la possibilità di interrompere le eventuali terapie antipsicotiche in corso, procedendo invece alternativamente con la somministrazione di sole benzodiazepine. In casi selezionati il proseguimento della terapia antipsicotica può comunque rimanere l'opzione migliore dal punto di vista del rapporto rischio beneficio (ad esempio nel caso di agitazione grave che preclude procedure salvavita in un paziente a rischio), ma tale scelta richiede comunque una accurata rivalutazione del rapporto rischio beneficio alla luce della documentata patologia cardiovascolare.

Durante il monitoraggio del paziente agitato in trattamento è sempre utile eseguire un tracciato elettrocardiografico (ECG) con calcolo dell'intervallo QT/QTc. Tale misura precauzionale diviene indispensabile qualora sia stato somministrato al paziente aloperidolo per via parenterale. Nel corso di tale terapia è infatti raccomandato di ridurre il dosaggio se si osserva un prolungamento del QT e di interrompere la terapia se il QTc è  $> 500$  ms. Se ne deduce che l'utilizzo parenterale del farmaco è precluso nel caso sia impossibile procedere con un tracciato elettrocardiografico.

### **- *Disturbi del movimento***

Quando si somministrano farmaci antipsicotici è richiesta particolare attenzione ai pazienti che non hanno mai ricevuto un analogo trattamento in precedenza, per la possibilità che si verifichino disturbi del movimento.

Tali disturbi possono essere suddivisi in base all'andamento nel tempo tra quelli ad esordio acuto (iniziano poco dopo la somministrazione del farmaco), altri ad esordio subacuto (iniziano con una

certa latenza rispetto all'inizio della somministrazione del farmaco, ma perdurano fino a che il farmaco non viene sospeso) e una categoria di disturbi ad esordio tardivo (i disturbi iniziano molto dopo l'inizio del trattamento ed i sintomi tendono a persistere anche dopo che il farmaco è stato interrotto). All'interno delle prime due categorie raccogliamo le reazioni distoniche acute, i parkinsonismi da farmaci, la sindrome neurolettica maligna e l'acatisia (Rodnitzky, 2005). Le discinesie tardive da farmaci rientrano invece nell'ultima categoria, ma dato che non si verificano nelle fasi acute o subacute del trattamento tali disturbi esulano dagli scopi di questa trattazione e non verranno ulteriormente commentati.

La causa dei fenomeni neurodislettici acuti è da ricercarsi nell'effetto sul sistema dopaminergico degli antipsicotici; nella maggioranza dei disturbi del movimento indotti da farmaci sono infatti chiamati in causa i composti con spiccate capacità di bloccare i recettori della dopamina. Quando il sistema dopaminergico viene bloccato le reazioni distoniche acute di solito si manifestano entro i primissimi giorni di trattamento e tipicamente i farmaci anticolinergici producono un immediato sollievo (Dressler & Benecke, 2005).

Le *crisi neurodislettiche (o distonie acute)*, nella loro comune presentazione clinica, sono fenomeni a rapida insorgenza che tipicamente si presentano dopo pochi minuti dalla somministrazione del farmaco sotto forma di protrusioni involontarie della lingua, torcicollo, crisi oculogire o cefalogire, eventualmente trisma, fino all'opistotono. Tali fenomeni sono dovuti alla contrazione contemporanea di alcuni gruppi muscolari antagonisti che determina spasmi a livello dei muscoli della bocca, del collo, della lingua e che può provocare movimenti involontari e dolorosi, complicati da rigidità in posture anomale.

Nei casi più gravi lo spasmo della muscolatura assiale lungo la colonna vertebrale ne determina l'iperestensione e la spasticità, per cui la testa di un individuo, il suo collo e la colonna vertebrale entrano in una posizione completamente "incurvata" od "a ponte".

Tabella 24

| <b>Criteri di ricerca per la distonia acuta da Neurolettici</b>                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Uno o più dei seguenti si sviluppa in seguito all'uso di neurolettici:</u>                                                                                                                                                                      |
| - 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.                                              |

*modificato da: Brown e Stoudemire "Effetti Collaterali Neuropsichiatrici dei Farmaci, Riconoscimento e Gestione"; Centro Scientifico Editore, Torino 1999*

Quando si verificano crisi neurodislettiche a seguito di un trattamento con antipsicotici (comprese le crisi oculogire) è possibile somministrare per via intramuscolare farmaci ad azione anticolinergica come prociclidina o biperidene, oppure benzodiazepine come il diazepam. Altri farmaci ad azione anticolinergica normalmente somministrati per via orale, come l'orfenadrina, rappresentano una opzione di seconda scelta data l'eccessiva latenza di effetto.

I *sintomi extrapiramidali (o parkinsonismo)* da farmaci sono caratterizzati da tremori, rigidità, facies amimica, bradi-acinesia, andatura a piccoli passi, postura eretta instabile. Data la comune base fisiopatologica anche in tali casi la somministrazione intramuscolare di farmaci ad azione anticolinergica oppure di benzodiazepine permetterà di migliorare rapidamente la situazione, senza interferire o precludere la possibilità di proseguire con il trattamento psicotropo.

Tabella 25

| <b>Criteri di ricerca per il parkinsonismo da Neurolettici</b>                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Uno o più dei seguenti si sviluppa in seguito all'uso di neurolettici:</u>                                                                                                                                                                              |
| - 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.                                                    |

*modificato da: Brown e Stoudemire "Effetti Collaterali Neuropsichiatrici dei Farmaci, Riconoscimento e Gestione"; Centro Scientifico Editore, Torino 1999*

L'*acatisia* è una sindrome psicomotoria che si manifesta con impossibilità a stare fermi ed irrequietezza motoria accompagnate da ansietà e parestesie.

Si tratta di un comune effetto collaterale legato all'utilizzo di farmaci antidopaminergici che si manifesta entro pochi giorni dopo l'inizio del trattamento.

Tabella 26

| <b>Criteri di ricerca per l'acatisia da Neurolettici</b>                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Uno o più dei seguenti si sviluppa in seguito all'uso di neurolettici:</u>                                                                                                                                                                            |
| - 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 oppure da una condizione medica generale o neurologica. |

*modificato da: Brown e Stoudemire "Effetti Collaterali Neuropsichiatrici dei Farmaci, Riconoscimento e Gestione"; Centro Scientifico Editore, Torino 1999*

La diagnosi differenziale tra l'acatisia ed un aggravamento dello stato di agitazione è essenziale per poter decidere in merito al proseguimento o meno del trattamento con antipsicotici. Nei casi dubbi sarebbe opportuno, se i livelli di agitazione del paziente lo permettono, procedere con trattamento benzodiazepinico in sostituzione della terapia antipsicotica. Tutti i disturbi del movimento sopra menzionati sono tendenzialmente più frequenti con l'uso di antipsicotici tipici rispetto agli atipici, con la sensibile eccezione di olanzapina e probabilmente di aripiprazolo per i quali il rischio di discinesie si avvicina a quello degli antipsicotici tipici (*Attard & Taylor, 2012*) (*Damasio & Carvalho, 2011*) (*Casey, 2004*).

### **- *Sindrome Neurolettica Maligna***

La sindrome maligna da neurolettici è una rara, ma potenzialmente letale, reazione avversa che può verificarsi in qualsiasi momento durante l'impiego di antipsicotici. Tra il 0,5% e l'1% dei pazienti esposti a questi farmaci possono sviluppare la sindrome, che si rivelerà letale in una percentuale che può arrivare al 55% (*Langan, Martin, Shajahan, & Smith, 2012*). Il disturbo è caratterizzato da ipertermia, rigidità, compromissione dello stato di coscienza e del funzionamento del sistema nervoso autonomo.

La sindrome maligna (o ipertermia maligna) da neurolettici è una delle condizioni più frequentemente diagnosticate in maniera erranea nella pratica clinica psichiatrica. Molti pazienti in terapia neurofarmacologica presentano episodi caratterizzati da elevazione della temperatura corporea, ma tale aumento (anche se associato ad uno stato confusionale) non implica necessariamente la presenza della sindrome. Molte condizioni patologiche entrano in diagnosi differenziale con la sindrome ed a tale proposito è necessario ricordare che, se questa è estremamente rara, i processi infettivi dei vari organi e apparati (oppure altre reazioni avverse agli psicotropi) non lo sono affatto. Se quindi può essere comprensibile una temporanea sospensione cautelativa degli antipsicotici, non è altrettanto comprensibile il mancato approfondimento nella valutazione dello stato clinico del paziente alla ricerca di altre possibili spiegazioni del quadro sintomatologico.

A tale proposito vogliamo ricordare che nelle più recenti linee guida, in cui si stabiliscono i criteri operativi per la diagnosi si preveda esplicitamente un esame del paziente che risulti negativo per altre possibili cause

Tabella 27

| <b>Criteri per la diagnosi di Sindrome Maligna da Neurolettici (SMN)</b>                                                                                                                                                                                    |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| - recente esposizione a farmaci antagonisti della dopamina o condizione astinenziale da farmaci dopamino agonisti                                                                                                                                           |  |
| - ipertermia (> 38°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 $\geq 20$ mm Hg (diastolica) o $\geq 25$ 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*

La sindrome neurolettica maligna è stata riportata meno frequentemente con l'uso di antipsicotici atipici rispetto a quelli convenzionali (Chue & Kovacs, 2003) (Caroff & Mann, 1993), ma anche gli antipsicotici atipici non sembrano essere totalmente sicuri da questo punto di vista (Khaldi, Kornreich, Choubani, & Gourevitch, 2008).

Nei pazienti che presentano questa sindrome è necessaria l'immediata sospensione dei farmaci antidopaminergici, oltre alla somministrazione di Dantrolene o bromocriptina, insieme ad un immediato trattamento sintomatico di supporto (Dressler & Benecke, 2005).

Il trattamento di una condizione estremamente pericolosa come la sindrome maligna da neurolettici richiede, oltre alla sospensione degli antipsicotici ed all'avvio delle attività di supporto, una gestione del paziente in ambiente adeguato alla gestione dell'urgenza. Riportiamo quindi di seguito alcuni dei più comuni presidi terapeutici ma ricordiamo che il paziente con un fondato sospetto di sindrome neurolettica maligna dovrebbe essere quantomeno valutato, ma probabilmente anche trattato e gestito in ambiente specialistico di rianimazione o di medicina di urgenza.

Tabella 28

| <b>Sindrome Maligna da Neurolettici (SMN): approccio al trattamento</b>                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| - accertarsi della corretta valutazione dei sintomi e dei criteri per la diagnosi                             |
| - sospendere i farmaci bloccanti della dopamina                                                               |
| - intraprendere una terapia di supporto                                                                       |
| - eventualmente considerare la somministrazione di: benzodiazepine, agonisti della dopamina e / o dantrolene) |
| - avviare la gestione del paziente in ambiente specialistico                                                  |

modificato da (Bienvenu OJ, Neufeld KJ, Needham DM. Treatment of four psychiatric emergencies in the intensive care unit. Crit Care Med. 2012 Sep;40(9):2662-70. doi: 10.1097/CCM.0b013e31825ae0f8)

### **- Depressione respiratoria**

La possibilità di depressione respiratoria nel paziente acuto agitato non è un evento raro e può essere causata dall'impiego di farmaci ad azione depressogena sulla funzionalità dell'apparato respiratorio: un esempio abbastanza comune è rappresentato dalla somministrazione di benzodiazepine, soprattutto se per via endovenosa (Shalansky, Naumann, & Englander, 1993) (Gaudreault, Guay, Thivierge, & Verdy, 1991).

Nei pazienti che hanno necessità di terapia con benzodiazepine si dovrebbe quindi considerare che sebbene la somministrazione per via endovenosa dia la possibilità di impiegare dosaggi minori e più rapidamente efficaci, essa comporta allo stesso tempo un rischio più consistente di depressione respiratoria. La somministrazione di benzodiazepine per via intramuscolare sembrerebbe comportare rischi minori, ma non è del tutto priva di inconvenienti per la funzione respiratoria dato il consistente rischio di accumulo legato alle non infrequenti somministrazioni ripetute, con assorbimento irregolare e scarsamente prevedibile (Stewart, Harrison, & Dooley, 2002).

Durante il trattamento con benzodiazepine occorre sempre avere a disposizione flumazenil da somministrare nel caso in cui il numero degli atti respiratori al minuto scendesse al di sotto di 10 al minuto oppure se la saturazione di ossigeno nel sangue dovesse scendere al di sotto del 90%.

La somministrazione di flumazenil diluito in soluzione fisiologica dovrebbe iniziare per infusione endovenosa e poi continuare con dosaggi subentranti fino a raggiungere il grado desiderato di coscienza. Se questo non si verifica la somministrazione può essere ripetuta fino al risveglio del paziente o fino al raggiungimento di una dose totale pari a 2 mg. In ragione della breve emivita di

flumazenil rispetto a quella della maggior parte delle benzodiazepine è opportuno ricordare la possibilità di somministrare il farmaco in infusione endovenosa continua di durata variabile

Se la depressione respiratoria è indotta da qualunque altro agente sedativo occorre procedere alla assistenza ventilatoria e continuare con il trattamento in ambiente specialistico anestesilogico

In caso di bradicardia (<50 battiti/min) o polso irregolare è imprescindibile organizzare immediatamente la gestione in ambiente specialistico di medicina d'urgenza o rianimazione.

### **- Ipotensione**

In caso di ipotensione (in posizione ortostatica oppure di ipotensione diastolica <50 mm Hg) è necessario stendere il paziente in posizione supina con la testa inclinata in basso, sollevare leggermente gli arti inferiori ed avviare un attento monitoraggio. Eventualmente può essere utile somministrare midodrina per via orale e se necessario procedere con somministrazioni ripetute, anche in ragione della breve emivita del farmaco.

Se l'ipotensione si verifica dopo somministrazione di antipsicotici in assenza di un antidoto specifico si dovrebbe considerare l'utilità della lavanda gastrica. Se invece l'ipotensione si verifica dopo la somministrazione di benzodiazepine può essere utile antagonizzare il loro effetto somministrando flumazenil.

In caso di grave ipotensione può essere necessario somministrare con precauzione plasma expanders, mentre nei casi più severi può essere considerato l'impiego di farmaci corticosteroidi oppure di agonisti adrenergici. L'impiego di tali presidi dovrebbe essere riservato a personale con preparazione specialistica e possibilmente avvenire in ambiente specialistico, in quanto i neurolettici possono modificare la normale risposta a tali farmaci. In tutti i casi la terapia psicotropa dovrebbe essere almeno temporaneamente interrotta e se possibile riconsiderata.

In caso di concomitante aumento della temperatura corporea può essere opportuno considerare la diagnosi di sindrome maligna da neurolettici e quindi avviare gli accertamenti e le cure del caso.

In tutti i casi in cui si sospetta un sovradosaggio di farmaci è necessario impostare tempestivamente una aggressiva terapia di supporto, assicurare un accesso venoso infondendo fluidi e garantire la pervietà delle vie aeree. Gli eventuali fenomeni comiziali dovrebbero essere gestiti con terapia benzodiazepinica (se non controindicata), riservando i barbiturici per le crisi convulsive refrattarie a tale trattamento (*Levine & Ruha, 2012*).

Una panoramica sintetica delle eventualità sopra esposte e delle relative modalità di gestione è sintetizzata nella tabella sottostante.

Tabella 29

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

I presidi terapeutici descritti in questo capitolo sono volutamente solo indicativi poiché il paziente agitato che presenta reazioni avverse a farmaci necessita, soprattutto in alcuni casi, del lavoro congiunto di una equipe medica polispécialistica, nel cui contesto le cure saranno adattate caso per caso alla specifica situazione.

In tali contesti è particolarmente importante la stretta collaborazione tra le varie figure professionali coinvolte, in particolare tra l'anestesista e lo psichiatra.

La possibilità che si verifichino situazioni quali quelle sopra descritte permette anche di comprendere facilmente come, in occasione di episodi di agitazione psicomotoria che richiedono trattamento farmacologico, sia imprescindibile una valutazione ed una osservazione in ambiente ospedaliero dove eventuali eventi avversi del trattamento potranno essere efficacemente gestiti.

## **PARTE SECONDA, LE SPECIAL POPULATIONS**

## Capitolo 9 DEPRESSIONE AGITATA

*La depressione agitata nelle forme unipolari, bipolari e nel paziente anziano, implicazioni terapeutiche* <sup>14 15</sup>

---

### **Clinica:**

La combinazione della patologia depressiva con varie forme di attivazione psichica e motoria crea quadri psicopatologici che rappresentano una sfida particolarmente complessa per il medico. L'agitazione, uno dei risultati di questa combinazione, può ritrovarsi sia nel disturbo bipolare, sia nel disturbo depressivo unipolare ed in entrambi i casi può influenzare drammaticamente la presentazione clinica di un paziente depresso.

Sia che si verifichi nelle forme unipolari che in quelle bipolari l'agitazione rimane caratterizzata da espressioni di tensione interna dolorosa, oppure da una disinibizione del pensiero e del comportamento finalizzato; in tali quadri clinici è particolarmente alta la probabilità di tentativi anticonservativi (Swann, 2013) (Akiskal, Benazzi, Perugi, & Rihmer, 2005).

Nel caso specifico della depressione bipolare gli elementi depressivi possono alternarsi (o essere combinati) con aspetti psicopatologici caratteristici delle forme maniacali. In questi casi l'agitazione comprenderà (oltre all'aumento dell'attività motoria ed alla tensione interiore) anche alcuni dei sintomi cognitivi e comportamentali tipici della mania, quali accelerazione ideica, insonnia, autostima ipertrofica, grandiosità. La eventuale presenza di tali elementi nel contesto di un quadro depressivo potrà essere di notevole aiuto per una corretta diagnosi.

La dicotomia depressione unipolare/bipolare rimane ancora oggi una questione ben lontana dall'essere risolta, ma l'esatta collocazione nosografica della depressione agitata nel contesto delle varie forme depressive esula dagli scopi di questo lavoro. In questo capitolo ci si limiterà ad enunciare alcuni dei principali problemi che la depressione agitata comporta nella comune pratica clinica e delineare alcune delle opzioni per il trattamento.

---

<sup>14</sup>: Attenzione: la consultazione di questo capitolo non esime in alcun modo il medico dalla consultazione dei testi disponibili, dei dati più aggiornati della letteratura scientifica e delle monografie riguardanti i singoli farmaci prima di effettuare ogni prescrizione.

<sup>15</sup>: Attenzione: molti parametri concorrono a definire un caso clinico ed un paziente non è mai uguale ad un altro. La consultazione di questo capitolo non può assolutamente esimere il clinico da una accurata valutazione del rapporto rischio beneficio di ogni atto terapeutico. Si deve ricordare che tale valutazione potrà condurre a considerazioni ed atti terapeutici del tutto diversi da quanto qui descritto.

A partire dall'interpretazione kraepeliniana della depressione agitata come *stato misto* che rientrerebbe nella malattia maniaco-depressiva (definizione che include l'attuale concetto di disturbo bipolare) il dibattito sull'argomento non è ancora concluso. Nella letteratura specialistica abbondano infatti ancora oggi accese controversie alimentate da lavori di alto livello, che risultano però nettamente divergenti nelle loro conclusioni.

Esistono studi a sostegno dell'ipotesi che l'agitazione nel depresso sia sostenuta da sintomi maniacali subsindromici e che quindi la depressione agitata possa essere considerata una forma sotto-soglia di stato misto depressivo. Gli autori di questo orientamento (*Benazzi, Koukopoulos, & Akiskal, 2004*) si avvicinano alla posizione kraepeliniana e sostengono che una accurata intervista clinica dei pazienti con depressione agitata possa mettere in evidenza la presenza e /o la storia di sintomi ipomaniacali (*Benazzi et al., 2004*)(*Akiskal et al., 2005*), affermando che in tali casi si dovrebbe diagnosticare una forma di disturbo bipolare.

Altri lavori giungono invece a conclusioni diametralmente opposte, rilevando come i sintomi maniacali o ipomaniacali non siano frequenti nelle forme di depressione complicate da agitazione.

Gli autori di tale orientamento rilevano inoltre come la depressione agitata sia rara nei pazienti con forme depressive bipolari e sostengono che l'automatica inclusione della depressione agitata tra le forme bipolari sia un errore.

A titolo di esempio riportiamo i risultati dello Zurich Study, uno studio effettuato su un vasto campione di giovani adulti lungo un arco di sei interviste in 20 anni nel periodo tra il 1979 ed il 1999. In questo studio la depressione agitata era risultata molto meno frequentemente rappresentata nel disturbo depressivo bipolare piuttosto che nella depressione unipolare ed i risultati non sostenevano l'ipotesi che le sindromi depressive agitate potessero rientrare nell'ambito degli stati misti (*Angst, Gamma, Benazzi, Ajdacic, & Rossler, 2009*).

Anche i dati di uno studio italiano su pazienti ricoverati per un disturbo depressivo maggiore si allineano con quelli che *non* sostengono la natura bipolare della depressione agitata. In questo lavoro le caratteristiche più frequenti nella depressione erano disforia e insonnia, laddove invece era raro rilevare sintomi ipomaniacali o maniacali diversi dall'agitazione (*Olgiati, Serretti, & Colombo, 2006*). Nello stesso studio veniva inoltre confermata l'associazione dell'agitazione con l'ideazione suicidaria (*Olgiati et al., 2006*).

Al di là della questione dell'inquadramento nosografico delle forme di depressione agitata, la diagnosi differenziale tra le forme bipolari e quelle unipolari è importante per via dei differenti trattamenti che si rendono necessari (*Swann, 2013*).

Quando è possibile inquadrare l'agitazione nel contesto di una depressione bipolare o di uno stato misto il trattamento dovrebbe infatti comprendere antipsicotici (es. quetiapina, aripiprazolo), stabilizzatori dell'umore (es. sali di litio, carbamazepina, acido valproico) e se necessario benzodiazepine (es. diazepam, lorazepam). Quando invece è il quadro depressivo unipolare a complicarsi con fenomeni di agitazione psicomotoria possono essere più utili gli antidepressivi dotati di proprietà sedative piuttosto che disinibenti (es. trazodone, trimipramina).

In ogni caso, a prescindere dall'identificazione delle forme bipolari, la valutazione dei sintomi di agitazione nell'ambito specifico del trattamento degli episodi depressivi uni-polari assume comunque un ruolo fondamentale. La letteratura è infatti abbastanza univoca nell'indicare come alcuni tra i sintomi dell'agitazione i disturbi del sonno, l'irritabilità, la rabbia o l'ostilità (sebbene non vengano considerati essenziali per la diagnosi) siano molto frequenti nelle forme depressive unipolari. Tali sintomi sono associati ad un aumento della comorbidità e comportano una prognosi peggiore rispetto a quella delle forme più classiche di presentazione clinica degli episodi depressivi maggiori (Judd et al., 2012) (Goldberg et al., 2009).

Uno studio prospettico di follow-up a lungo termine (31 anni) effettuato su pazienti con malattia depressiva ha confermato che la presenza di tali sintomi durante episodi depressivi unipolari è un marker clinico altamente significativo di una malattia più grave, cronica e complessa (Judd, Schettler, Coryell, Akiskal, & Fiedorowicz, 2013).

In questo tipo di pazienti la necessità di un intervento terapeutico mirato alla regolazione del sonno ed al controllo della quota ansiosa assumono una importanza paragonabile a quella del miglioramento del tono dell'umore, orientando il clinico verso la scelta di farmaci antidepressivi dotati di spiccate proprietà ansiolitiche e ipnorigolatrici (vedi terapia). La necessità di prevenire comportamenti a rischio rende inoltre necessario un accurato monitoraggio del paziente dall'inizio del trattamento almeno fino ad una prima stabilizzazione sul piano clinico (Judd et al., 2012).

La depressione agitata rappresenta inoltre un problema di crescente importanza (oltre 80% dei pazienti) anche negli anziani con demenza che risiedono in strutture protette, dove la depressione può essere considerato il fattore più comunemente associato all'agitazione (Zuidema, Koopmans, & Verhey, 2007) (Volicer, Frijters, & Van der Steen, 2012). Le forme depressive nell'anziano con decadimento cognitivo possono rappresentare un sottotipo specifico di patologia depressiva, ad alta probabilità di manifestare agitazione, che richiede uno specifico trattamento (per una trattazione specifica dell'argomento vedi capitolo 13).

In conclusione possiamo identificare alcuni punti fermi utili per il clinico.

La depressione agitata non è adeguatamente valorizzata nei sistemi classificativi attuali (DSM e ICD) anche se buona parte della letteratura sull'argomento ne riconosce la diffusione e l'impatto sul piano clinico (Benazzi, 2004) (Judd et al., 2012).

Una terapia antidepressiva mirata andrebbe utilizzata nei pazienti con depressione unipolare. Nei casi selezionati come appartenenti al disturbo bipolare, saranno invece necessari antipsicotici o stabilizzatori dell'umore.

In entrambi i casi, nello scenario in cui si renda strettamente necessario una terapia antidepressiva, sarà consigliabile orientarsi verso farmaci come il trazodone, dato la sua scarsa tendenza a causare viraggio. (Wichniak et al., 2015)

Nell'impostazione del trattamento non si dovrebbe trascurare il fatto che l'avvento dei nuovi antidepressivi è associato ad un declino complessivo a livello mondiale dei tassi di suicidio (Akiskal et al., 2005). La tempestiva diagnosi, un adeguato trattamento ed un accurato monitoraggio dei pazienti con depressione agitata possono ridurre il discontrollo degli impulsi ed il rischio suicidario (Judd et al 2012)

## **Terapia:**

### **Antipsicotici tipici ed atipici**

Gli antipsicotici atipici possono essere utili soprattutto nel trattamento delle condizioni depressive bipolari complicate da agitazione e da sintomi psicotici (Quintin & Thomas, 2004). Alcuni case reports suggeriscono che il trattamento con **quetiapina** di pazienti con depressione agitata possa alleviare rapidamente i sintomi di ansia ed irritabilità ed inoltre ridurre il rischio suicidario (Dannowski et al., 2008) (Nishiyama & Matsumoto, 2013). Altri studi riportano dati favorevoli in relazione all'uso di **aripiprazolo** ed **olanzapina**, seppure con considerevoli limitazioni legate alla scarsa tollerabilità (Marder et al., 2010). In generale l'uso di antipsicotici atipici dovrebbe essere mirato al trattamento degli episodi di agitazione più grave che si possono verificare nelle forme depressive bipolari (Benazzi, 2007) (Maher & Theodore, 2012), oppure in presenza di sintomi psicotici (Schatzberg, 2003).

Secondo i dati di letteratura l'impiego di antipsicotici tipici dovrebbe invece rimanere confinato alle forme più gravi di depressione psicotica e non trova normalmente uno spazio nella depressione agitata (Grunze, Marcuse, Scharer, Born, & Walden, 2002) (Cavanaugh, 1986).

## **Benzodiazepine**

Al di là di una temporanea utilità nella gestione della fase acuta i farmaci di questa classe non sono particolarmente indicati nel trattamento della depressione agitata. Con l'eccezione di dati ed aneddotici case reports (*Kahn, Stevenson, Topol, & Klein, 1986*) non vi sono dati a supporto dell'uso di benzodiazepine in questa specifica popolazione di pazienti. Studi non recenti riguardano l'impiego di **alprazolam** in alcune forme di depressione (*Jonas & Cohon, 1993*) (*Kravitz, Fawcett, & Newman, 1993*). Nell'opinione degli autori tali lavori andrebbero confrontati con dati più recenti.

## **Antidepressivi**

In un articolo sulle caratteristiche, i problemi diagnostici e le moderne opzioni di trattamento dei disturbi mentali in età avanzata, gli autori suggeriscono come l'antidepressivo **trazodone** possa essere clinicamente utile non solo nel trattamento della depressione negli anziani, ma anche più specificamente nei casi gravati da importante comorbidità con demenza o con comportamento agitato (*Osvath, 2013*) (*Frecka, 2010*).

Nelle depressioni agitate in cui si escludono forme bipolari trazodone può essere una interessante opzione dati i suoi effetti ansiolitici, gli effetti ipnoreticologici e la discreta tollerabilità complessiva. Nelle forme di depressione agitata in pazienti con disturbo bipolare l'opportunità di utilizzare gli antidepressivi in combinazione con stabilizzatori dell'umore o antipsicotici atipici piuttosto che in monoterapia riscuote il consenso di molti autori (*Akiskal et al., 2005*). Citiamo per completezza l'esistenza di dati riguardo all'efficacia di **trimipramina** nelle forme depressive complicate da insonnia (*Tedeschini et al., 2011*), ma è necessario ricordare in proposito i limiti di tollerabilità degli antidepressivi triciclici.

## **Anticonvulsivanti**

Un gruppo di neurologi ha descritto un sottotipo di pazienti con una sindrome depressiva acuta Instabile (AUDs) che non soddisfano i criteri del DSM-IV di un Episodio Depressivo Maggiore (MDE). Tali pazienti presentavano una elevata fluttuazione dei sintomi ed agitazione motoria, una minore consapevolezza di malattia e minori preoccupazioni relative alla stessa rispetto ai pazienti con depressione maggiore (*Vaaler, Morken, Iversen, Kondziella, & Linaker, 2010*). Negli stessi pazienti risultava una storia di crisi epilettiche e di registrazioni EEG anormali assenti nel resto dei pazienti con depressione maggiore (*Vaaler et al., 2009*). In questa specifica popolazione l'uso di anticonvulsivanti potrebbe essere utile per contribuire a controllare i sintomi della depressione agitata.

## Capitolo 10 DELIRIUM

*Lo stato confusionale acuto, la gestione del paziente ed il trattamento farmacologico*<sup>16 17</sup>

### Clinica:

Il Delirium è la più comune causa di agitazione tra i pazienti ricoverati, classificandosi come seconda causa di richiesta di consulti psichiatrici, dopo la depressione (*"Practice guideline for the treatment of patients with delirium. American Psychiatric Association," 1999*).

Questo disturbo, definito nella tradizione psichiatrica europea come “episodio confusionale acuto”, è caratterizzato dalla perdita dell’ideazione chiara e coerente accompagnata dalla perdita della capacità di focalizzare, dirigere e mantenere l’attenzione e da disturbi delle senso percezioni. Per la psichiatria statunitense il Delirium è definito come “...un disturbo della coscienza e un cambiamento nella cognizione che si sviluppa nel corso di un breve periodo di tempo..”, la cui caratteristica essenziale è un disturbo della coscienza associato a deficit cognitivi, non riconducibili ad uno stato di demenza (*DSM-IV TR 2001*). Riportiamo di seguito i criteri per la diagnosi stabiliti dall’American Psychiatric Association.

Tabella 29

| Criteri del DSM-IV per la diagnosi di Delirium                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Disturbo della coscienza (ad esempio, riduzione della consapevolezza dell’ambiente circostante) con riduzione dell’attenzione e della concentrazione                                                 |
| Deficit cognitivi (riduzione della memoria, disorientamento, disturbi del linguaggio) o sviluppo di un disturbo percettivo non assimilabile ad una preesistente stato di demenza                     |
| Il disturbo si sviluppa in un breve periodo (da ore a giorni) ed ha un andamento fluttuante durante il giorno                                                                                        |
| Presenza di dati anamnestici, obiettivi o esami di laboratorio comprovanti che il disturbo è una diretta conseguenza di patologie sistemiche, cause tossiche, astinenza da sostanze o cause multiple |

modificato da: *DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition.*

<sup>16</sup>: Attenzione: la consultazione di questo capitolo non esime in alcun modo il medico dalla consultazione dei testi disponibili, dei dati più aggiornati della letteratura scientifica e delle monografie riguardanti i singoli farmaci prima di effettuare ogni prescrizione.

<sup>17</sup>: Attenzione: molti parametri concorrono a definire un caso clinico ed un paziente non è mai uguale ad un altro. La consultazione di questo capitolo non può assolutamente esimere il clinico da una accurata valutazione del rapporto rischio beneficio di ogni atto terapeutico. Si deve ricordare che tale valutazione potrà condurre a considerazioni ed atti terapeutici del tutto diversi da quanto qui descritto.

Il termine Delirium deriva dal latino "delirare," che significa letteralmente, "uscire dal solco" o, in senso figurato, follia o squilibrio (Morandi et al., 2012) (Smith J, Seirafi J. *Delirium and dementia. In: Marx, Hockberger, Walls, & Adams, 2010:1367–1373*).

Secondo alcuni autori è il deficit dell'attenzione a rappresentare il sintomo nucleare nel Delirium (Chedru & Geschwind, 1972) (Mesulam, Waxman, Geschwind, & Sabin, 1976), ed in tale prospettiva gli altri sintomi come agitazione, idee deliranti di riferimento o di nocumento (spesso a basso grado di strutturazione) e le allucinazioni visive o uditive, seppure molto comuni, rappresenterebbero soltanto delle complicità (Webster & Holroyd, 2000).

Nei casi tipici si assiste ad un declino acuto, seppure reversibile, delle capacità attentive e cognitive che tende progressivamente a peggiorare nelle ore serali, con una progressiva alterazione del ritmo sonno-veglia che giunge alla completa inversione del ciclo notte-giorno.

Il delirium può manifestarsi clinicamente in forma iperattiva, in forma ipoattiva, oppure in forma mista, a seconda di quanto l'agitazione complichino il quadro clinico generale. La forma iperattiva è caratterizzata da elevati livelli di agitazione che, in aggiunta ai disturbi dell'ideazione e dell'attenzione, possono accompagnarsi a sintomi psicotici quali deliri e /o allucinazioni. La forma ipoattiva è invece caratterizzata da letargia ed inibizione sul piano psicomotorio. Il delirium in forma ipoattiva può addirittura ingannare il clinico, facendogli credere che il paziente stia migliorando vista la mancanza di qualsiasi segno di disagio o sofferenza. In realtà la forma ipoattiva di delirium è generalmente indicativa di una prognosi peggiore. Esiste (ed è probabilmente la più frequente) una forma mista di delirium, in cui sono rappresentati sia gli aspetti caratteristici del delirium iperattivo che di quello ipoattivo che si alternano rapidamente tra loro (Gower, Gatewood, & Kang, 2012). Tale andamento fluttuante comporta momenti di acuzie, con perdita della consapevolezza dell'ambiente circostante, alternati a momenti di parziale recupero dei processi ideativi.

L'eziologia del delirium è normalmente multifattoriale, con uno o più fattori predisponenti e vari fattori precipitanti. Le condizioni che possono portare il paziente al delirium variano dalle intossicazioni a patologie ampiamente diffuse come le infezioni o le sindromi carenziali; ne ricordiamo alcune tra le più frequenti nella tabella successiva.

Tabella 30

| <b>Condizioni comunemente associate a Delirium<br/>(I WATCH DEATH per gli autori anglosassoni)</b> |                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Categoria</b>                                                                                   | <b>Condizioni</b>                                                                                                              |
| Infezioni ( <b>Infections</b> )                                                                    | Encefalite, meningite, sifilide, polmonite, infezioni urinarie                                                                 |
| Sindrome da astinenza ( <b>Withdrawal</b> )                                                        | Da alcol o sedativi-ipnotici                                                                                                   |
| Condizioni acute metaboliche ( <b>Acute Metabolic</b> )                                            | Acidosi, alcalosi, alterazione elettroliti, insufficienza renale od epatica                                                    |
| Traumi ( <b>Trauma</b> )                                                                           | Politrauma                                                                                                                     |
| Patologie del SNC ( <b>CNS Pathology</b> )                                                         | Ascessi, emorragie, crisi epilettiche, ictus, tumori, vasculiti, idrocefalo normoteso                                          |
| Ipossia ( <b>Hypoxia</b> )                                                                         | Anemia, avvelenamento da monossido di carbonio, ipotensione, embolia polmonare, insufficienza respiratoria, scompenso cardiaco |
| Carenze ( <b>Deficiencies</b> )                                                                    | Di Vitamina B <sub>12</sub> , Niacina o Tiamina                                                                                |
| Endocrinopatie ( <b>Endocrinopathies</b> )                                                         | Iper- o Ipoglicemia, Iper- o Ipocorticosurrenalismo, Iper- o Ipotiroidismo, Iper- o Ipoparatiroidismo                          |
| Eventi Vascolari Acuti ( <b>Acute Vascular</b> )                                                   | Encefalopatia ipertensiva, ictus, TIA.                                                                                         |
| Tossiche ( <b>Toxins or Drugs</b> )                                                                | Farmaci, pesticidi, solventi                                                                                                   |
| Metalli Pesanti ( <b>Heavy Metals</b> )                                                            | Piombo, manganese, mercurio                                                                                                    |

*modificato da Stern, T. A., Rosenbaum, J. F., Fava, M., Biederman, J., & Rauch, S. L. (2008). Massachusetts General Hospital Comprehensive Clinical Psychiatry: Elsevier Health Sciences.*

Nei casi in cui sono condizioni mediche generali a causare forme di delirium l'obiettivo del trattamento non è la sedazione ma piuttosto il trattamento eziologico di tali condizioni. L'utilizzo di psicotropi dovrebbe essere considerato soltanto nella misura in cui è necessario ripristinare un livello di collaborazione tale da consentire il proseguimento dell'iter terapeutico. L'intervento medico e psichiatrico deve quindi considerare non soltanto l'epifenomeno comportamentale e psichico del quadro clinico (l'agitazione), ma soprattutto identificare e trattare la condizione medica sottostante (Markowitz & Narasimhan, 2008).

Tabella 31

| Cause potenziali di Delirium e relativi trattamenti non psicotropi              |                                                                        |                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Condizione                                                                      | Diagnosi                                                               | Terapia                                                            |
| Ipossia Severa                                                                  | Saturazione                                                            | Ossigenoterapia                                                    |
| Ipoglicemia                                                                     | Valutazione Glicemia                                                   | Somministrazione EV di glucosio, destrosio o fruttosio             |
| Encefalopatia ipertensiva                                                       | Valutazione pressione arteriosa                                        | Somministrare anti ipertensivi                                     |
| Ipertermia/Ipotermia                                                            | Misurazione temperatura                                                | Interventi mirati a ridurre o ad aumentare la temperatura corporea |
| Stati infettivi (sepsi, batteremia, endocardite batterica subacuta)             | Formula leucocitaria, batteremia, esame urine e ricerca dell'infezione | Antibiotici                                                        |
| Emorragia endocranica                                                           | RM o TC cranio                                                         | Dipende dal tipo di emorragia                                      |
| Meningite / Encefalite                                                          | RM                                                                     | Antibiotici                                                        |
| Alterazioni Metaboliche (insuff. renale, insuff. epatica, disfunzioni tiroidee) | Esami di laboratorio                                                   | A seconda dell'organo colpito                                      |

*modificato da Stern, T. A., Rosenbaum, J. F., Fava, M., Biederman, J., & Rauch, S. L. (2008). Massachusetts General Hospital Comprehensive Clinical Psychiatry: Elsevier Health Sciences.*

L'età è uno dei principali fattori di rischio per il delirium, con i pazienti anziani che presentano un rischio molto più elevato rispetto a quelli giovani. Un paziente anziano può entrare in uno stato confusionale agitato quando si trova esposto a problemi fisici anche non particolarmente gravi, oppure in presenza di eventi precipitanti quali disidratazione/malnutrizione, abuso di alcool o di ipnoinducanti.

Altri importanti fattori predisponenti sono la presenza di preesistenti deficit cognitivi oppure conclamate forme di demenza, il sesso maschile, la presenza di disturbi dell'umore e di gravi deficit sensoriali (vista o udito). Quando tali fattori si associano a fattori precipitanti come dolore acuto, uso di alcuni farmaci, malattie fisiche acute (ad esempio infezioni), immobilizzazione, ritenzione urinaria, procedure di cateterizzazione o interventi chirurgici maggiori le probabilità di sviluppare delirium si moltiplicano. Nella popolazione più anziana gli interventi chirurgici sono al primo posto tra le cause di delirium, mentre al secondo posto per questa popolazione troviamo l'utilizzo di farmaci psicoattivi con effetti narcotici o anticolinergici (Inouye & Charpentier, 1996) (Han et al., 2009).

Dato che molto frequentemente il delirium è causato da un'alterazione organica, la sua terapia inizia con una attenta ricerca delle cause organiche sottostanti. Alcune condizioni che possono essere sufficientemente gravi da mettere a rischio la vita del paziente sono:

Tabella 32

| Condizioni mediche a rischio per il paziente con “delirium” |
|-------------------------------------------------------------|
| ipossia                                                     |
| ipoglicemia                                                 |
| ipertensione endocranica/ sistemica                         |
| ipertermia                                                  |
| squilibri idro-elettrolitici                                |
| avvelenamento                                               |
| gravi insufficienze d'organo                                |

*modificato da: Psychiatry (Edgmont). 2008 Oct;5(10):29-36. Delirium and antipsychotics: a systematic review of epidemiology and somatic treatment options. Markowitz JD, Narasimhan M.*

In ragione dell'elevato rischio per il paziente queste condizioni dovrebbero essere considerate ed escluse in via prioritaria nel corso del processo diagnostico. Nel contesto della diagnosi differenziale, è essenziale eseguire una ricerca dei farmaci assunti dal paziente per escludere la possibilità di sovradosaggio, di astinenza, oppure di un ruolo concausale di un farmaco nella sindrome comportamentale acuta, data l'elevata frequenza di questi eventi (*Snavely & Hodges, 1984*).

Per aiutare ad escludere tali ipotesi riportiamo di seguito alcuni dei farmaci più comunemente associati all'insorgenza di delirium in popolazioni considerate a rischio

Tabella 33

| Farmaci Associati all'insorgenza di Delirium                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Antiarritmici</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disopiramide</li> <li>• Lidocaina</li> <li>• Mexiletina</li> <li>• Procainamide</li> <li>• Propafenone</li> <li>• Chinidina</li> <li>• Tocainide</li> </ul> <b>Antibiotici</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aminoglicosidi</li> <li>• Amfotericina</li> <li>• Cefalosporine</li> <li>• Cloramfenicolo</li> <li>• Gentamicina</li> <li>• Isoniazide</li> <li>• Metronidazolo</li> <li>• Rifampicina</li> <li>• Sulfonamidi</li> <li>• Tetraciclina</li> <li>• Vancomicina</li> </ul> <b>Anticolinergici</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atropina</li> <li>• Benzotropina</li> <li>• Difenidramina</li> <li>• Scopolamina</li> <li>• Tioridazina</li> </ul> <b>Antiepilettici</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fenitoina</li> </ul> | <b>Anti ipertensivi</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Captopril</li> <li>• Clonidina</li> <li>• Metildopa</li> <li>• Reserpina</li> </ul> <b>Antivirali</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aciclovir</li> <li>• Interferone</li> <li>• Ganciclovir</li> <li>• Nevirapina</li> </ul> <b>Barbiturici</b> <b>Beta Bloccanti</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Propranololo</li> <li>• Timololo</li> </ul> <b>Ranitidina</b> <b>Digitale</b> <b>Disulfiram</b> <b>Diuretici</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acetazolamide</li> </ul> <b>Dopamino agonisti</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amantadina</li> <li>• Bromocriptina</li> <li>• Levodopa</li> <li>• Selegilina</li> </ul> | <b>Ergotamina</b> <b>FANS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ibuprofene</li> <li>• Indometacina</li> <li>• Naprossene</li> <li>• Sulindac</li> </ul> <b>GABA Agonisti</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baclofen</li> <li>• BDZ</li> <li>• Zolpidem</li> </ul> <b>IMAO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fenelzina</li> <li>• Procarbazina</li> </ul> <b>Immunosoppressori</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aminoglutetimide</li> <li>• Azacitidina</li> <li>• Clorambucile</li> <li>• Citosina</li> <li>• Arabinoside</li> <li>• Dacarbazina</li> <li>• Tacrolimus</li> <li>• 5-Fluoruracile</li> <li>• Esametilmelamina</li> <li>• Ifosfamide</li> <li>• Interleuchina 2</li> <li>• L-Asparaginasi</li> <li>• Metotressato</li> <li>• Procarbazina</li> <li>• Tamossifene</li> <li>• Vinblastina</li> <li>• Vincristina</li> </ul> | <b>Narcotici Analgesici</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meperidina</li> <li>• Pentazocina</li> <li>• Podofillina</li> </ul> <b>Simpaticomimetici</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aminofillina</li> <li>• Anfetamina</li> <li>• Cocaina</li> <li>• Efedrina</li> <li>• Fenilefrina</li> <li>• Fenilpropanolamin</li> <li>• Teofillina</li> </ul> <b>Steroidi, ACTH</b> <b>Triciclici</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amitriptilina</li> <li>• Clomipramina</li> <li>• Desipramina</li> <li>• Imipramina</li> <li>• Nortriptilina</li> <li>• Trimipramina</li> </ul> <b>Altre classi</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Clozaril</li> <li>• Ciclobenzapirina</li> <li>• Litio</li> <li>• Ketamina</li> <li>• Sildenafil</li> <li>• Trazodone</li> <li>• Meflochina</li> </ul> |

modificato da: Cassem NH, Lake CR, Boyer WF: *Psychopharmacology in the ICU*. In Chernow B, editor: *The pharmacologic approach to the critically ill patient*, Baltimore, 1995, Williams & Wilkins, pp 651–665; and *Drugs that may cause psychiatric symptoms*, *Med Letter Drugs Ther* 44:59–62, 2002. ACTH, Adrenocorticotrophic hormone; GABA, gamma aminobutyric acid.

### Terapia:

Alla terapia farmacologica del delirium può essere necessario associare un trattamento di supporto, come ad esempio infusione di liquidi in caso di ipotensione, diuretici in caso di edema polmonare o dialisi in caso di tossicità acuta da litio. In tali casi la sede di trattamento più adeguata sarebbe la medicina d'urgenza oppure gli ambienti di anestesiologia e rianimazione.

## Antipsicotici Tipici

I neurolettici sono i farmaci di scelta nel delirium.

Tra gli altri l'**aloperidolo** è l'antipsicotico più comunemente utilizzato ed è un farmaco di consolidata efficacia che può essere somministrato per via orale o parenterale, con limitati effetti anticolinergici ed ipotensivi (*Harrigan et al., 2004*) (*Hatta et al., 2001*) (*Hipp & Ely, 2012*). Data tuttavia la frequente necessità di procedere per via intramuscolare o endovenosa è opportuno ricordare le limitazioni legali al riguardo presenti nel nostro paese ed i considerevoli rischi a livello cardiovascolare connessi con tale uso del farmaco (*Metzger & Friedman, 1993*) (*Wilt, Minnema, Johnson, & Rosenblum, 1993*) (*Hunt & Stern, 1995*) (*Di Salvo & O'Gara, 1995*). Si deve anche ricordare la limitazione prescrittiva relativa ai pazienti con diagnosi di demenza a causa dell'aumentato rischio di mortalità (*Carson, McDonagh, & Peterson, 2006*) (*B. A. Khan et al., 2012*). L'aloperidolo andrebbe inoltre evitato in pazienti con insufficiente funzionalità epatica (*Inouye, 2006*).

Altri antipsicotici tipici possono essere efficacemente utilizzati nel trattamento del delirium come perfenazina, zuclopentixolo promazina e clorpromazina.

Sia **promazina** che **clorpromazina** possono essere somministrati anche per via parenterale con un discreto effetto sedativo, senza le limitazioni prescrittive legate all'uso parenterale di aloperidolo ma con un più sensibile rischio di ipotensione ed effetti anticolinergici. **Zuclopentixolo** sembra avere capacità delirio-litiche paragonabili ad aloperidolo, ma le formulazioni parenterali disponibili hanno una lunga durata di effetto che le rende inutilizzabili nella maggioranza dei casi sopramenzionati. Quando la somministrazione per via orale è praticabile zuclopentixolo e **perfenazina** sembrano efficaci e ben tollerati.

## Antipsicotici Atipici

Negli ultimi anni è aumentato l'utilizzo di antipsicotici di seconda generazione ed in particolare in letteratura sono presenti diversi studi suggestivi dell'efficacia di risperidone (*Horikawa et al., 2003*) (*Parellada, Baeza, de Pablo, & Martinez, 2004*) (*D. Mittal et al., 2004*).

Gli antipsicotici atipici più frequentemente utilizzati per il trattamento del delirium sono quetiapina, olanzapina e risperidone. Il **risperidone** è risultato essere il più efficace, la **quetiapina** sembra causare minori effetti collaterali, mentre l'**olanzapina** ha il miglior profilo di sicurezza (*Nayeem &*

*O'Keeffe, 2003*). Iniziano ad esservi i primi report riguardo all'efficacia di **aripirazolo** nel delirium, che tuttavia necessitano di essere replicati in casistiche più ampie (*Alao & Moskowitz, 2006*).

Tra questi composti soltanto olanzapina e aripirazolo hanno la possibilità di essere somministrati sia per via orale che per via intramuscolare.

Al momento la somministrazione di antipsicotici atipici ai pazienti con delirium è supportata da scarsi dati e dovrebbe essere limitata ai casi selezionati di agitazione in cui è sconsigliabile l'impiego degli antipsicotici tipici.

### **Benzodiazepine**

Le benzodiazepine non sono considerati farmaci di prima scelta nel delirium ed i dati disponibili convergono nell'indicare un rischio di aggravamento dei sintomi con l'uso di questi farmaci (*Breitbart et al., 1996*). Si dovrebbe inoltre tenere presente il rischio di depressione respiratoria, soprattutto in somministrazione parenterale.

Nei pazienti anziani l'uso di benzodiazepine può causare o esacerbare uno stato confusionale e, anche in ragione dell'aumentata probabilità di effetto paradossale, in questa popolazione di pazienti dovrebbe essere evitato (*Breitbart et al., 1996*).

Le benzodiazepine mantengono un loro ruolo nel trattamento di pazienti in delirium astinenziale da alcol e da sostanze. In tali casi, se somministrate in associazione con aloperidolo, possono avere un effetto sinergico potenziandone l'effetto sedativo e riducendo il rischio di sintomi extrapiramidali (*Inouye, 2006*).

### **Antidressivi**

Il **trazodone** è stato usato con successo nel trattamento dell'agitazione, anche in pazienti anziani (*Sultzer, Gray, Gunay, Berisford, & Mahler, 1997*) e nei casi di delirium in cui le condizioni mediche generali precludevano l'impiego di altri composti. Un importante limite all'impiego del farmaco in questa tipologia di pazienti è il rischio di ipotensione legato alle sue spiccate proprietà alfa-litiche.

## Capitolo 11 AGITAZIONE IN PAZIENTI CON DECADIMENTO COGNITIVO

*Demenze ed alterazioni della condotta: aspetti clinici e legali, uso proprio ed improprio dei farmaci* <sup>18 19</sup>

---

### ***Clinica:***

I disturbi psichiatrici e del comportamento interessano almeno il 50% delle persone affette da malattia di Alzheimer o altre forme di demenza.

Nella maggior parte dei casi le persone affette da demenza cominciano a manifestare agitazione dopo circa due anni dalla diagnosi, con una maggiore frequenza di episodi che viene rilevata nelle residenze sanitarie assistite (Cohen-Mansfield, Marx, & Rosenthal, 1989). L'Associazione Internazionale di Psicogeriatria classifica le manifestazioni non-cognitive di demenza in due categorie (Finkel, 2000): la prima include le *manifestazioni psicologiche* tra cui ansia, depressione, allucinazioni e deliri, mentre la seconda comprende i *disturbi del comportamento* quali agitazione, irrequietezza, affaccendamento afinalistico, aggressione fisica, attività sessuale inappropriata, comportamenti culturalmente inappropriati, accaparramento, urla e disturbi del sonno.

Alcuni sintomi non-psicotici della demenza vengono raggruppati sotto il termine di generico di agitazione; in contesto geriatrico però tale termine è utilizzato in senso non specifico ad indicare ogni presenza di attività motorie, verbali o vocali inappropriate (Cohen-Mansfield & Billig, 1986).

Vari tipi di interventi farmacologici possono rendersi necessari per la gestione dell'agitazione nel paziente con decadimento cognitivo (Devanand, 1996), ma in questi pazienti gli episodi di agitazione sono di gestione particolarmente complessa per la notevole vulnerabilità dell'anziano nei confronti dei trattamenti psicotropi (Class, Schneider, & Farlow, 1997). Tale vulnerabilità deriva dai cambiamenti fisiologici legati all'età, dall'alta frequenza di problemi internistici, dalla ridotta funzionalità degli organi emuntori e dall'alta probabilità che i farmaci somministrati subiscano importanti alterazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche (Hicks et al., 1981).

---

<sup>18</sup>: Attenzione: la consultazione di questo capitolo non esime in alcun modo il medico dalla consultazione dei testi disponibili, dei dati più aggiornati della letteratura scientifica e delle monografie riguardanti i singoli farmaci prima di effettuare ogni prescrizione.

<sup>19</sup>: Attenzione: molti parametri concorrono a definire un caso clinico ed un paziente non è mai uguale ad un altro. La consultazione di questo capitolo non può assolutamente esimere il clinico da una accurata valutazione del rapporto rischio beneficio di ogni atto terapeutico. Si deve ricordare che tale valutazione potrà condurre a considerazioni ed atti terapeutici del tutto diversi da quanto qui descritto.

Negli anziani, la clearance epatica di alcuni farmaci può essere ridotto fino al 30% e la metabolizzazione da parte dei citocromi è spesso compromessa. L'escrezione renale è anch'essa diminuita (fino al 50%) ed in circa due terzi dei soggetti anziani anche altri fattori come l'ipertensione e le malattie coronariche possono ulteriormente contribuire alla riduzione della funzione renale (Klotz, 2009).

Riportiamo di seguito alcuni dei trattamenti psicotropi che sono considerati più a rischio nel decadimento cognitivo e che pertanto sono definiti sconsigliabili dalla maggioranza degli autori in questa popolazione di pazienti

Tabella 35

| Farmaci con elevato rischio di causare effetti indesiderati negli anziani |                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Farmaco                                                                   | Commenti                                                                                                |
| <b>Amitriprilina</b>                                                      | Fortemente sedativo e con effetti anticolinergici severi                                                |
| <b>Barbiturici</b>                                                        | Più effetti collaterali rispetto ad altri sedativi ipnotici, da usare solo in caso di crisi epilettiche |
| <b>Benzodiazepine a lunga emivita</b>                                     | Sedazione prolungata, si associa ad una maggiore incidenza di cadute e fratture                         |
| <b>Antipsicotici</b>                                                      | Vedi tabella n. 37                                                                                      |
| <b>Pentazocina</b>                                                        | Confusione ed allucinazioni sono più comuni rispetto ad altri narcotici                                 |
| <b>Antispastici</b>                                                       | Effetti anticolinergici                                                                                 |
| <b>Digossina</b>                                                          | Ridotta clearance renale                                                                                |
| <b>Metildopa</b>                                                          | Causa bradicardia e peggiora i sintomi depressivi                                                       |
| <b>Ticlopidina</b>                                                        | Più tossica rispetto all'acido acetilsalicilico                                                         |

*modificato da "Beers M. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. Arch Intern Med 1997;157:1531-6."*

L'anziano è inoltre particolarmente sensibile agli effetti antidopaminergici associati all'uso della maggior parte dei neurolettici. Proprio per questa ultima ragione i neurolettici atipici sono stati proposti come una possibile alternativa ai neurolettici tipici, essendo dotati di medesima efficacia a fronte di una minore attività antidopaminergica (Schneider, 1999), tuttavia ci sono state crescenti preoccupazioni riguardo alla sicurezza ed all'efficacia degli atipici proprio in questa popolazione di pazienti. Praticamente tutti gli antipsicotici sono stati associati ad aumento del rischio di ictus e di morte quando vengono utilizzati per controllare l'agitazione nei pazienti con demenza (Sacchetti, Turrina, & Valsecchi, 2010) (Schneider, Dagerman, & Insel, 2005) (Gill et al., 2007) ed in particolare sono state

documentate la limitata efficacia e la scarsa tollerabilità degli antipsicotici atipici in questa specifica popolazione di pazienti (*Schneider et al., 2006*).

Sulla base di una considerevole mole di dati l'uso degli atipici per la gestione dei disturbi comportamentali nelle persone anziane è stato sconsigliato nei paesi della Comunità Europea (*Committee on Safety Medicines, 2004*). In Inghilterra tale posizione si è concretizzata nella riforma delle legislazioni per le case di cura (Omnibus Budget Reconciliation Act: OBRA-87) (*Finance & Reform, 1987*) e nelle relative linee guida (*Information from Health Care Financing Administration, 1990*) che avevano l'obiettivo di garantire la qualità delle cure e limitare l'abuso di farmaci antipsicotici nella popolazione anziana, in particolare nelle strutture di lungo-degenza (*Shorr, Fought, & Ray, 1994*).

Tabella 36

| OBRA -87, alcune implicazioni per il trattamento                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Farmaci considerati NON necessari secondo le linee guida</b>                                            |
| ridondanti                                                                                                 |
| a dosi eccessive                                                                                           |
| assunti per periodi eccessivamente prolungati                                                              |
| utilizzati in presenza di effetti avversi                                                                  |
| prescritti senza indicazione                                                                               |
| <b>Indicazioni approvate per l'uso degli antipsicotici nei pazienti anziani con decadimento cognitivo</b>  |
| schizofrenia                                                                                               |
| alterazioni comportamentali correlate con la demenza che mettano in pericolo il paziente o gli altri       |
| sintomi psicotici                                                                                          |
| <b>Utilizzo non approvato per l'uso degli antipsicotici nei pazienti anziani con decadimento cognitivo</b> |
| depressione                                                                                                |
| insonnia                                                                                                   |
| comportamenti inadeguati non aggressivi                                                                    |

L'OBRA-87 regola le modalità di impiego dei trattamenti farmacologici nell'ambito delle strutture assistenziali per anziani (*Information from Health Care Financing Administration, 1990*) e stabilisce le indicazioni approvate per l'uso degli antipsicotici nei residenti in case di cura (vedi Tabella 36). Tali normative hanno effettivamente ridotto l'utilizzo di antipsicotici, sia tipici che atipici, nella pratica assistenziale dell'anziano (*Elon & Pawlson, 1992*). Per dare un'idea dell'entità del cambiamento

nelle prescrizioni Garrard e colleghi hanno stimato che tra il 1976 e il 1985 più della metà delle prescrizioni di farmaci antipsicotici ai residenti nelle case di riposo non avrebbe incontrato queste nuove linee guida (*Garrard et al., 1991*).

Negli stati uniti la posizione riguardo all'impiego dei composti neurolettici nell'anziano è in gran parte sovrapponibile. Nessun antipsicotico è stato approvato dalla FDA per il trattamento di psicosi e dell'agitazione nei pazienti anziani con demenza. La Food and Drug Administration (FDA) americana ha emesso un avvertimento cautelativo (*black box warning*) riguardo all'utilizzo di antipsicotici per il trattamento problemi comportamentali associati alla demenza al di fuori dell'indicazione. Tale avvertimento non rappresenta però una controindicazione ed i medici hanno ancora la possibilità di somministrare questi farmaci ai pazienti affetti da demenza a loro discrezione. Il focus dell'avvertimento è semplicemente quello di rendere i medici maggiormente consapevoli dei rischi connessi con tale tipo di trattamento (*Yan, 2008*).

Venendo alla pratica clinica nel nostro paese si può comprendere come a causa dei loro numerosi e deleteri effetti collaterali, gli antipsicotici debbano essere usati solo come ultima risorsa nella gestione dei problemi comportamentali negli anziani. Oltre ai problemi di tollerabilità anche l'efficacia di questi farmaci nella maggior parte dei comportamenti problematici dell'anziano con decadimento cognitivo è discutibile ed alcuni ricercatori ritengono che i farmaci antipsicotici debbano essere usati in questa popolazione di pazienti soltanto per la gestione di manifestazioni psicotiche che causano una grave compromissione del comportamento (*Gurvich & Cunningham, 2000*) (*Slater & Glazer, 1995*).

Il rapporto rischio/beneficio dovrebbe quindi essere sempre accuratamente valutato quando si considera l'uso di un antipsicotico per gestire i disturbi del comportamento nel paziente anziano con decadimento cognitivo, in cui gli effetti extrapiramidali legati al blocco dopaminergico, i problemi cerebrovascolari e cardiovascolari limitano enormemente la scelta dei farmaci con buona tollerabilità.

Nella tabella che segue si riportano le caratteristiche ed i possibili effetti indesiderati di alcuni dei più comuni antipsicotici che potrebbero essere impiegati nel paziente anziano.

Tabella 37

| Antipsicotici usati negli anziani |                             |                     |                          |                          |                         |                    |
|-----------------------------------|-----------------------------|---------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------|
| FARMACO                           | DOSE GERIATRICA (mg/giorno) | EFFETTI COLLATERALI |                          |                          |                         |                    |
|                                   |                             | Sedazione           | Effetti Extra Piramidali | Effetti Anti Colinergici | Ipotensione Ortostatica | Discinesia Tardiva |
| <b>FENOTIAZINE</b>                |                             |                     |                          |                          |                         |                    |
| Clorpromazina                     | 75                          | Severo              | Moderato                 | Moderato                 | Severo                  | Presente           |
| Flufenazina                       | 4                           | Lieve               | Severo                   | Lieve                    | Lieve                   | Presente           |
| Promazina                         | 150                         | Moderato            | Moderato                 | Severo                   | Moderato                | Presente           |
| Trifluoperazina                   | 20                          | Severo              | Moderato                 | Severo                   | Moderato                | Presente           |
| Tioridazina                       | 75                          | Severo              | Lieve                    | Severo                   | Severo                  | Presente           |
| <b>BUTIRROFENONI</b>              |                             |                     |                          |                          |                         |                    |
| Aloperidolo                       | 4                           | Lieve               | Molto severo             | Lieve                    | Lieve                   | Presente           |
| <b>ANTIPSIOTICI ATIPICI</b>       |                             |                     |                          |                          |                         |                    |
| Clozapina                         | 50                          | Severo              | Lieve                    | Severo                   | Moderato                | Lieve              |
| Olanzapina                        | 10                          | Moderato/Severo     | Lieve                    | Moderato/Severo          | Moderato                | Lieve              |
| Quetiapina                        | 200                         | Moderato            | Lieve                    | Severo                   | Moderato                | Lieve              |
| Risperidone                       | 2                           | Lieve               | Lieve                    | Lieve                    | Lieve                   | Lieve              |

modificato da: "Gurvich T, Cunningham JA. Appropriate use of psychotropic drugs in nursing homes. Am Fam Physician. 2000 Mar 1;61(5):1437-46"

Nel corso degli ultimi anni vi è stato un crescente interesse per i farmaci non neurolettici e non benzodiazepinici per il trattamento delle complicate comportamentali della demenza (Ballard & O'Brien, 1999), data l'impellente necessità di farmaci efficaci ma anche ben tollerati in questa popolazione di pazienti.

La ricerca di composti capaci di controllare agitazione, ma privi del corteo di gravi effetti collaterali dei neurolettici, ha spostato l'attenzione di clinici e ricercatori verso farmaci anticomiziali (carbamazepina, acido valproico) e molecole antidepressive (trazodone).

Vi sono estese esperienze cliniche che suggeriscono come trazodone e carbamazepina siano frequentemente prescritti al posto dei neurolettici, anche se tali dati sono stati solo in parte trasferiti in lavori sistematici (Schneider, 1993). Si deve considerare che questi farmaci sono stati utilizzati in pazienti con varie forme di sindromi mentali organiche complicate da agitazione e non soltanto in quelli con demenza. Un uso così esteso ha prodotto finora buoni risultati sia in termini di efficacia

che di tollerabilità e gli autori definiscono *promettente* il ruolo di questi composti nel trattamento dell'agitazione, seppur precisando che saranno necessari ulteriori studi prima di poter trarre conclusioni al riguardo (*Schneider, 1993*).

L'importante correlazione tra depressione ed agitazione nella popolazione anziana con decadimento cognitivo ha contribuito a portare l'effetto degli antidepressivi all'attenzione dei ricercatori.

In una revisione della letteratura, in più del 74% dei pazienti l'umore depresso prevaleva nel corteo sintomatologico (*Zuidema et al., 2007*).

Studi successivi mostravano come la demenza fosse un fattore predittivo di agitazione e di depressione, come nelle fasi più avanzate della demenza la depressione rappresentasse uno dei più importanti fattori alla base del comportamento aggressivo di alcuni pazienti (*Majic et al., 2012*) e come tra i fattori modificabili (depressione, psicosi e dolore) nei soggetti con demenza residenti in casa di cura la depressione potesse essere considerato il fattore più comunemente associato con l'agitazione (*Volicer et al., 2012*).

Nel loro complesso i dati provenienti dalla letteratura concordano nell'evidenziare la stretta relazione tra demenza ed agitazione, l'alta prevalenza di forme depressive tra i pazienti con decadimento cognitivo, e soprattutto il ruolo cruciale della depressione nel determinare il quadro clinico di questa popolazione di pazienti. Tali aspetti hanno implicazioni che non dovrebbero essere trascurate nell'approccio al trattamento, visti gli importanti problemi legati all'impiego dei neurolettici ed il crescente ruolo degli antidepressivi.

### ***Terapia:***

#### **Antipsicotici**

I farmaci neurolettici sono stati erroneamente considerati il cardine del trattamento dei disturbi comportamentali e psicologici nelle persone anziane (e sono ancora oggi estensivamente prescritti) sebbene ne sia stata documentata la modesta efficacia e l'elevata probabilità di effetti avversi (*Schneider, 1999*) (*Janctot et al., 1998*) (*Ballard & O'Brien, 1999*).

Tra questi, l'**aloperidolo** è probabilmente il farmaco più comunemente prescritto per le persone anziane. Tuttavia, secondo i risultati di una revisione Cochrane (*Loneragan, Luxenberg, & Colford, 2001*), le prove a sostegno dell'uso sistematico di aloperidolo nella demenza agitata sono limitate. Attualmente l'uso di aloperidolo, oltre ad essere strettamente regolamentato, non è autorizzato per il

trattamento dei disturbi comportamentali nei pazienti con decadimento cognitivo. Tra gli antipsicotici tipici, **promazina** non è esplicitamente controindicata e viene estesamente utilizzata nella pratica clinica, ma dovrebbe essere impiegata con cautela in questa popolazione di pazienti.

Nel nostro paese l'uso della maggior parte dei neurolettici per il controllo dell'agitazione nei pazienti con demenza è controindicato, con l'eccezione di **risperidone** che può essere utilizzato per il trattamento a breve termine (fino a 6 settimane) dell'aggressività persistente in pazienti con malattia di Alzheimer di grado da moderato a grave.

### Antidepressivi

L'impiego dei farmaci antidepressivi per il trattamento dell'agitazione nei pazienti con decadimento cognitivo o nei pazienti con altri disturbi mentali organici è ampiamente diffuso nella pratica clinica e sia gli SSRI che il trazodone sembrano avere una efficacia significativamente maggiore rispetto al placebo, con una buona tollerabilità rispetto agli antipsicotici tipici ed agli atipici. Gli antidepressivi sono quindi stati proposti sia come una alternativa più sicura rispetto agli antipsicotici, che come trattamenti di seconda linea per l'agitazione psicomotoria (*Salzman et al., 2008*) (*Schneider et al., 2001*) (*Lonergan & Luxenberg, 2009*) (*Greve & O'Connor, 2005*) (*Condren & Cooney, 2001*).

Gli antidepressivi, tuttavia, presentano anch'essi i loro problemi di sicurezza: gli antidepressivi più vecchi come gli **antidepressivi triciclici** (TCA) sono associati ad effetti collaterali anticolinergici e tossicità cardiaca; gli antidepressivi più recenti e relativamente sicuri come gli **inibitori selettivi di ricaptazione della serotonina** (SSRIs) sono invece associati ad eventi avversi differenti come il sanguinamento gastrointestinale (*van Walraven, Mamdani, Wells, & Williams, 2001*), l'iponatriemia (*Fabian et al., 2004*), e le cadute con rischio di fratture (*Richards et al., 2007*).

Al momento attuale ci sono pochi studi di alta qualità che esaminano l'efficacia e la sicurezza degli antidepressivi per il trattamento dell'agitazione e della psicosi nella demenza ed esistono prove limitate per sostenerne l'uso con questa indicazione. La decisione di utilizzarli deve quindi essere guidata dalla valutazione della disponibilità degli eventuali trattamenti alternativi e del rapporto rischio-beneficio (*Seitz et al., 2011*).

Esistono dati preliminari estremamente interessanti riguardo ad efficacia e tollerabilità di **trazodone** nel trattamento dei disturbi comportamentali e psicologici della demenza, anche se al momento non ci sono dati conclusivi (*G. Henry, Williamson, & Tampi, 2011*) (*Haria, Fitton, & McTavish, 1994*).

Medici italiani e stranieri hanno ampiamente utilizzato trazodone per il trattamento dell'agitazione nel paziente anziano con demenza o con importanti patologie organiche del sistema nervoso

centrale e, in osservanza all'Omnibus Budget Reconciliation Act 1987, il suo uso è diventato molto comune nelle strutture residenziali dei paesi anglosassoni.

Tabella 38

| Antidepressivi preferibilmente usati negli anziani e relativi dosaggi |                                |                      |                     |            |                          |                         |
|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------|---------------------|------------|--------------------------|-------------------------|
| FARMACO                                                               | DOSE GERIATRICA<br>(mg/giorno) |                      | EFFETTI COLLATERALI |            |                          |                         |
|                                                                       | Dose Iniziale                  | Dose di Mantenimento | Sedazione           | Agitazione | Effetti Anti Colinergici | Ipotensione Ortostatica |
| <b>TRICICLICI</b>                                                     |                                |                      |                     |            |                          |                         |
| <b>Desipramina</b>                                                    | 25                             | 50 - 150             | Lieve               | Lieve      | Lievi                    | Lieve                   |
| <b>Nortriprilina</b>                                                  | 10 - 25                        | 40 - 74              | Moderata            | -          | Lievi                    | Lieve                   |
| <b>SSRI</b>                                                           |                                |                      |                     |            |                          |                         |
| <b>Citalopram</b>                                                     | 20                             | 20 - 40              | Lieve               | Lieve      | -                        | -                       |
| <b>Fluvoxamina</b>                                                    | 50                             | 50 - 200             | Lieve               | Lieve      | -                        | -                       |
| <b>Paroxetina</b>                                                     | 10                             | 20 - 30              | Lieve               | Lieve      | -                        | -                       |
| <b>Sertralina</b>                                                     | 25 - 50                        | 50 - 150             | Lieve               | Lieve      | -                        | -                       |
| <b>ALTRI</b>                                                          |                                |                      |                     |            |                          |                         |
| <b>Bupropione</b>                                                     | 100                            | 100 - 400            | -                   | Moderata   | -                        | Lieve                   |
| <b>Nefazodone</b>                                                     | 100                            | 100 - 600            | Moderata            | -          | Lievi                    | Lieve                   |
| <b>Trazodone</b>                                                      | 25 - 50                        | 50 - 150             | Elevata             | -          | Lievi                    | Moderata                |
| <b>Venlafaxina</b>                                                    | 75                             | 75 - 350             | Lieve               | Lieve      | Lievi                    | Lieve                   |
| - = effetto molto lieve o trascurabile;                               |                                |                      |                     |            |                          |                         |

modificato da: "Gurvich T, Cunningham JA. Appropriate use of psychotropic drugs in nursing homes. *Am Fam Physician*. 2000 Mar 1;61(5):1437-46"

I primi dati sull'efficacia di trazodone nel controllo agitazione nei pazienti con varie forme di demenza risalgono al 1973 ed oltre a quelli provenienti da casi clinici e studi in aperto (Nair, Ban, Hontela, & Clarke, 1973) (Greenwald, Marin, & Silverman, 1986) (O'Neil, Page, Adkins, & Eichelman, 1986) (Simpson & Foster, 1986) (Tingle, 1986) (Wilcock, Stevens, & Perkins, 1987) (Schneider, Gleason, & Chui, 1989) (Lebert, Pasquier, & Petit, 1994) (Houlihan et al., 1994) Galluzzi S, Zanetti O, Binetti G, Trabucchi M, Frisoni GB. (Galluzzi, Zanetti, Binetti, Trabucchi, & Frisoni, 2000), esistono varie revisioni della letteratura (Whitehouse & Voci, 1995) (Yeager, Farnett, & Ruzicka, 1995) (Salzman, 2001) (Seitz et al., 2011)(Martinon-Torres, Fioravanti, & Grimley, 2004)(Seitz et al., 2011) che ne suggeriscono l'efficacia e la sicurezza. In una serie di lavori Sultzer e collaboratori hanno inoltre dimostrato che aloperidolo e trazodone possono essere

ugualmente efficaci nel trattamento dell'agitazione in pazienti con demenza (*Sultzer et al., 1997*)(*Katz et al., 1999*) (*De Deyn et al., 1999*) e che anomalie nella funzione serotoninergica abbiano un ruolo nella espressione dei disturbi comportamentali in questi pazienti (*Meltzer et al., 1998*) (*Chen et al., 1996*) (*Palmer, Stratmann, Procter, & Bowen, 1988*) (*J. Mintzer et al., 1998*) (*Sultzer, Gray, Gunay, Wheatley, & Mahler, 2001*) (*Maes M, Meltzer HY. The serotonin hypothesis of major depression. In: Bloom FE, 1995 pp 933–944*).

| Trazodone nell'agitazione dell'anziano                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studi clinici</b>                                                                                                                                                                                                                        |
| - Nair NP, Ban TA, Hontela S, Clarke R. Trazodone in the treatment of organic brain syndromes, with special reference to psychogeriatrics. <i>Current Therapeutic Research and Clinical Experiment</i> 1973;15(10): 769–75.                 |
| - Greenwald BS, Silverman SM. Serotonergic treatment of screaming and banging in dementia. <i>Lancet</i> 1986;2:1464–5.                                                                                                                     |
| - O'Neill M, Page N, Adkins WN, Eichertman B. Tryptophan- trazodone treatment of aggressive behavior. <i>Lancet</i> 1986;ii: 859–60.                                                                                                        |
| - Simpson DM, Foster D. Improvement in organically disturbed behavior with trazodone treatment. <i>Journal of Clinical Psychiatry</i> 1986;47:191–3.                                                                                        |
| - Tingle D. Trazodone in dementia. <i>Journal of Clinical Psychiatry</i> 1986;47(9):482–3.                                                                                                                                                  |
| - Wilcock GK, Stevens J, Perkins A. Trazodone/tryptophan for aggressive behaviour. <i>Lancet</i> 1987;1:929–30.                                                                                                                             |
| - Pinner E, Rich CL. Effects of trazodone on aggressive behavior in seven patients with organic mental disorders. <i>Am J Psychiatry</i> . 1988 Oct;145(10):1295-6.                                                                         |
| - Lebert F, Pasquier F, Petit H. Behavioral effects of trazodone in Alzheimer's disease. <i>Journal of Clinical Psychiatry</i> 1994; 55:536–8.                                                                                              |
| - Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, et al. Frontotemporal dementia: a randomized, controlled trial with trazodone. <i>Dement Geriatr Cogn Disord</i> 2004;17(4):355-9]                                                                     |
| - Houlihan DJ, Mulsant BH, Sweet RA, Rifai AH, Pasternak R, Rosen J, et al. A naturalistic study of trazodone in the treatment of behavioral complications of dementia. <i>The American Journal of Geriatric Psychiatry</i> 1994;2(1):78–85 |
| <b>Revisioni della letteratura</b>                                                                                                                                                                                                          |
| - Schneider LS, Sobin PB. Non neuroleptic medications in the management of agitation in Alzheimer's disease and other dementia: a selective review. <i>International Journal of Geriatric Psychiatry</i> 1991;6(10): 691–8.                 |
| - Whitehouse PJ, Voci J. Therapeutic trials in Alzheimer's disease. <i>Current Opinion in Neurology</i> 1995;8(4):275–8                                                                                                                     |
| - Yeager BF, Farnett LE, Ruzicka SA. Management of the behavioral manifestations of dementia (review article) <i>Archives of Internal Medicine</i> 1995;155(3):250–60                                                                       |
| - Salzman C. Treatment of the agitation of late life psychosis and Alzheimer's disease. <i>European Psychiatry</i> 2001;16, suppl 1:25s–8                                                                                                   |
| - Seitz DP, Adunuri N, Gill SS, Gruneir A, Herrmann N, Rochon P. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2011 Feb 16;(2):CD008191. Review                                              |
| - Martinon-Torres G, Fioravanti M, Grimley EJ. Trazodone for agitation in dementia. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2004 Oct 18;(4):CD004990                                                                                            |
| - Bossini L, Casolaro I, Koukouna D, Cecchini F, Fagiolini A. Off-label uses of trazodone: a review. <i>Expert Opin Pharmacother</i> . 2012 Aug;13(12):1707-17. doi: 10.1517/14656566.2012.699523. Epub 2012 Jun 20.                        |
| <b>Studi di confronto</b>                                                                                                                                                                                                                   |

### Trazodone nell'agitazione dell'anziano

- Schneider LS, Gleason RP, Chui HC. Progressive supranuclear palsy with agitation: response to trazodone but not to thiothixine or carbamazepine. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 1989;2:109–112.
- Sultzer DL, Gray KF, Gunay I, Berisford MA, Mahler ME. A double-blind comparison of trazodone and haloperidol for treatment of agitation in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1997 Winter;5(1): 60-9.
- Sultzer DL, Gray KF, Gunay I, Wheatley MV, Mahler ME. Does behavioral improvement with haloperidol or trazodone treatment depend on psychosis or mood symptoms in patients with dementia? *J Am Geriatr Soc*. 2001 Oct;49(10):1294-300

L'uso di trazodone per il trattamento dell'agitazione in alternativa ai tradizionali antipsicotici potrebbe quindi evitare gli effetti avversi dei neurolettici in una popolazione di pazienti particolarmente vulnerabili quali gli anziani con decadimento cognitivo (*Sultzer et al., 2001*).

Saranno tuttavia necessari studi randomizzati controllati a lungo termine su campioni più ampi (magari con una più ampia varietà di tipi e di gravità di forme di demenza) per trarre conclusioni definitive sul trattamento di questa specifica popolazione di pazienti (*Martinon-Torres et al., 2004*).

### Benzodiazepine

In questa popolazione di pazienti tali farmaci andrebbero evitati a causa del rischio di depressione respiratoria e di reazione paradossale in acuto, nonché del rischio di aggravare i deficit cognitivi o di indurre una dipendenza con l'uso prolungato (*Roth T, 1988*) (*Gillin JC, 1992*). L'esteso, quanto poco corretto, impiego delle benzodiazepine per il trattamento dei disturbi del sonno nella popolazione anziana determina frequentemente lo sviluppo di importanti fenomeni di tolleranza e dipendenza, portando all'utilizzo di forti dosi di tali farmaci in una popolazione particolarmente vulnerabile. Come conseguenza, l'eventuale tentativo di trattare un episodio di agitazione psicomotoria in un anziano già in terapia con benzodiazepine ha scarsissime probabilità di sortire un effetto positivo, ferma restando invece l'alta probabilità di avere effetti indesiderati. Vale la pena ricordare che l'aggravamento dei parametri cognitivi legato all'uso di questi farmaci può accompagnarsi ad un aumento del rischio di episodi confusionali che esitano in agitazione psicomotoria. L'impiego di benzodiazepine per il controllo dell'agitazione nell'anziano con decadimento cognitivo andrebbe perciò limitato ai casi in cui si sospetta la presenza di una bassa soglia epilettogena, lesioni cerebrali, fenomeni astinenziali da alcolici oppure nei casi in cui le patologie concomitanti precludono l'impiego di altri farmaci (*Ancill, Carlyle, Liang, & Holliday, 1991*) (*Peisah et al., 2011*) (*McNett et al., 2012*). In detti casi è necessario ricordare come sia imprescindibile la disponibilità di flumazenil.

### **Antistaminici Sistemici**

Per completezza riportiamo i primi dati sull'impiego di antistaminici sistemici in questa popolazione di pazienti ricordando che il loro uso si limita a casi selezionati per via dei limiti connessi con le indicazioni. **Idrossizina** è stato impiegato nell'agitazione senile e nei pazienti con patologie organiche del sistema nervoso centrale (*Schubert, 1984*) (*Settel, 1957*) (*Darmstadter & Mock, 1965*). NOTA INFORMATIVA AIFA del 13/04/2015: controindicata nei pazienti con accertato prolungamento dell'intervallo QT congenito o acquisito o con fattori di rischio noti per allungamento del QT; non è raccomandata nei pazienti anziani.

---

## Capitolo 12 AGITAZIONE NEL PAZIENTE CHIRURGICO

*Fattori di rischio, gestione degli psicotropi, prevenzione e trattamento in fase pre e post operatoria* <sup>20 21</sup>

---

### **Clinica:**

La necessità di trattare farmacologicamente episodi di agitazione nel periodo post operatorio è tutt'altro che rara (O'Regan, Fitzgerald, Timmons, O'Connell, & Meagher, 2013) (Lundstrom, Stenvall, & Olofsson, 2012) (Chaput & Bryson, 2012) (Inouye, 2006).

Sia l'anestesia che l'intervento chirurgico rappresentano importanti fattori di rischio per lo sviluppo di temporanei deficit cognitivi che facilmente possono complicarsi con agitazione (Canet et al., 2003). Ulteriori fattori di rischio per l'agitazione nel paziente post chirurgico sono l'età avanzata, preesistenti disturbi organici del sistema nervoso centrale, preesistenti condizioni neurologiche, uso o sospensione di farmaci (vedi tabella 33) oppure ancora abuso e astinenza da alcol, farmaci o stupefacenti (Warrington & Bostwick, 2006) (Bienvenu, Neufeld, & Needham, 2012).

Tabella 40

| Farmaci potenzialmente rischiosi nel paziente chirurgico |               |                 |
|----------------------------------------------------------|---------------|-----------------|
| benzodiazepine                                           | antistaminici | anticolinergici |
| sedativi-ipnotici                                        | neurolettici  | corticosteroidi |
| analgesici                                               | oppiodi       | antidepressivi  |

Per esplorare tali possibilità è necessaria una raccolta anamnestica particolarmente accurata che, proprio in questa popolazione di pazienti, può invece essere carente (urgenza dell'intervento, scarsa accessibilità del paziente, indisponibilità di amici e familiari, etc.).

---

<sup>20</sup>: Attenzione: la consultazione di questo capitolo non esime in alcun modo il medico dalla consultazione dei testi disponibili, dei dati più aggiornati della letteratura scientifica e delle monografie riguardanti i singoli farmaci prima di effettuare ogni prescrizione.

<sup>21</sup>: Attenzione: molti parametri concorrono a definire un caso clinico ed un paziente non è mai uguale ad un altro. La consultazione di questo capitolo non può assolutamente esimere il clinico da una accurata valutazione del rapporto rischio beneficio di ogni atto terapeutico. Si deve ricordare che tale valutazione potrà condurre a considerazioni ed atti terapeutici del tutto diversi da quanto qui descritto.

Vale quindi la pena, ogniqualvolta possibile, ripercorrere l'anamnesi, raccogliendo in particolare tutte le informazioni relative all'uso di farmaci, alcolici o sostanze. In un elevatissimo numero di casi di agitazione post chirurgica è possibile evidenziare fenomeni di astinenza il cui compenso permetterà di controllare importanti fenomeni di agitazione.

Nella fase che precede un intervento chirurgico è fondamentale non sottovalutare l'importanza della valutazione dello stato psichico e delle eventuali terapie psicotrope per non ritrovarsi a dover poi intervenire in condizioni di emergenza. Per i pazienti in terapia neuro-farmacologica che hanno necessità di un intervento chirurgico in elezione è buona norma programmare una consulenza psichiatrica. Uno psichiatra dovrebbe inoltre essere rapidamente contattato quando pazienti chirurgici in terapia con antipsicotici, stabilizzatori dell'umore o farmaci antidepressivi sviluppano instabilità sul piano psichico oppure presentano una malattia sistemica (Huyse, Touw, Strack van Schijndel, de Lange, & Slaets, 2007).

Ad oggi mancano precise linee guida "evidence based" per la gestione peri e post operatoria dei farmaci psicotropi. Il livello di evidenza della letteratura disponibile è piuttosto basso e si basa su casi clinici, studi in aperto, e revisioni non sistematiche (Castanheira, Fresco, & Macedo, 2011) (Attri, Bala, & Chatrath, 2012) (Huyse, Touw, van Schijndel, de Lange, & Slaets, 2006).

Un gruppo di medici di diverse discipline hanno raccolto in un lavoro di grande attualità i principali fattori di rischio che dovrebbero essere considerati in una valutazione pre-operatoria integrata ed hanno descritto il ruolo dei trattamenti psicotropi nel contesto di tali fattori. Gli autori concludono che i principali rischi da considerare nel periodo peri-operatorio sono l'estensione della chirurgia, lo stato fisico del paziente, l'anestesia, gli effetti diretti ed indiretti degli psicotropi, il rischio di sintomi da astinenza, ed i rischi di recidiva legati da un lato alla presenza di patologia psichica e dall'altro all'eventuale sospensione del trattamento psicotropo (Huyse et al., 2006).

Nello stesso lavoro si conferma che il trattamento farmacologico pre operatorio rimane uno dei principali fattori da considerare in relazione al rischio di agitazione nel post operatorio. A tale proposito si dovrebbe ricordare come l'elevata possibilità di interazioni tra molti dei farmaci utilizzati nel periodo peri-operatorio e quelli utilizzati in chirurgia, possa aumentare il rischio di agitazione nel periodo post operatorio. Nonostante l'evidenza di tale rischio la letteratura attuale è avara di informazioni al riguardo.

Riportiamo di seguito alcune delle più comuni interazioni tra psicotropi e farmaci utilizzati in ambiente anestesilogico e chirurgico

Tabella 41

| Interazione tra farmaci psicotropi e farmaci usati in chirurgia                                       |                                                                         |                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Farmaco                                                                                               | Meccanismo                                                              | Effetti                                                                                                                                                          |
| <b>Anestetici inalanti</b><br>Desflurano, enflurano, alotano, isoflurano, metossiflurano, sevoflurano | Aumento della sedazione                                                 | Aumento della sedazione se usati con farmaci psicotropi ad azione anti istaminica (TCA, antipsicotici)                                                           |
|                                                                                                       | Aumento dell'effetto ipotensivo                                         | Aumento del rischio ipotensivo se usati con bloccanti alfa-1-adrenergici (TCA, antipsicotici tipici ed atipici)                                                  |
|                                                                                                       | Alotano: aumentata eccitabilità miocardica                              | Aritmie se usati farmaci psicotropi simpaticomimeticici (SSRI, TCA; psicostimolanti)                                                                             |
| Ossido nitrico                                                                                        | Attivazione dei recettori GABA <sub>A</sub> sovraspinali                | Sedativi ipnotici e propofol possono inibire l'attività anestetica dell'ossido nitrico                                                                           |
|                                                                                                       | Potenziamento del meccanismo noradrenergico                             | Aumento dell'analgesia se usati agenti noradrenergici (SSRI, SNRI, NaSSA, TCA)                                                                                   |
| <b>Agenti bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti</b><br>Pancuronio, tubocurarina                 | Inibizione del blocco sui recettori nicotinici                          | Gli inibitori della colinesterasi antagonizzano l'anestesia. Questi farmaci non andrebbero usati nelle 2 settimane pre operatorie                                |
|                                                                                                       | Meccanismo sconosciuto                                                  | Litio e carbamazepina possono sia potenziare che inibire il blocco neuromuscolare                                                                                |
| <b>Agenti bloccanti neuromuscolari depolarizzanti</b><br>Succinilcolina                               | Aumento della depolarizzazione neuromuscolare mediata dall'acetilcolina | Gli inibitori della colinesterasi possono prolungare l'effetto di questi bloccanti neuromuscolari                                                                |
|                                                                                                       | Blocco della depolarizzazione                                           | Farmaci psicotropi con proprietà anticolinergiche (TCA, antipsicotici) possono antagonizzare la depolarizzazione e ridurre l'efficacia del blocco neuromuscolare |
| <b>Sedativi ipnotici</b><br>Etomidato, midazolam, propofol                                            | Aumento della sedazione                                                 | Aumento della sedazione se usati con farmaci psicotropi ad azione anti istaminica (TCA, antipsicotici)                                                           |
| <b>Sedativi alfa-2 adrenergici</b><br>Desmedetomidina                                                 | Aumento della sedazione                                                 | Aumento della sedazione se usati con farmaci psicotropi ad azione anti istaminica (TCA, antipsicotici)                                                           |

| Interazione tra farmaci psicotropi e farmaci usati in chirurgia                          |                                            |                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Farmaco                                                                                  | Meccanismo                                 | Effetti                                                                                                                                                                                                             |
|                                                                                          | Inibizione del CytP 2D6                    | Può inibire il metabolismo dei farmaci psicotropi (TCA, mirtazapina, venlafaxina, risperidone, oppioidi)                                                                                                            |
| <b>Inotropi simpaticomimetici</b><br>Dopamina, epinefrina, isoprotenerolo, norepinefrina | Inibizione MAO                             | Trattamento con IMAO deve essere sospeso 2-3 settimana prima dell'intervento, per evitare crisi ipertensive                                                                                                         |
|                                                                                          | Inversione degli effetti pressori          | Il rischio di grave ipotensione in caso di somministrazione di beta-2 agonisti (epinefrina, isoprotenerolo) e bloccanti alfa-1 adrenergici (TCA, antipsicotici)                                                     |
|                                                                                          | Potenziamento degli effetti noradrenergici | Farmaci psicotropi dopaminergici e noradrenergici (bupropione, duloxetina, TCA) aumentano il rischio di ipertensione                                                                                                |
| Dobutamina                                                                               | Ipokaliemia                                | Aumento del rischio di aritmie cardiache se usato con farmaci che causano prolungamento del tratto QT (TCA, antipsicotici tipici, pimozide, risperidone, paliperidone, iloperidone, quetiapina, ziprasidone, litio) |
| <b>Vasodilatatori</b><br>Amrinone, isosorbide, milrinone, nitroglicerina                 | Aumento dell'effetto ipotensivo            | Aumento dell'effetto ipotensivo se somministrati bloccanti alfa-1 adrenergici (TCA, Antipsicotici) o farmaci bloccanti PDE5 (fosfodiesterasi)                                                                       |

modificato da Ferrando, S. J., Levenson, J. L., & Owen, J. A. (2010). *Clinical Manual of Psychopharmacology in the Medically Ill*: American Psychiatric Publishing.

Sebbene la prevalenza di stati confusionali con agitazione nel post chirurgico sia più elevata in pazienti di età avanzata è comunque opportuno ricordare che tali fenomeni non possono essere del tutto esclusi neanche nei pazienti più giovani che si sottopongono ad anestesia generale (Chaput & Bryson, 2012) (Sikich & Lerman, 2004).

Sulla base di una analisi sistematica alcuni autori hanno formulato una proposta per il management del trattamento psicotropo peri operatorio in elezione che permette di ridurre il rischio di eventi avversi quali appunto l'agitazione.

In questa proposta i pazienti che fanno uso di farmaci considerati ad alta probabilità di rischio fisico quali litio, inibitori della monoamino-ossidasi, triciclici e clozapina sono inclusi nella classe 3 della Classificazione della Società Americana di Anestesia (ASA) 3 e richiederebbero l'interruzione

prima dell'intervento. In ragione dei rischi connessi con la sospensione, i pazienti in terapia con questi farmaci necessitano un monitoraggio particolarmente intensivo ed una stretta collaborazione tra chirurghi, anestesisti e psichiatri.

I pazienti in trattamento con antipsicotici ed antidepressivi normalmente hanno un grado di rischio che li qualifica per una inclusione nella seconda classe di rischio (ASA 2) e richiedono una consulenza specialistica per decidere in merito al proseguimento o meno della cura. Nel caso specifico di pazienti stabili in trattamento con antidepressivi inibitori selettivi di ricaptazione della serotonina (SSRIs), sebbene comunemente classificati come ASA 2, il rapporto rischio beneficio sembra giustificare la continuazione della terapia, ferma restando l'utilità di una consulenza psichiatrica.

Alcuni pazienti possono avere una condizione psichica tale da rendere necessaria la prosecuzione del trattamento con psicotropi, ed in questi casi è imprescindibile un monitoraggio integrato per una accurata valutazione del rapporto rischio-beneficio. In tutti i pazienti in trattamento con psicotropi candidati alla chirurgia la decisione in merito all'eventuale sospensione del trattamento psicotropo dovrebbe essere presa, dopo la consultazione dello psichiatra di riferimento, una volta bilanciato il rischio fisico legato all'impiego dei farmaci con i rischi di sindromi da sospensione e di eventuali recidive o ricadute della patologia psichiatrica (*Huyse et al., 2006*).

A titolo orientativo riportiamo di seguito i criteri di classificazione del rischio in anestesia.

Tabella 42

| Classificazione del Rischio in Anestesia |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Classe                                   | Descrizione                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>I</b>                                 | Nessuna alterazione organica, biochimica o psichiatrica. Esempio: ernia inguinale in paziente senza alcuna malattia.                                                                                                                                                                      |
| <b>II</b>                                | Malattia sistemica lieve correlata o no alla ragione dell'intervento chirurgico. Esempio: bronchite cronica; obesità moderata; diabete controllato; infarto del miocardio di vecchia data; ipertensione arteriosa moderata.                                                               |
| <b>III</b>                               | Malattia sistemica severa ma non invalidante correlata o no alla ragione dell'intervento chirurgico. Esempio: cardiopatia ischemica con angore; diabete insulino dipendente; obesità patologica; insufficienza respiratoria moderata.                                                     |
| <b>IV</b>                                | Malattia sistemica grave con prognosi severa che pregiudica la sopravvivenza indipendentemente dall'intervento chirurgico. Esempio: insufficienza cardiaca severa; angina stabile; aritmia refrattarie al trattamento; insufficienza respiratoria, renale, epatica ed endocrina avanzata. |
| <b>V</b>                                 | Paziente moribondo che non sopravviverà nelle 24 ore successive, che viene sottoposto all'intervento chirurgico come ultima possibilità. Esempio: rottura di aneurisma dell'aorta con grave stato di shock.                                                                               |
| <b>E</b>                                 | Ogni intervento chirurgico non dilazionabile e che non consente una completa valutazione del paziente e la correzione di ogni anomali: La lettera E viene aggiunta alla corrispettiva classe ASA.                                                                                         |

modificato da Van Vlymen JM, White PF. *Anesthesia di R. D. Miller, 2000 Cap. 65.*

Nella pratica clinica non è infrequente invece un approccio piuttosto acritico nei confronti delle terapie neuro-farmacologiche, con la tendenza alla più o meno rapida sospensione nel periodo immediatamente precedente l'intervento di tutti i farmaci che non siano considerati "salvavita". In alcuni pazienti i rischi connessi con la rapida discontinuazione di alcuni psicotropi sono sproporzionatamente elevati, il rischio di agitazione è elevatissimo e la scelta effettuata dai colleghi che prendono in carico il paziente per l'intervento chirurgico appare difficilmente giustificabile. Un esempio abbastanza comune riguarda alcuni stabilizzatori dell'umore che, rapidamente sospesi in previsione di un intervento chirurgico, possono scatenare quadri drammatici di agitazione psicomotoria sia nel periodo precedente che in quello successivo all'operazione. Sia gli antipsicotici che gli stabilizzatori dell'umore richiedono quindi una grande prudenza e gradualità nell'eventuale sospensione (Howland, 2010).

Un approccio integrato che consenta una valutazione clinica pre-operatoria in regime di elezione finalizzata al controllo dei fattori di rischio permetterà di ridurre al minimo i rischi di agitazione (Huyse et al., 2006).

### **Terapia:**

La terapia neurofarmacologica dello stato di agitazione va ponderata molto attentamente a causa del rischio di sviluppare scompensi d'organo (talvolta multipli) e di provocare rapide alterazioni dello stato clinico in pazienti già indeboliti dall'intervento chirurgico. In linea generale i limiti alle opzioni di trattamento sono dettate principalmente dal tipo di intervento a cui il paziente si è sottoposto e dalle sue condizioni pre-operatorie.

Ad esempio, in un paziente che sviluppa un episodio confusionale nel periodo post operatorio dopo un intervento di asportazione di un lobo polmonare, non sarà possibile utilizzare benzodiazepine a causa del rischio di ulteriore compromissione della funzionalità respiratoria.

Premesso questo, il trattamento sintomatico dell'agitazione nel post operatorio si basa principalmente sull'impiego di antipsicotici mentre, con l'eccezione degli episodi legati all'astinenza da alcolici, le benzodiazepine non hanno un ruolo particolarmente importante in questa popolazione di pazienti (Steiner, 2011) (Breitbart et al., 1996) (Ferrando, Levenson, & Owen, 2010). Riportiamo di seguito i dettagli di alcune tra le possibili opzioni terapeutiche:

### **Antipsicotici Tipici**

Secondo le linee guida internazionali **aloperidolo** sarebbe il farmaco più utilizzato nei pazienti agitati nel periodo post operatorio (*American Psychiatric Association Work Group "Practice guideline for the treatment of patients with delirium. American Psychiatric Association," 1999*). Secondo alcuni autori anche pazienti oncologici e pazienti molto impegnati dal punto di vista medico generale possono ricevere aloperidolo a pieno dosaggio nel post intervento (Adams, Fernandez, & Andersson, 1986)(Riker, Fraser, & Cox, 1994)(Levenson, 1995). Tuttavia, come altrove riportato, la recente regolamentazione dell'utilizzo di aloperidolo a causa del rischio cardiovascolare ne limita fortemente l'utilizzo anche nel paziente chirurgico ed è quindi necessario considerare i dati citati alla luce sia delle nuove considerazioni sulla sicurezza che delle implicazioni medico legali relative al suo utilizzo nel nostro paese (vedi cap. 8 e 9). Si ricordi in particolare la sua controindicazione nei pazienti con prolungamento del QT, squilibri elettrolitici, cardiopatie e trattamento con farmaci che causano un prolungamento del tratto QT (Arizona Center for Education and Research on Therapeutics 2009).

Per promazina invece si nota che, a fronte di una esplicita indicazione per il suo impiego nel "...trattamento dell'agitazione psicomotoria o del comportamento aggressivo oltre che della schizofrenia e degli altri disturbi psicotici.. " la letteratura al riguardo è sorprendentemente scarsa.

Alcune delle caratteristiche del farmaco (breve emivita, possibilità di somministrazione sia parenterale che orale, spiccato effetto sedativo) lo rendono particolarmente interessante in questa popolazione di pazienti, ma la limitata mole di studi sull'argomento rende necessaria una accurata valutazione del rapporto rischio beneficio per decidere in merito al suo impiego nel paziente post chirurgico agitato.

L'utilizzo di **clorpromazina** è probabilmente l'opzione più sicura e quella con le indicazioni più estese. L'indicazione del farmaco spazia dalla pre-anestesia, alla terapia del dolore, passando per i disturbi dell'umore e d'ansia, ed arrivando a comprendere le psicosi tossiche e le sindromi mentali su base organica. Le caratteristiche del farmaco (possibilità di somministrazione sia parenterale che orale, spiccato effetto sedativo) e l'ampio spettro di utilizzo ne fanno una scelta interessante in questa popolazione di pazienti. I suoi limiti sono rappresentati soprattutto dall'impegno epatico, dall'effetto anticolinergico, dalla lentezza di eliminazione e dalla limitata tollerabilità a livello cardiovascolare.

Per quanto riguarda **zuclopentixolo**, dati i limiti della formulazione parenterale del farmaco (lunga durata d'azione e scarsa possibilità di modulazione del dosaggio) l'utilizzo del farmaco in questa popolazione di pazienti è limitato ai casi in cui è possibile la somministrazione per via orale. Premesso questo l'utilizzo di zuclopentixolo può essere una valida opzione data l'estensione delle sue indicazioni che comprendono le fasi di eccitamento psicomotorio nelle sindromi dissociative (agitazione, eccitamento psicomotorio, ostilità, aggressività). Il farmaco possiede un'azione sedativa immediata che, in aggiunta alla discreta rapidità d'azione, lo rende particolarmente utile in tali tipologie di pazienti. I limiti sono rappresentati soprattutto dalla possibilità di indurre sintomi extrapiramidali acuti.

### **Antipsicotici Atipici**

Esistono diversi studi sull'impiego di **risperidone** nel delirium nel post-operatorio (*M. L. Huang et al., 1993*). Tali lavori aggirano il limite legato alla possibilità di somministrare il farmaco esclusivamente per via orale con una somministrazione sub linguale riportandone l'efficacia e la tollerabilità del suo impiego al risveglio post-operatorio (*Prakanrattana & Prapaitrakool, 2007*) (*Tse et al., 2012*). Risperidone può essere somministrato anche nei casi dubbi riguardo alla pre esistenza di deficit cognitivi nel paziente post chirurgico agitato. Al momento della pubblicazione di questo lavoro le formulazioni per la somministrazione parenterale di risperidone sono limitate esclusivamente alle formulazioni deposito che *non devono* essere impiegate in questa popolazione di pazienti.

**Olanzapina** ha un elevato margine di sicurezza dal punto di vista cardiovascolare ed una relativamente bassa probabilità di interazione con altri farmaci, per cui trova un esteso campo di impiego nel paziente post chirurgico. Può inoltre essere utilizzata nei pazienti con condizioni che limitano la funzionalità renale ma non quella epatica. Nei pazienti anziani può essere preferibile utilizzare l'olanzapina anche a breve distanza dall'intervento, tranne nei pazienti con demenza, in cui è controindicata. Olanzapina può essere efficacemente somministrata per via orale nella sua formulazione orodispersibile, oppure in formulazione parenterale.

Tra gli altri antipsicotici atipici esistono dati sull'utilizzo di **quetiapina** nel paziente chirurgico agitato. In alcuni lavori quetiapina ha ridotto i sintomi sia di delirio che di agitazione ed in un lavoro di confronto con aloperidolo per via endovenosa ha richiesto un minor numero di giorni di trattamento per ottenere un efficace controllo dell'agitazione. I limiti principali dell'utilizzo di quetiapina sono la possibilità di somministrare il farmaco esclusivamente per via orale, la limitata tollerabilità cardiovascolare e lo spiccato effetto ipotensivo. Le proprietà spiccatamente sedative di quetiapina e la mancanza di effetti extrapiramidali possono invece essere alcuni dei punti di forza dell'impiego del farmaco in questa popolazione di pazienti (*Bienvenu et al., 2012*).

### **Benzodiazepine**

I farmaci di questa classe non vengono frequentemente impiegati nel post-operatorio a causa dei possibili effetti inibitori sulla funzione respiratoria. Il loro utilizzo dovrebbe essere limitato ad alcuni casi selezionati come ad esempio l'agitazione legata all'astinenza da alcol o da farmaci ansiolitici, oppure nei fenomeni di agitazione collegati con le crisi epilettiche, oppure ancora quando gli effetti extrapiramidali o anticolinergici precludono l'uso degli antipsicotici. L'utilizzo di benzodiazepine nel postoperatorio può persino essere controproducente dato l'aumento di incidenza dei fenomeni come il delirium nei pazienti che avevano ricevuto questo tipo di trattamento (*Guenther & Radtke, 2011*) (*Riker et al., 2009*). La nicchia di utilizzo delle benzodiazepine può estendersi anche al paziente chirurgico cardiopatico previa un accurata valutazione dei fattori di rischio generali e quindi del rapporto rischio-beneficio

### **Antistaminici sistemici**

L'utilizzo di antistaminici nel post-operatorio è stato ampiamente valutato in quanto la **prometazina** può essere utilizzata per ridurre la nausea e il vomito del post-operatorio (*Palazzo & Strunin, 1984*) (*Khalil et al., 1999*). Le osservazioni e la pratica clinica hanno permesso di evidenziare

uno spiccato effetto sedativo in assenza di significativi problemi di tollerabilità che potrebbero rappresentare i punti di forza dell'impiego di questo farmaco nel paziente agitato post chirurgico. La prometazina non indurrebbe depressione respiratoria e sarebbe dotata di una tollerabilità a livello cardiovascolare migliore di quella dei neurolettici, tuttavia la mancanza di lavori specifici sull'agitazione psicomotoria non consente al momento di trarre conclusioni. Le indicazioni della prometazina si estendono però anche alle turbe emotive di lieve entità, permettendone l'impiego almeno in una determinata fascia di pazienti post chirurgici con agitazione.

## Capitolo 13 AGITAZIONE CORRELATA AI DISTURBI DA USO DI ALCOLICI

*Intossicazione, astinenza e delirium tremens, farmaci anti-astinenziali, rapida tranquillizzazione* <sup>22 23</sup>

---

### **Clinica:**

Nei pazienti con problemi alcol correlati che presentano agitazione psicomotoria la prima esigenza è quella di distinguere tra lo stato di intossicazione e quello di astinenza. La condizione astinenziale rappresenta un'emergenza medica grave che, se non efficacemente e rapidamente trattata, può persino condurre ad esiti fatali. La condizione di intossicazione è normalmente meno pericolosa, anche se può rappresentare un pericolo quando l'agitazione si accompagna all'aggressività.

Durante le intossicazioni alcoliche acute sono possibili episodi di breve durata di alterazione del comportamento, che variano dalla labilità emotiva fino ad atti improvvisi, violenti o distruttivi (Maremmanni, Canoniero, & Pacini, 2001).

Al momento i dati disponibili indicano l'alcol come una delle sostanze più frequentemente coinvolte nella messa in atto di comportamenti aggressivi e violenti (Macdonald, Erickson, Wells, Hathaway, & Pakula, 2008) (Gillet, Polard, Mauduit, & Allain, 2001) (Pihl & Peterson, 1995). Tra tutti i pazienti che presentano agitazione psicomotoria quelli che si presentano all'osservazione medica con intossicazione o abuso di alcolici pongono particolari difficoltà di diagnosi, di “medical clearance” e soprattutto di terapia. Dal punto di vista terapeutico infatti l'abuso di alcolici limita la scelta delle possibili opzioni farmacologiche a causa dei possibili effetti indesiderati, mentre il livello di agitazione rende spesso necessaria, al contempo, una rapida stabilizzazione sul piano comportamentale.

A differenza della condizione astinenziale la prognosi degli episodi di abuso alcolico è buona ed una volta risolta la fase acuta, gli eventuali sintomi postumi (cefalea, nausea, vomito, deficit mnesici e di concentrazione) non rappresentano un rischio significativo per il paziente.

---

<sup>22</sup>: Attenzione: la consultazione di questo capitolo non esime in alcun modo il medico dalla consultazione dei testi disponibili, dei dati più aggiornati della letteratura scientifica e delle monografie riguardanti i singoli farmaci prima di effettuare ogni prescrizione.

<sup>23</sup>: Attenzione: molti parametri concorrono a definire un caso clinico ed un paziente non è mai uguale ad un altro. La consultazione di questo capitolo non può assolutamente esimere il clinico da una accurata valutazione del rapporto rischio beneficio di ogni atto terapeutico. Si deve ricordare che tale valutazione potrà condurre a considerazioni ed atti terapeutici del tutto diversi da quanto qui descritto.

La condizione di astinenza si ritrova invece in coloro che, una volta sviluppata una forte tolleranza alle sostanze alcoliche, ne interrompono improvvisamente l'uso. La durata dell'abitudine al bere e la quantità di alcool richiesti per provocare sintomi di astinenza variano notevolmente da individuo a individuo. La tolleranza farmacologica all'alcol non presuppone necessariamente una significativa storia di abuso, in quanto alcuni soggetti possono sviluppare una forte tolleranza agli alcolici anche senza episodi di intossicazione. L'astensione dal consumo di sostanze alcoliche induce una condizione astinenziale che normalmente insorge entro il primo giorno e raggiunge il picco dopo circa 24 ore, anche se il tempo necessario ai sintomi per svilupparsi nella sindrome completa è variabile da poche ore ad alcuni giorni (*Maremmi et al., 2001*).

Lo spettro di gravità dell'astinenza alcolica è anch'esso variabile da forme di lieve entità fino a quadri sindromici di alterazione dello stato di coscienza complicati da fenomeni allucinatori (cosiddetto "Delirium Tremens"). Il Delirium tremens comunemente insorge da 1 a 4 giorni dopo la sospensione dell'assunzione di alcolici e raggiunge l'acme dopo 72-96 ore.

Il tremore è il primo ed il più comune dei segni astinenziali con tremori generalizzati, grossolani, ed irregolari. Gli altri segni e sintomi tipici comprendono tachicardia, ipertensione, febbre, crampi, irrequietezza, irritabilità, ostilità, agitazione, umore reattivo, esagerata distraibilità e scarsa capacità di fissare e mantenere la concentrazione, scarsa memoria e ridotta capacità di giudizio. A tale fenomenica si aggiungono spesso sintomi gastrointestinali come anoressia, nausea, vomito e diarrea, assieme a disturbi del pattern ipnico. Quando il quadro si aggrava ulteriormente compaiono disorientamento spaziale e temporale, con un obnubilamento del sensorio che assume un decorso variabile. In questo stadio possono comparire fenomeni allucinatori, che si aggravano con il progredire dell'agitazione, presentandosi sotto forma di allucinazioni visive (tipicamente microzooptiche), ma anche allucinazioni uditive. Le crisi convulsive (epilessia alcolica) possono successivamente fare la loro comparsa aggravando il quadro clinico complessivo; tipicamente si tratta di crisi tonico-cloniche generalizzate che si manifestano in assenza di precedenti comiziali o di altri fattori di rischio (*Maremmi et al., 2001*).

La percentuale di mortalità riportata arriva al 15%, e l'exitus consegue ad infezioni, aritmie cardiache, alterazioni del quadro idro-elettrolitico, oppure a gesti anti-conservativi. Allo scopo di facilitare la diagnosi differenziale delle varie condizioni ed indirizzare il trattamento dell'agitazione riportiamo di seguito una descrizione clinica delle condizioni di astinenza da alcol, intossicazione

alcolica e delirium tremens <sup>24</sup>; per lo stesso motivo l'approccio terapeutico al paziente con intossicazione e quello necessario per il paziente in astinenza verranno descritti separatamente.

#### **COMUNI CONDIZIONI PATOLOGICHE ALCOOL CORRELATE RISCONTRABILI NEL PAZIENTE CON AGITAZIONE**

##### **intossicazione alcolica acuta:**

recente ingestione di alcool, comportamento maladattivo clinicamente significativo o modificazioni psicologiche (per es. comportamento sessuale o aggressivo inappropriato, labilità dell'umore, deficit delle capacità critiche, compromissione del funzionamento sociale o lavorativo che compare durante, o poco dopo, l'ingestione di alcool) assieme a uno o più dei seguenti segni, che compaiono durante o poco dopo l'assunzione di alcool

(pronuncia indistinta, incoordinazione, marcia instabile, nistagmo, deficit di attenzione o di memoria, stupor o coma)

##### **sindrome astinenziale da alcol:**

cessazione o riduzione dell'uso di alcool dopo un periodo di forte uso prolungato e la presenza di due o più dei seguenti sintomi che compaiono in un periodo variabile da alcune ore ad alcuni giorni dopo la riduzione: segni di iperattività del Sistema Nervoso Autonomo (per es. sudorazione o frequenza del polso superiore a 100 battiti al minuto) aumentato tremore alle mani, insonnia, nausea e vomito assieme a disturbi delle senso percezioni quali allucinazioni o illusioni visive, tattili o uditive e transitori fenomeni di agitazione psicomotoria, ansia o crisi di grande male.

##### **delirium tremens:**

alterazione della coscienza (ridotta lucidità della percezione dell'ambiente) con ridotta capacità di focalizzare, mantenere o spostare l'attenzione. Una modificazione cognitiva (come deficit di memoria, disorientamento, alterazioni del linguaggio) o lo sviluppo di una alterazione percettiva che non risulta meglio giustificata da una demenza preesistente, stabilizzata o in evoluzione Il disturbo si sviluppa in un periodo breve di tempo (generalmente da ore a giorni) e tende a presentare fluttuazioni giornaliere Vi è la dimostrazione fondata sull'anamnesi, sull'esame obiettivo o sugli esami di laboratorio che i sintomi si sono sviluppati durante o poco dopo una sindrome d'astinenza

<sup>24</sup> Il DSM-5, a differenza del DSM-IV-TR, non distingue le diagnosi di disturbo da abuso e da dipendenza. Vengono piuttosto, forniti criteri-per una diagnosi da disturbo da uso di sostanze, affiancate da descrittori quali intossicazione, astinenza, disturbo indotto da sostanze o farmaci e disturbo indotto da sostanze non specificato. I criteri del DSM 5 per il Disturbo da uso di sostanze sono quasi identici a quelli del disturbo da abuso di sostanze e dipendenza del DSM-IV-TR, che risultano combinati in un'unica lista. Il criterio del DSM-IV-TR riguardante i ricorrenti problemi legali è stato rimosso nel DSM 5 ed al suo posto è stato aggiunto il nuovo criterio riguardante il craving o il forte desiderio di assumere la sostanza di abuso. Inoltre nel DSM 5 la soglia di criteri per la diagnosi di disturbo da abuso di sostanze è stato aumentato a due o più criteri.

## INTOSSICAZIONE:

### Terapia

In questi pazienti l'agitazione può essere tale da rendere necessario e non procrastinabile un trattamento farmacologico per via iniettiva, ma allo stesso tempo gli elevati livelli di alcolemia precludono l'utilizzo di determinati farmaci. Il caso più evidente è quello delle molecole benzodiazepiniche, il cui utilizzo può condurre ad inibizione dei centri del respiro e desaturazione dei livelli di ossigeno nel torrente ematico compromettendo la sicurezza del paziente. In particolare **diazepam** e **midazolam** sono notevolmente pericolosi per quanto riguarda il loro potenziale di inibizione della funzionalità respiratoria, soprattutto per via parenterale e se somministrate a pazienti con condizioni che limitano le funzioni respiratorie e/o nell'insufficienza epatica (*Boomsma et al., 2006*) (*Arcangeli et al., 2005*) (*Jedeikin et al., 1985*) (*Altose & Hudgel, 1986*). Dati i problemi di sicurezza in presenza di intossicazione o abuso di sostanze alcoliche nell'agitato può essere considerato l'utilizzo parenterale di antipsicotici atipici o di antidepressivi atipici in ragione della loro maggiore tollerabilità in questa specifica popolazione di pazienti.

### Antipsicotici Tipici

Nelle situazioni in cui l'agitazione rende necessaria una terapia parenterale e l'intossicazione da alcol preclude l'uso di benzodiazepine può essere utile considerare l'uso di neurolettici, ma anche per questa classe farmacologica vi sono delle limitazioni. Nelle intossicazioni da alcolici la somministrazione parenterale di alcuni antipsicotici tipici è espressamente controindicata, come ad esempio nel caso di **zuclopentixolo** (controindicato nell'intossicazione acuta da alcool, barbiturici ed oppiacei) di **clorpromazina** (controindicata negli stati comatosi causati da sostanze ad azione depressiva sul sistema nervoso centrale quali alcool, barbiturici, oppiacei) ed anche di **aloperidolo** (controindicato nei pazienti fortemente depressi dall'alcool o da altre sostanze attive sul sistema nervoso centrale). In questi pazienti gli stati di agitazione possono lasciare il posto, oppure alternarsi, a momenti di restrizione del sensorio in cui è controindicato l'impiego dei farmaci sopramenzionati.

### Antipsicotici Atipici

Nell'ambito dei farmaci neurolettici somministrabili per via parenterale gli antipsicotici atipici (**ziprasidone**, **aripiprazolo**, **olanzapina**) sembrano essere gravati da rischi minori in questa

specifica popolazione di pazienti e non presentano specifiche controindicazioni al loro utilizzo durante le agitazioni del paziente con intossicazione o abuso di sostanze.

Nei casi in cui all'intossicazione alcolica si associa grave agitazione e/o sintomi psicotici gli antipsicotici atipici possono essere l'approccio farmacologico migliore. Può essere opportuno impiegare molecole meno sedative e meglio tollerate (es. aripiprazolo) per effettuare una rapida tranquillizzazione limitando al minimo l'eventuale interferenza con il monitoraggio dei livelli di vigilanza necessario in questi pazienti.

### **Antidepressivi**

Per quanto riguarda **trazodone** vi sono dati consolidati per quanto riguarda il suo impiego nei disturbi del sonno dei pazienti con abuso di sostanze alcoliche senza porre sostanziali problemi di sicurezza (*Kolla, Mansukhani, & Schneekloth, 2011*) (*Friedmann et al., 2008*) (*Karam-Hage & Brower, 2003*) (*Le Bon et al., 2003*) (*Friedmann et al., 2003*).

Esistono anche dati positivi riguardo al suo effetto adiuvante nella terapia del disturbo da uso di sostanze alcoliche (*Janiri et al., 1998*) e nelle fasi astinenziali dello stesso disturbo (*Roccatagliata, Albano, Maffini, & Farelli, 1980*) in associazione ai normali presidi terapeutici utilizzati.

Nel loro insieme gli studi sull'uso di trazodone suggeriscono la sua efficacia in una varietà di condizioni connesse all'uso di sostanze alcoliche (intossicazione, astinenza, alterazioni comportamentali, disturbi del sonno), ma soprattutto appaiono promettenti riguardo alla sua specifica tollerabilità. Alcuni autori suggeriscono che i risultati sono così promettenti da consigliare di aggiungere questa molecola alle opzioni per il trattamento dei pazienti con agitazione in intossicazione da sostanze (*Kryszkowski et al., 2011*) (*Janiri et al., 1998*) (*Le Bon et al., 2003*) (*Friedmann et al., 2008*) (*Bossini, Casolaro, Koukouna, Cecchini, & Fagiolini, 2012*). Tale modalità di impiego dovrebbe però essere valutata mediante studi controllati su popolazione specifiche prima di poter essere raccomandata.

### **ASTINENZA:**

#### **Terapia**

Il trattamento di questa popolazione di pazienti richiede, oltre al trattamento psicotropo mirato al controllo della sindrome astinenziale, opportune misure generali di supporto (controllo

dell'idratazione, somministrazione di polivitaminici e folati per via parenterale, monitoraggio dei parametri vitali).

### **Benzodiazepine**

Una volta stabilita la condizione di astinenza da alcol nel paziente agitato è opportuno valutarne la funzionalità respiratoria. Se la funzionalità respiratoria è buona le benzodiazepine rappresentano il trattamento di prima scelta (*Erstad & Cotugno, 1995*) (*Mayo-Smith et al., 2004*) e si potrà iniziare il trattamento per via endovenosa, ripetendo le somministrazioni fino alla riduzione della fenomenica acuta psicotica ed alla riduzione dei sintomi motori (tremori).

Nei pazienti in astinenza o pre-tremens agitati il **diazepam** può essere somministrato per via endovenosa, diluito in soluzione fisiologica, iniziando con tre somministrazioni giornaliere. Una volta che i sintomi di astinenza sono eliminati è opportuno ridurre la dose gradualmente lungo un periodo di due settimane. Nei pazienti gravemente agitati, in aggiunta al diazepam, può essere necessario associare basse dosi di antipsicotico, tenendo presente il rischio di sintomi extrapiramidali e di ipotensione.

### **Antiastinenziali non-benzodiazepinici**

Nei pazienti agitati che invece (oltre allo stato di astinenza, delirium tremens o pre-tremens) presentano anche significativi problemi respiratori, si dovrà procedere utilizzando il **sale sodico dell'acido 4-idrossibutirrico** (alcover) suddivisi in tre somministrazioni al giorno. L'astinenza da alcool può essere efficacemente trattata anche con il **gamma-idrossi butirrato di sodio** (GHB) (*Maremmi et al., 2001*). Nel controllo della sindrome d'astinenza da alcool etilico e nella fase iniziale (60 giorni) del trattamento multimodale della dipendenza alcolica, si utilizza il farmaco suddividendolo in 3 somministrazioni distanziate di almeno quattro ore l'una dall'altra. La durata del ciclo terapeutico della sindrome da astinenza alcolica è di 7-10 giorni (*Maremmi et al., 2001*). Il picco ematico del GHB si verifica dopo circa 20 min, ed è clinicamente obiettivabile osservando un lieve effetto sedativo. Il farmaco dovrebbe essere utilizzato con cautela nei pazienti con bassa soglia epilettogena così come nei soggetti poli-abusatori per il possibile potenziale di abuso.

### **Antipsicotici**

Nei casi in cui la condizione astinenziale è complicata da livelli di agitazione tali da precludere l'accesso ad ogni forma di assistenza del paziente può essere considerato l'impiego di antipsicotici

in associazione alle benzodiazepine o al gamma idrossi butirrato, ma in tali casi deve essere accuratamente valutato il rapporto rischio beneficio per la presenza di gravi rischi per l'incolumità del paziente. Escludendo i lavori effettuati su modelli animali (*Uzbay, 2012*) i lavori sull'argomento non sono in effetti abbondantissimi. In un lavoro gli autori descrivono come i farmaci sedativo-ipnotici siano più efficaci degli antipsicotici nel ridurre la durata e la mortalità del delirium tremens, con un rischio relativo di morte quando si utilizzano agenti neurolettici di 6,6, mentre nessun decesso è stato registrato sui 217 pazienti provenienti da studi in cui erano stati utilizzati benzodiazepine o barbiturici (*Mayo-Smith et al., 2004*). Per altri autori invece gli antipsicotici atipici in formulazione parenterale potrebbero essere un'opzione praticabile nei pazienti in cui oltre all'astinenza, l'agitazione ed i sintomi psicotici non sono efficacemente controllati dalle benzodiazepine (*Citrome, 2002*) (*Citrome & Volavka, 1999*). Data l'estrema vulnerabilità di questa popolazione di pazienti potrebbe essere inoltre utile considerare l'impiego, in casi selezionati, di antistaminici sistemici o antidepressivi in associazione ad i farmaci anti astinenziali. In tali casi è necessaria una particolare cautela data la scarsità di dati riguardo a tale utilizzo.

### **Antidepressivi**

Come già detto, nel loro insieme gli studi sull'uso di **trazodone** suggeriscono la sua efficacia in una varietà di condizioni connesse all'uso di sostanze alcoliche (intossicazione, astinenza, alterazioni comportamentali, disturbi del sonno), ma soprattutto appaiono promettenti riguardo alla sua specifica tollerabilità nella popolazione di pazienti con disturbo da uso di sostanze alcoliche. Tali dati tuttavia dovranno essere confermati da studi specifici su questa popolazione di pazienti (*Funk, 2013*) (*Borras, de Timary, Constant, Huguelet, & Eytan, 2006*) (*Roccatagliata et al., 1980*) (*Kolla et al., 2011*).

### **Antistaminici sistemici**

Esistono vecchi dati di letteratura sull'impiego di **idrossizina** che al momento attuale non trovano riscontri nella letteratura più recente sull'argomento (*Dilts, Keleher, Hoge, & Haglund, 1977*) (*Schwarz & Fjeld, 1969*) (*Palestine, 1973*).

NOTA AIFA: sono state introdotte, da una nota AIFA del 14 Aprile 2015, ulteriori restrizioni per farmaci contenenti idrossizina: controindicata nei pazienti con accertati prolungamenti dell'intervallo QT acquisito o congenito o con fattori di rischio noti per prolungamento dell'intervallo QT; non è raccomandata nei pazienti anziani; negli adulti la dose massima

Il trattamento farmacologico dell'agitazione psicomotoria

giornaliera deve essere di 100 mg; nei bambini fino a 40 kg di peso la dose massima deve essere di 2 mg/kg al giorno; deve essere usata alla dose minima efficace per il minor tempo possibile.

---

## Capitolo 14 AGITAZIONE NEI PAZIENTI CON DISTURBI CARDIOVASCOLARI

*Comorbidità psichiatrica, vulnerabilità, interazioni farmacologiche e possibilità di trattamento* <sup>25 26</sup>

---

### ***Clinica:***

La comorbidità tra i disturbi psichiatrici e le patologie cardiache è estremamente comune. Nel cardiopatico i fenomeni psicotici, le fasi maniacali e miste dei disturbi bipolari frequentemente si complicano con episodi di agitazione che rendono necessario un rapido intervento (*Testa, Giannuzzi, Sollazzo, et al., 2013*) (*Steilen, van der Heijden, Kok, Sijben, & Verhoeven, 2013*) (*Swartz & Fagiolini, 2012*) (*Feinstein, 2002*). La relazione tra patologia psichica e patologie cardiovascolari è complessa, variegata e multifattoriale, ma proprio per questo motivo è necessario precisare che quando parliamo di psicopatologia acuta in questa specifica popolazione ci si riferisce a pazienti con gravi patologie cardiovascolari in cui si verifica un importante scompenso sul piano psichico. I pazienti psichiatrici con condizioni cardiologiche che non rendono necessaria l'osservazione medica in regime ospedaliero hanno senz'altro necessità di assistenza medica e psichiatrica, ma esulano dalla tipologia di pazienti inclusa in questa trattazione. Ad esempio, l'attacco di panico in un paziente che ha brillantemente recuperato da un infarto non rientra tra le tipologie di pazienti che descriviamo in questo lavoro. Invece un paziente cardiopatico, ricoverato per una fibrillazione cronica oppure per una cardiomiopatia dilatativa, che presenta un episodio psicotico acuto tale da rendere difficile o impossibile prestare l'assistenza necessaria rientra a buon diritto nelle casistiche che andiamo a descrivere.

In un paziente con importante disfunzione cardiaca l'agitazione psicomotoria acuta può avere conseguenze gravissime e la tempestività nella gestione dell'episodio diviene il parametro fondamentale. Un eventuale ritardo nel trattamento dell'agitazione comporta il protrarsi dell'iperattività motoria, dell'importante increzione delle catecolamine e di altri neuromediatrici legati allo stress, che possono contribuire allo scompenso della funzione di pompa del cuore con

---

<sup>25</sup>: Attenzione: la consultazione di questo capitolo non esime in alcun modo il medico dalla consultazione dei testi disponibili, dei dati più aggiornati della letteratura scientifica e delle monografie riguardanti i singoli farmaci prima di effettuare ogni prescrizione.

<sup>26</sup>: Attenzione: molti parametri concorrono a definire un caso clinico ed un paziente non è mai uguale ad un altro. La consultazione di questo capitolo non può assolutamente esimere il clinico da una accurata valutazione del rapporto rischio beneficio di ogni atto terapeutico. Si deve ricordare che tale valutazione potrà condurre a considerazioni ed atti terapeutici del tutto diversi da quanto qui descritto.

gravi conseguenze. In modo particolare quindi i pazienti agitati che presentano importante compromissione della funzionalità d'organo oppure necessitano di presidi terapeutici urgenti o comunque non procrastinabili (necessità di nitrati, fibrinolisi, cardioversione, o angioplastica) dovrebbero essere trattati con tutta la rapidità possibile.

Le opzioni per il trattamento farmacologico dell'agitazione nel paziente cardiopatico rappresentano una sfida straordinariamente complessa per il clinico, che deve agire considerando la necessità di intervenire in tempi brevi, l'estrema sensibilità di questi pazienti agli psicotropi e la via di somministrazione più adeguata ad un paziente in cui i livelli di collaborazione possono essere estremamente scarsi.

In questa popolazione di pazienti si devono considerare sia gli effetti della riduzione del trasporto di ossigeno al sistema nervoso centrale (causati dalla riduzione della funzionalità di pompa del cuore), sia gli effetti sulle funzioni psichiche superiori dei farmaci usati per trattare la condizione cardiologica, sia le possibili interazioni dei trattamenti psicotropi con i trattamenti impiegati in cardiologia, sia (e soprattutto) i possibili effetti dei farmaci psicotropi sulla funzionalità cardiaca (*Saravane et al., 2009*) (*Steylen et al., 2013*) (*Feinstein, 2002*).

Saranno qui affrontati i problemi di terapia nel paziente cardiopatico agitato dal punto di vista dello psichiatra che tenta di stabilizzare il paziente sul piano comportamentale per consentire agli altri colleghi di prestare tutta l'assistenza necessaria. Presupporremo quindi che il paziente, soprattutto trattandosi di un cardiopatico grave, stia ricevendo tutto il supporto possibile dal punto di vista medico generale, chirurgico ed anestesilogico, senza entrare nel dettaglio delle terapie di supporto né di quelle specialistiche differenti da quanto necessario al trattamento dell'agitazione.

Tabella 43

| <b>Elementi da considerare nella terapia del paziente cardiopatico agitato</b>                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>funzionalità residua dell'apparato cardiovascolare</b>                                                                                                                                                   |
| - deficit della funzione di pompa, aritmie, ischemie, necrosi                                                                                                                                               |
| <b>tempistica dell'intervento necessario</b>                                                                                                                                                                |
| - necessità di trattamenti salvavita o comunque non procrastinabili                                                                                                                                         |
| <b>effetti degli psicotropi sulla funzionalità cardiaca</b>                                                                                                                                                 |
| - possibile cardio-tossicità da psicotropi (alterazioni della pressione arteriosa, variazioni della conduzione intra-cardiaca, aritmie ventricolari con perdita della funzione, ischemia, arresto cardiaco) |
| <b>interazioni dei farmaci cardiologici con il trattamento psicotropo</b>                                                                                                                                   |
| possibili interazioni clinicamente significative tra psicotropi e farmaci cardiologici (anti-ipertensivi, digitale, diuretici)                                                                              |
| <b>effetti della cardiopatia sulla cinetica degli psicotropi</b>                                                                                                                                            |
| possibili alterazioni di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione degli psicotropi con conseguenti variabilità dell'effetto ed eventuali problemi di accumulo                               |
| <b>effetti sulla psiche dei farmaci cardiologici</b>                                                                                                                                                        |
| possibile effetto psicotropo di terapie in corso (calcio antagonisti, diuretici, digitale, ACE inibitori)                                                                                                   |

I disturbi cardiaci non alterano direttamente la farmacocinetica degli psicotropi, ma sono una indiretta causa di alterazione del loro assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione. Ad esempio una insufficienza cardiaca destra può causare un aumento della pressione venosa centrale e limitare il flusso venoso proveniente dal sistema venoso epatico e dalla parete intestinale. La diretta conseguenza è la formazione di un edema della parete intestinale che riduce l'assorbimento dei farmaci somministrati per via orale.

Una insufficienza cardiaca sinistra può invece portare ad una riduzione del flusso ematico a livello sistemico, quindi anche a livello epatico e renale, con riduzione del metabolismo dei farmaci ed eventuali problemi di accumulo. Per tali motivi in concomitanza con una riduzione del flusso ematico è buona norma ridurre il dosaggio della maggior parte delle sostanze psicoattive (*Ferrando et al., 2010*).

Per quanto riguarda l'effetto psicotropo delle molecole impiegate in cardiologia, alcuni dei farmaci più comunemente utilizzati come i calcio antagonisti, i diuretici ed alcuni ACE inibitori possono causare gravi alterazioni del tono dell'umore (*Keller & Frishman, 2003*). Altri farmaci impiegati in cardiologia (come la digossina) possono causare in determinati pazienti stati confusionali anche

gravi, complicati da fenomeni allucinatori ed agitazione. Diventa quindi necessario raccogliere ogniqualvolta possibile informazioni riguardo agli eventuali trattamenti assunti dal paziente cardiopatico che giunge all'osservazione in stato di agitazione per escludere eventuali componenti iatrogene del disturbo.

Vi sono numerose possibili interazioni tra i trattamenti psicotropi e quelli impiegati in cardiologia. Nella programmazione del trattamento del cardiopatico agitato si dovrebbero quindi ricordare almeno le più comuni interazioni clinicamente significative tra farmaci antipsicotici e terapie cardiologiche.

Ricordiamo di seguito alcune possibilità:

Tabella 44

| Interazioni con farmaci antipsicotici |                                                             |                                                                            |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Farmaci Cardiovascolari               | Classe di Antipsicotici                                     | Possibili interazioni                                                      |
| <b>Ace Inibitori</b>                  | Fenotiazine (Clorpromazina)                                 | Ipotensione ortostatica                                                    |
| <b>Amiodarone</b>                     | Fenotiazine, Pimozide, butirrofenoni                        | Allungamento del QTc, remota possibilità di morte improvvisa               |
| <b>Alfa Agonisti (Norepinefrina)</b>  | Fenotiazine, Atipici, Clozapina                             | Antagonismo sugli effetti pressori                                         |
| <b>Antiaritmici (ibutilde)</b>        | Fenotiazine, Atipici, butirrofenoni                         | Allungamento del QTc, morte improvvisa                                     |
| <b>Anticoagulanti</b>                 | Fenotiazine, Clozapina                                      | Riduzione dei livelli di protrombina                                       |
| <b>Alfa Metildopa</b>                 | Fenotiazine, Atipici, Clozapina                             | Ipotensione, effetti collaterali neurologici con Aloperidolo               |
| <b>Beta Bloccanti</b>                 | Fenotiazine (Clorpromazin e tioridazina) Atipici, Clozapina | Incremento dell'effetto ipotensivo                                         |
| <b>Clonidina</b>                      | Fenotiazine (flufenazina), Atipici, Clozapina               | Ipotensione, Delirium                                                      |
| <b>Diuretici</b>                      | Fenotiazine, Atipici, Clozapina                             | Incremento dell'effetto ipotensivo, allungamento del QTc, morte improvvisa |
| <b>Guanetidina</b>                    | Fenotiazine, Atipici, Clozapina                             | Antagonismo sull'effetto anti ipertensivo                                  |
| <b>Beta Agonisti</b>                  | Fenotiazine, Atipici, Clozapina                             | Ipotensione                                                                |
| <b>Digitalici</b>                     | Fenotiazine                                                 | La tioridazina può annullare l'effetto inotropo                            |
| <b>Nitrati</b>                        | Fenotiazine                                                 | Incremento dell'effetto ipotensivo                                         |
| <b>Chinidina</b>                      | Fenotiazine                                                 | Può potenziare l'effetto inotropo                                          |

modificato da: (Feinstein RE. Cardiovascular effects of novel antipsychotic medications. Heart Dis. 2002 May-Jun;4(3):184-90)

La cardiotossicità da psicotropi è, tra gli eventi legati al trattamento farmacologico, quello che più spesso mette il paziente in pericolo durante il trattamento di fase acuta. In generale la tossicità cardiovascolare iatrogena può presentarsi con alterazioni della pressione arteriosa (ipotensione) o con variazioni della conduzione intra-cardiaca che possono portare a gravi disturbi del ritmo (fibrillazione, torsione di punta), oppure ancora può manifestarsi direttamente con eventi ischemici o aritmie che possono portare alla perdita della funzione contrattile del muscolo ed all'arresto cardiaco (*Feinstein, 2002*).

#### - Ipotensione

L'ipotensione può essere dovuta alla vasodilatazione, ad insufficiente contrattilità miocardica oppure ad entrambi. Si ritiene che tra gli antipsicotici la clorpromazina, e la quetiapina siano quelli gravati dal più alto rischio di indurre ipotensione in ragione delle loro proprietà di bloccare i recettori alfa-adrenergici (*Arnt & Skarsfeldt, 1998*). Nell'ambito degli antidepressivi anche i triciclici ed il trazodone, essendo dotati di proprietà alfa-litiche, dovrebbero essere considerati a rischio di indurre ipotensione (*R. M. Lane, Sweeney, & Henry, 1994*) (*Glassman, 1998*).

Tutti gli antipsicotici atipici condividono, seppure in misura variabile, una certa affinità per i recettori alfa1-adrenergici (*Crumb et al., 2006*) e quindi potrebbero teoricamente causare vasodilatazione con conseguente ipotensione. Tuttavia in un lavoro sull'argomento (*Hock et al 2008*) l'ipotensione è stata riscontrata raramente nel trattamento con atipici con l'eccezione di quetiapina e tra tutti i casi registrati solo il 28% dei pazienti aveva richiesto un trattamento specifico con vasopressori per fenomeni ipotensivi.

Per quel che riguarda gli antipsicotici tipici l'ipotensione sembra un problema maggiore con gli antipsicotici a bassa potenza (clorpromazina) rispetto a quelli ad alta potenza (aloperidolo), anche se tale rischio non può essere totalmente escluso.

#### - Aritmie

Le aritmie cardiache possono essere causate da diversi meccanismi. I due più comunemente suggeriti per i farmaci psichiatrici sono: antagonismo sui canali del sodio (che produce prolungamento della durata dell'intervallo QRS e conseguentemente aritmie ventricolari) e l'antagonismo sui canali del potassio che produce prolungamento dell'intervallo QT e

conseguentemente possibile torsione di punta. Oltre all'uso di psicotropi varie condizioni mediche e molti altri farmaci possono contribuire a modificare il QT.

Tabella 45

| Farmaci che possono causare allungamento del QTc                                                 |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Antiaritmici</b>                                                                              |  |
| Classe IA: disopiramide, N-acetil procainamide, procainamide, chinidina                          |  |
| Classe III: amiodarone, bepridil, sotalolo                                                       |  |
| <b>Antibiotici</b>                                                                               |  |
| Eritromicina, fluorochinoloni, pentamidina, trimetoprim/sulfametossazolo                         |  |
| <b>Antimalarici</b>                                                                              |  |
| Chinina, cloroquina                                                                              |  |
| <b>Calcioantagonisti</b>                                                                         |  |
| Bepridil, prenilamina                                                                            |  |
| <b>Antipsicotici</b>                                                                             |  |
| Clorpromazina, droperidolo, aloperidolo (ad alte dosi e.v.), pimozide, tioridazina, ziprasidone  |  |
| <b>Antidepressivi</b>                                                                            |  |
| Tutti i triciclici (soprattutto amitriptilina, doxepina, maprotilina), citalopram, sali di litio |  |
| <b>Altri</b>                                                                                     |  |
| Amantadina, ketanserina, probucolo, succinilcolina, tacrolimus, vasopressina                     |  |

modificato da: (Feinstein RE. Cardiovascular effects of novel antipsychotic medications. Heart Dis. 2002 May-Jun;4(3):184-90)

Per quanto riguarda invece il rischio degli psicotropi di indurre aritmie e compromettere la funzione contrattile cardiovascolare i rischi maggiori sembrano riconducibili all'uso di antipsicotici di prima generazione ed in modo particolare all'uso di aloperidolo. Abbiamo in più occasioni ricordato come recenti evidenze convergano nell'associare l'impiego di tale farmaco con l'alto rischio di compromissione della ripolarizzazione cardiaca e la conseguente possibilità di indurre disturbi del ritmo che compromettano la funzionalità ventricolare (fibrillazione ventricolare e torsione di punta) (Di Salvo & O'Gara, 1995) (O'Brien, Rockwood, & Suh, 1999) (Wilt et al., 1993).

Se le aritmie da antipsicotici di prima generazione sono ben documentate, molto più complessa è la questione delle aritmie legate all'impiego di antipsicotici di seconda generazione.

Riportiamo a tale proposito un elenco dei più comuni effetti indesiderati legati all'impiego di antipsicotici atipici.

Tabella 46

| Effetti cardiaci degli Antipsicotici Atipici |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                       |                                                                                                  |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Farmaco                                      | Alterazioni ECG                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Alterazioni Vascolari                                                                                                                                                                 | Effetti Cardiaci                                                                                 |
| <b>Clozapina</b>                             | ↑ QTc (rischio basso), tachicardia (25%), sovraslivellamento del tratto ST, sottoslivellamento del tratto ST, alterazioni specifiche dell'onda T. Raramente: fibrillazione striale, extrasistoli ventricolari                                                                                        | Ipotensione ortostatica (9%), ipertensione (4%). Raramente: edema periorbitale, trombosi venosa profonda, embolia polmonare; Molto Raramente: TIA                                     | Dolore anginoso; Raramente: arresto cardiaco, morte improvvisa, IMA, pericardite, miocardiopatia |
| <b>Risperidone</b>                           | ↑ QTc (rischio basso), tachicardia (5%); Raramente: palpitazioni, blocco atrioventricolare; Molto Raramente: tachicardia ventricolare, extrasistoli, commessi prematuri sopraventricolari, inversione dell'onda T, sottoslivellamento del tratto ST                                                  | Ipotensione ortostatica (>5%, dose dipendente), ipertensione (rischio basso o nullo)                                                                                                  | Raramente: IMA; Molto Raramente: Angina, miocardite                                              |
| <b>Olanzapina</b>                            | ↑ QTc (rischio basso o nullo), tachicardia (3%); Raramente: bradicardia, palpitazioni, extrasistoli ventricolari; Molto Raramente: fibrillazione striale                                                                                                                                             | Ipotensione ortostatica (>5%), ipertensione (rischio basso)                                                                                                                           | Raramente: scompenso cardiaco, arresto cardiaco; Molto Raramente: angina, miocardite             |
| <b>Quetiapina</b>                            | ↑ QTc (rischio basso), tachicardia (7%); Frequentemente: palpitazioni; Raramente: bradicardia, aritmie, alterazioni dell'onda T, blocco di branca; Molto Raramente: fibrillazione striale atrioventricolare, blocco di branca di primo grado, sovraslivellamento del tratto ST, allungamento del QRS | Ipotensione (7%), ipertensione (rischio basso o nulla), sincope (1%); Raramente: vasodilatazione, emicrania, ischemia cerebrale, accidenti cerebrovascolari, trombosi venosa profonda | Molto raramente: angina, scompenso cardiaco                                                      |

| Effetti cardiaci degli Antipsicotici Atipici |                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                  |                                                               |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Farmaco                                      | Alterazioni ECG                                                                                                                                                                                                                                         | Alterazioni Vascolari                                                                                                                                            | Effetti Cardiaci                                              |
| <b>Ziprasidone</b>                           | ↑ QTc (rischio moderato), rischio di torsione di punta, tachicardia (2%); Raramente: bradicardia, fibrillazione atriale; Molto Raramente: blocco atrioventricolare di primo grado, blocco di branca, alterazioni del tratto ST, alterazioni dell'onda T | Ipotensione (1%), Ipertensione (1%); Molto Raramente: tromboflebiti, trombosi venosa profonda, embolia polmonare, ictus cerebrale, altri eventi cerebrovascolari | Raramente: angina; Molto Raramente: cardiomegalia, miocardite |

modificato da: (Feinstein RE. Cardiovascular effects of novel antipsychotic medications. *Heart Dis.* 2002 May-Jun;4(3):184-90)

Gli antipsicotici atipici differiscono sostanzialmente tra loro anche nell'ambito dei possibili effetti aritmogeni (Leucht et al., 2013). Esistono casi di prolungamento dell'intervallo QRS successivi al sovradosaggio di risperidone, quetiapina e ziprasidone (Leucht et al., 2013) (Beach, Celano, Noseworthy, Januzzi, & Huffman, 2013) (Camm et al., 2012). Gli studi in vitro suggeriscono che risperidone e olanzapina abbiano un'affinità relativamente bassa per i canali cardiaci del sodio, ed i dati sembrano indicare che un prolungamento dell'intervallo QRS non sia un effetto comune di questi farmaci (Crumb et al., 2006). L'affinità di quetiapina per i canali cardiaci del sodio non è ben descritta, ma in un certo numero di casi di sovradosaggio con quetiapina viene descritto un prolungamento dell'intervallo QRS simile a quello che si verifica con farmaci antiaritmici tipo 1A (effetto chinidino-simile). Tuttavia in tali casi non è stato evidenziato alcun caso di collasso cardiovascolare, suggerendo che il sovradosaggio da quetiapina possa essere meglio tollerato rispetto ad un sovradosaggio con altri farmaci che prolungano l'intervallo QRS (es. antidepressivi triciclici). (Crumb et al., 2006). Nell'ambito degli antipsicotici atipici olanzapina e aripiprazolo sono considerati tra quelli meno gravati da rischio di aritmogenicità.

#### - Ischemia

Il livello delle conoscenze attuali è tale da non poter stabilire con certezza se l'uso di antipsicotici sia associato o meno con l'aumento dell'incidenza di ischemie miocardiche negli adulti.

Al momento gli studi disponibili non hanno trovato un'associazione incontrovertibile tra impiego dei farmaci e rischio per i pazienti. In una revisione della letteratura sull'argomento gli autori riportano che l'uso di antipsicotici tipici è stato associato con un aumento del rischio di infarto

miocardico in quattro studi, ma avvertono anche che tale aumento si basa su di un numero molto esiguo di eventi registrati. Nella stessa revisione sono stati inclusi due studi che hanno invece indagato l'associazione tra infarto miocardico e uso di antipsicotici atipici, rilevando in un caso una associazione debole e nell'altro nessuna associazione. Gli autori avvertono che questi risultati devono essere interpretati con cautela data la loro eterogeneità, i consistenti limiti, la scarsa qualità metodologica e l'abbondanza dei fattori di confondimento nei lavori effettuati finora sull'argomento (*Brauer, Douglas, & Smeeth, 2011*).

### **Terapia:**

In linea generale per mantenere il massimo profilo di sicurezza possibile la valutazione del paziente cardiopatico dovrebbe includere almeno il monitoraggio del ritmo cardiaco e della pressione arteriosa ed inoltre, se possibile, degli elettroliti, dell'emocromo ed un dosaggio degli enzimi cardiaci (CPK totale, il CK-MB e le LDH, Mioglobina e Troponina) durante il trattamento.

### **Antipsicotici Tipici**

Un prolungamento dell'intervallo QTc è stato segnalato con l'uso terapeutico di molti farmaci antipsicotici ed alcuni studi hanno suggerito un legame tra questi farmaci e casi di morte improvvisa. Su tali basi è stata formulata l'ipotesi che il prolungamento farmaco-indotto dell'intervallo QTc possa produrre aritmie. Questi studi si sono concentrati su un uso cronico, ma le loro conclusioni sono state estese a casi di pazienti che assumevano il farmaco in sovradosaggio.

Date quindi le possibili alternative ed in ragione delle restrizioni prescrittive, l'impiego di antipsicotici tipici in questa popolazione di pazienti non è consigliabile.

### **Antipsicotici Atipici**

Sebbene sia documentato un possibile prolungamento dell'intervallo QTc collegato con l'uso di atipici, fino a questo momento è stato possibile identificare solo rarissimi casi in cui questo abbia potuto innescare gravi disturbi del ritmo e molti altri autori concordano sulla sicurezza cardiovascolare dei farmaci antipsicotici atipici anche in caso di sovradosaggio (*Crumb et al., 2006*) (*Minns & Clark, 2012*). Il rischio cardiovascolare sembra molto differente a secondo della molecola utilizzata (*Leucht et al., 2013*) e, mentre per alcuni atipici sembra necessaria una certa cautela (**ziprasidone**), per altri (**aripiprazolo, olanzapina**) invece vi sono dati favorevoli al loro impiego in

questa popolazione di pazienti, previa una accurata valutazione del rapporto rischio-beneficio (*Jerrell & McIntyre, 2007*) (*Hermes, Sernyak, & Rosenheck, 2013*).

### **Antidepressivi**

La sicurezza di **Trazodone** è stata verificata utilizzandolo in pazienti affetti da patologie cardiache e depressione. L'allungamento del QT sembra essere minimo, tranne nei casi di sovradosaggio. Il farmaco presenta però un effetto paragonabile a quello di un antiaritmico di tipo 1A, pertanto va evitato l'utilizzo concomitante ad ogni altro antiaritmico. Il Trazodone è controindicato nei pazienti in terapia con amiodarone in quanto può causare tachicardia ventricolare, allungamento del QT e Blocco AV (*Strain et al., 1999*) (*Bucknall et al., 1988*) (*Strain et al., 2002*). Il principale limite in questa popolazione di pazienti è legato all'effetto ipotensivo ed alla conseguente possibilità di tachicardia riflessa, per cui l'uso di trazodone non è consigliato nella maggioranza dei pazienti con cardiopatie.

### **Benzodiazepine**

Le Benzodiazepine sono rapidamente efficaci, non hanno effetto diretto sulla frequenza cardiaca e sulla pressione arteriosa e il loro utilizzo è sicuro sia in monoterapia che in associazione con altri farmaci (*Huffman & Stern, 2003*). Con l'eccezione dei casi di scompenso cardiaco, in cui è presente compromissione degli scambi polmonari, le benzodiazepine potrebbero essere considerate come i farmaci di prima scelta. Il **Lorazepam** sembra essere la benzodiazepina più sicura da prescrivere nel paziente cardiopatico, in quanto non necessita di metabolismo epatico di Fase I e non è influenzata da un alterato volume di distribuzione in caso di insufficienza cardiaca. Altre benzodiazepine con emivita più lunga e dotate di metaboliti attivi come il **Diazepam** possono anch'esse essere utilizzate, pur con la cautela necessaria legata alla possibilità di accumulo. Si ricorda la cautela necessaria nei pazienti che, oltre a patologia cardiovascolare, presentano anche alterazioni cognitive oppure forme di delirium (*Ferrando et al., 2010*).

### **Antistaminici sistemici**

L'utilizzo di **Prometazina** è al limite dell'indicazione, essendone indicato l'uso solo come sedativo ipnotico e per le turbe emotive di lieve entità. Sebbene il farmaco sia dotato di una tollerabilità a livello cardiovascolare migliore rispetto a quella dei neurolettici, dati i suoi effetti anticolinergici è opportuna una certa cautela nei pazienti con patologie cardiovascolari (*Genovese & Spadaro, 1997*).

Le formulazioni per somministrazione orale di **Idrossizina** sono indicate nel trattamento a breve termine degli stati ansiosi, mentre le indicazioni della soluzione iniettabile si estendono al trattamento d'urgenza degli stati di agitazione (*Darmstadter & Mock, 1965*) (*Schubert, 1984*). Il farmaco è dotato di effetti anticolinergici per cui è necessaria cautela nelle affezioni cardiovascolari (*Genovese & Spadaro, 1997*), ma non è controindicato. Al momento mancano studi specifici riguardo all'impiego di entrambi i farmaci in questa specifica popolazione di pazienti.

NOTA AIFA: sono state introdotte, da una nota AIFA del 14 Aprile 2015, ulteriori restrizioni per farmaci contenenti idrossizina: controindicata nei pazienti con accertati prolungamenti dell'intervallo QT acquisito o congenito o con fattori di rischio noti per prolungamento dell'intervallo QT; non è raccomandata nei pazienti anziani; negli adulti la dose massima giornaliera deve essere di 100 mg; nei bambini fino a 40 kg di peso la dose massima deve essere di 2 mg/kg al giorno; deve essere usata alla dose minima efficace per il minor tempo possibile.

---

## Capitolo 15 AGITAZIONE NEI PAZIENTI CON ALTERATA FUNZIONALITÀ RENALE

*Deficit d'organo e cinetica degli psicotropi, encefalopatia uremica, dialisi, trattamenti* <sup>27 28</sup>

---

### ***Clinica:***

La salute mentale dei pazienti con malattia renale cronica è stata poco studiata e pochissimo è stato pubblicato sulle opzioni terapeutiche in questa specifica popolazione (*Szeifert, Hamvas, Adorjani, & Novak, 2009*) (*Raymond, Wazny, & Honcharik, 2008*) (*Fabrazzo & De Santo, 2006*).

L' utilizzo di farmaci psicotropi nel nefropatico non è raro: sia per la frequente comorbidità tra disturbi mentali e disturbi della funzionalità renale (*Kimmel, Thamer, Richard, & Ray, 1998*), sia per i possibili effetti dell'insufficienza dell'organo sullo stato psichico (*Burn & Bates, 1998*).

Le patologie renali possono frequentemente arrivare ad interferire con il funzionamento del sistema nervoso centrale, con una probabilità che aumenta in proporzione all'avanzare del decadimento della funzionalità dell'organo ed alla conseguente riduzione della sua capacità di eliminare cataboliti (*Burn & Bates, 1998*). Per la valutazione del nefropatico che presenta episodi di agitazione psicomotoria sarà quindi opportuno, ogniqualvolta sia possibile, quantificare il livello di insufficienza d'organo ed inoltre tentare di sapere se l'insufficienza d'organo si è sviluppata acutamente oppure lungo un prolungato periodo di tempo.

---

<sup>27</sup>: Attenzione: la consultazione di questo capitolo non esime in alcun modo il medico dalla consultazione dei testi disponibili, dei dati più aggiornati della letteratura scientifica e delle monografie riguardanti i singoli farmaci prima di effettuare ogni prescrizione.

<sup>28</sup>: Attenzione: molti parametri concorrono a definire un caso clinico ed un paziente non è mai uguale ad un altro. La consultazione di questo capitolo non può assolutamente esimere il clinico da una accurata valutazione del rapporto rischio beneficio di ogni atto terapeutico. Si deve ricordare che tale valutazione potrà condurre a considerazioni ed atti terapeutici del tutto diversi da quanto quivi descritto.

Tabella 47

| Definizione e criteri operativi di patologia renale                                   |                                                 |                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>British National Formulary</b>                                                     |                                                 |                                                              |
| Riduzione della velocità di filtrazione glomerulare (GFR):                            |                                                 |                                                              |
| lieve (20-50 ml / min)                                                                | moderata (10-20 ml / min)                       | grave (0-10 mL / minuto)                                     |
| <b>National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)</b> |                                                 |                                                              |
| Compromissione della filtrazione glomerulare per superficie:                          |                                                 |                                                              |
| moderata<br>(30 -59 ml/minute/1.73 m <sup>2</sup> )                                   | grave<br>(15-29 ml/minute/1.73 m <sup>2</sup> ) | insufficienza renale<br>(<15 ml/minute/1.73 m <sup>2</sup> ) |

*modificato da: Vidal L, Shavit M, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Systematic comparison of four sources of drug information regarding adjustment of dose for renal function. BMJ. 2005;331(7511):263 e da K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002;39(2 suppl 1):S1-266)*

L'entità ed il tempo in cui si è sviluppato il deficit di funzionalità renale aiuteranno a delineare alcune ipotesi in merito all'eziologia dell'agitazione. Nei pazienti con insufficienza renale lieve (magari di recente insorgenza) uno scompenso comportamentale acuto con agitazione psicomotoria sarà poco probabilmente riconducibile alla patologia d'organo, per cui sarà opportuno non trascurare la ricerca di altre possibili cause (esotossiche, ambientali, psicopatologiche). Nei pazienti con insufficienza renale cronica (magari in stato avanzato) sarà invece più probabile il coinvolgimento della patologia d'organo nella fisiopatologia del disturbo comportamentale. In quest'ultimo caso l'approccio sarà prevalentemente mirato alla stabilizzazione sul piano comportamentale del paziente ma comprenderà anche un trattamento dialitico per ristabilire la fisiologica omeostasi. L'emodialisi permette infatti di rimuovere dal torrente circolatorio sia alcuni farmaci che la maggior parte dei prodotti tossici del metabolismo, ed oltre a consentire il ristabilimento del normale equilibrio idro-elettrolitico, contribuisce direttamente a migliorare anche il funzionamento cerebrale.

Nei pazienti in cui l'insufficienza renale è probabilmente estranea al disturbo comportamentale ed in cui invece sono altamente probabili cause extra-renali è comunque importante considerare l'insufficienza d'organo. Episodi maniacali o psicotici acuti possono verificarsi improvvisamente in pazienti la cui ridotta funzionalità renale non ha nulla a che vedere con la fisiopatologia del disturbo comportamentale. In tali soggetti sarà tuttavia necessaria una accurata scelta tra i farmaci che possono essere impiegati per poter trattare l'agitazione con sicurezza ed efficacia.

In questo contesto i principi guida comprenderanno (oltre ad una accurata scelta) una titolazione lenta dei farmaci, l'impiego di bassi dosaggi all'inizio del trattamento ed un attento monitoraggio della risposta clinica (*Baghdady, Banik, Swartz, & McIntyre, 2009*).

Una funzionalità renale non ottimale è associata ad alterazioni clinicamente significative praticamente in tutte le dimensioni della farmacocinetica di molti degli agenti psicotropi. La decisione riguardo alla dose sicura ed efficace deve essere pertanto individualizzata per ogni singolo farmaco. Purtroppo affermazioni certe in termini di controindicazione assoluta riguardo all'uso dei singoli composti psicoattivi vanno oltre i dati disponibili; tuttavia in generale gli psicotropi che dipendono dalla normale funzione renale per il loro smaltimento richiedono quantomeno una variazione del normale dosaggio ed in molti casi dovrebbero essere evitati del tutto (*Baghdady et al., 2009*). Il medico dovrebbe, ogniquale volta sia possibile, orientare la scelta del trattamento verso farmaci che dipendono il meno possibile dalla normale funzionalità renale per essere smaltiti dall'organismo.

Molti degli psicotropi utili nel trattamento dell'agitazione in pazienti nefropatici vengono prevalentemente metabolizzati a livello epatico, oppure possono essere efficacemente rimossi dal torrente circolatorio mediante procedure di dialisi. Per fornire alcuni esempi tra gli antipsicotici aripiprazolo ed asenapina non richiederebbero aggiustamenti di dosaggio, mentre il risperidone può essere utile, anche se è necessaria una riduzione della dose. La maggioranza dei pazienti con insufficienza renale grave tollerano molto bene le benzodiazepine somministrate per via parenterale (*Seifter & Samuels, 2011*). In linea generale è comunque opportuno non somministrare più di due terzi della dose massima consigliata per il paziente con normale funzione renale, considerando tale dosaggio come soglia massima per un paziente nefropatico oppure in trattamento emodialitico (*Levy, 1990*).

Nel tempo i pazienti con insufficienza renale cronica che non ricevono una adeguata terapia possono sviluppare un complesso di sintomi denominati encefalopatia uremica che, partendo da un lieve appannamento sensoriale, possono progredire fino a forme caratterizzate da tremori, mioclonie multifocali, convulsioni ed in seguito da progressive restrizioni del sensorio con sopore, coma ed infine exitus (*Mahoney & Arieff, 1982*).

Le manifestazioni dell'encefalopatia uremica (vedi tabella) assumono tipicamente un andamento fluttuante e normalmente si accompagnano ad un corteo di segni fisici complicati da problemi mnesici e cognitivi (*Burn & Bates, 1998*). Nell'encefalopatia uremica, oltre alle alterazioni idroelettrolitiche e della funzionalità renale, risultano spesso alterati anche l'esame del fluido

cerebrospinale, l'elettroencefalogramma ed il brain imaging, che però non presentano reperti patognomonic.

L'agitazione psicomotoria è piuttosto comune tra i pazienti con encefalopatia uremica che non sono in trattamento, ma anche quelli che ricevono una adeguata terapia dialitica non possono essere considerati del tutto al sicuro da fenomeni di questo tipo (*Fraser & Arieff, 1988*) (*Burn & Bates, 1998*).

Tabella 48

| Encefalopatia Uremica                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cambiamenti progressivi dello stato fisico e mentale</b>                          |
| - labilità emotiva, depressione, deficit mnesici, deficit cognitivi, disforia        |
| - tremori fini, asterixis ed iperreflessia, perdita intermittente del tono muscolare |
| - stato confusionale agitato, sintomi psicotici, aggressività, convulsioni           |
| - sonnolenza, sopore, coma, exitus.                                                  |

*modificato da Baghdady NT, Banik S, Swartz SA, McIntyre RS "Psychotropic drugs and renal failure: translating the evidence for clinical practice" Adv Ther. 2009 Apr;26(4):404-24. Epub 2009 May 4*

Una volta che gli episodi acuti di agitazione vengono efficacemente controllati con il trattamento psicotropo la maggior parte delle altre manifestazioni che interessano il sistema nervoso centrale sono reversibili con la dialisi entro pochi giorni o settimane, sebbene lievi segni di encefalopatia uremica possano persistere più a lungo. Il trapianto renale effettuato con successo in genere si traduce nella risoluzione della sindrome di encefalopatia uremica in pochi giorni.

### ***Terapia:***

#### ***Antipsicotici Tipici***

L' **Aloperidolo** sembra essere un farmaco di sicuro impiego anche nelle insufficienze renali più gravi almeno sulla base della sua minima escrezione nelle urine (<1%), tuttavia gli squilibri elettrolitici associati ad insufficienza renale possono comportare un aumentato rischio di aritmie cardiache (prolungamento dell'intervallo QT) se esposti a trattamento antipsicotico. La frequenza delle alterazioni idro-elettrolitiche può rappresentare un limite nell'uso (soprattutto parenterale) di

aloperidolo in questa popolazione di pazienti. Quando possibile, un controllo dell'equilibrio idro-elettrolitico consentirà un impiego sicuro del farmaco.

Gli antipsicotici fenotiazinici possono indurre ipotensione e quindi aggravare una eventuale pre esistente vulnerabilità nel controllo pressorio in pazienti con deterioramento della funzionalità renale. Per tale motivo le fenotiazine (ed in particolare **clorpromazina** e **promazina**) sono da considerarsi farmaci di seconda scelta in questa popolazione di pazienti.

### ***Antipsicotici Atipici***

Non sono ancora disponibili studi effettuati con dosi multiple nell'insufficienza renale, tuttavia, studi su dose singola illustrano la sicurezza dell'uso di **olanzapina** in questa tipologia di pazienti, anche se sembra consigliabile un adeguamento del dosaggio. Un notevole effetto avverso associato alla terapia con olanzapina è la esacerbazione dei disturbi metabolici, una causa comune di insufficienza renale cronica. Tuttavia nel trattamento dei disturbi comportamentali di fase acuta il farmaco può essere impiegato con un considerevole margine di sicurezza.

Alcuni studi riportano che la farmacocinetica di **ziprasidone** è scarsamente modificata nei pazienti con funzione renale compromessa. Tale farmaco potrebbe quindi essere considerato nel trattamento dell'agitazione nel paziente nefropatico (*Aweeka et al., 2000*) (*Sheehan, Sliwa, Amatniek, Grinspan, & Canuso, 2010*), tuttavia le frequenti alterazioni idroelettrolitiche e le loro conseguenze cardiologiche limitano l'impiego di questo farmaco nei pazienti con alterata funzionalità renale.

Vi sono dati sul trattamento con **aripiprazolo** di pazienti con insufficienza renale di vario grado in base ai quali non sembrano necessari aggiustamenti di dosaggio (*Mallikaarjun, Shoaf, Boulton, & Bramer, 2008*). Si dovrebbe comunque ricordare la necessità di una riduzione cautelativa dei dosaggi nei pazienti con insufficienza renale grave. In ragione di quanto sopra (e della possibilità di somministrare il farmaco sia per via parenterale che per via orale) l'impiego di aripiprazolo può essere considerata una delle opzioni migliori in questa tipologia di pazienti.

Data la sua recente introduzione, al momento vi sono dati estremamente limitati riguardo all'impiego di **asenapina** nell'agitazione (*Pratts M, Citrome L, Grant W, Leso L, Opler LA. 2014*)(*Amann, Wesuls, Landin Romero, & Grunze, 2013*), tuttavia la sua formulazione orodispersibile può essere utile in questa specifica popolazione di pazienti, soprattutto dato che non è richiesto alcun aggiustamento di dosaggio nell'insufficienza renale.

### **Benzodiazepine**

Praticamente tutte le benzodiazepine hanno il vantaggio di avere un'ampia finestra terapeutica, che ne consente la flessibilità di dosaggio e l'utilizzo mediante diverse vie di somministrazione. Il loro metabolismo quasi esclusivamente epatico le rende una delle più sicure opzioni, non richiedendo alcun aggiustamento di dosaggio nei pazienti con insufficienza renale.

### **Antidepressivi**

Sono disponibili dati limitati sugli effetti dell'insufficienza renale sul profilo farmacocinetico di **trazodone**. L'emivita del farmaco sembra rimanere immutata nei pazienti sottoposti ad emodialisi, anche se l'effetto della dialisi sui metaboliti resta sconosciuto. E' stato riportato che l'emodialisi non accelera l'eliminazione di trazodone. In conclusione trazodone non necessita di aggiustamenti del dosaggio nell'insufficienza renale e può essere utilizzato con sicurezza in questa popolazione di pazienti limitatamente alle indicazioni.

---

## Capitolo 16 AGITAZIONE NEI PAZIENTI CON ALTERATA FUNZIONALITÀ' EPATICA

*Deficit degli emuntori e cinetica degli psicotropi, encefalopatia epatica* <sup>29 30</sup>

---

### **Clinica:**

La correlazione tra disturbi epatici e sintomi psichiatrici è nozione comune (*Chadwick, 1950, p. 191*) (*Sherlock S. Hepatic Encephalopathy: Historical Review Up to 1975. In Record, Al-Mardini, & Medicine, 1997, pp. 159-163*), così come lo è il fatto che le patologie epatiche e la patologia psichica possano influenzarsi a vicenda. Nel caso specifico del paziente epatopatico con agitazione psicomotoria il rapporto tra epatopatia e psicopatologia riguarda sia la diagnosi che la terapia.

Ai fini della diagnosi è essenziale discriminare le forme di agitazione causate da una disfunzione epatica da quelle provocate da meccanismi extra epatici. Per quanto riguarda la terapia del paziente epatopatico con agitazione invece si dovrà tenere conto di importanti alterazioni nelle capacità del paziente di metabolizzazione i farmaci psicoattivi, con le relative e non trascurabili implicazioni per la loro tollerabilità.

La grave compromissione della funzionalità epatica comporta la perdita della sua funzione di detossificazione dell'organismo, con il conseguente accumulo di sostanze neurotossiche, falsi neuro-trasmettitori ed un ridotto apporto cerebrale di sostanze essenziali che possono arrivare a compromettere il funzionamento del sistema nervoso centrale configurando una "encefalopatia epatica".

La diagnosi di encefalopatia epatica nel paziente con agitazione è indirizzata dalla presenza dei sintomi e segni tipici dell'insufficienza epatica (ittero, ascite, edemi periferici, foetor epaticus), nonché da alterazioni dei riflessi (iperreflessia, segno di Babinski) e della motricità (flapping tremor/asterixis).

---

<sup>29</sup>: Attenzione: la consultazione di questo capitolo non esime in alcun modo il medico dalla consultazione dei testi disponibili, dei dati più aggiornati della letteratura scientifica e delle monografie riguardanti i singoli farmaci prima di effettuare ogni prescrizione.

<sup>30</sup>: Attenzione: molti parametri concorrono a definire un caso clinico ed un paziente non è mai uguale ad un altro. La consultazione di questo capitolo non può assolutamente esimere il clinico da una accurata valutazione del rapporto rischio beneficio di ogni atto terapeutico. Si deve ricordare che tale valutazione potrà condurre a considerazioni ed atti terapeutici del tutto diversi da quanto quivi descritto.

Sul piano psichico i sintomi del paziente variano dall'irritabilità, al discontrollo comportamentale, all'inversione del ritmo sonno-veglia, fino ad arrivare alla compromissione dello stato di coscienza con letargia che, dopo una fase oscillante, giunge al coma ed infine all'exitus.

Nell'esame dei fenomeni acuti di agitazione nell'epatopatico bisognerebbe tentare di stabilire prima possibile se l'agitazione possa essere dovuta ad un disturbo psichiatrico, oppure se possa essere invece una diretta conseguenza della encefalopatia epatica. In quest'ultimo caso, oltre a ripristinare l'accessibilità del paziente attraverso un trattamento psicotropo, sarà necessario dare priorità anche al trattamento medico dell'epatopatia per poter ottenere un ulteriore miglioramento dei sintomi.

Quando la caduta delle capacità di detossificazione da parte del fegato è chiaramente implicata nella sindrome comportamentale l'approccio terapeutico dovrebbe comprendere anche procedure di controllo dell'accumulo dei tossici. Per questo scopo, oltre al trattamento psicotropo, dovrebbe essere impostata anche una terapia medica mirata a ridurre il sovraccarico di sostanze azotate. Possono essere utili lassativi (es. lattulosio) ed antibiotici non assorbibili (es. neomicina o rifaximina), assieme ad una pulizia intestinale ed una adeguata terapia nutrizionale (nutrizione ipoproteica). Nei pazienti che giungono a questo stadio e che rispondono scarsamente ai trattamenti la possibilità di un trapianto epatico può e dovrebbe essere tenuta in considerazione.

Per quanto riguarda il problema dell'impiego dei farmaci psicotropi nel paziente epatopatico agitato si deve considerare da un lato che un certo numero di farmaci psichiatrici influisce sulle funzioni epatiche (*Ananth, Swartz, Burgoyne, & Gadasally, 1994*) e dall'altro che la maggior parte dei farmaci psicotropi sono metabolizzati principalmente dal fegato, ragion per cui l'insufficienza epatica riduce la loro clearance ed incide sulla loro biodisponibilità (*Blaschke, 1977*) (*Adedoyin A, 1996, pp 307–322*).

Una delle principali difficoltà nel trattamento dei sintomi psichiatrici acuti nei pazienti con epatopatia riguarda quindi la scelta dei possibili trattamenti. Clinicamente, molti composti psicoattivi possono produrre complicanze a livello del fegato ma gli stessi farmaci che producono effetti collaterali epatici possono essere necessari o imprescindibili per il trattamento dei sintomi psichiatrici in questa popolazione di pazienti (*Ananth et al., 1994*).

In linea generale nella selezione dei possibili trattamenti sarà utile evitare farmaci che possano aggravare l'encefalopatia, come quelli con più spiccate proprietà anticolinergiche, quelli a più lunga emivita oppure ancora quei farmaci disponibili in preparazioni a rilascio prolungato.

Diversamente da quanto è possibile fare nelle nefropatie, in cui la clearance delle creatinina è utilizzata per apportare opportune modifiche alla terapia, nelle epatopatie non esiste un valore biochimico nettamente definito per determinare la clearance epatica.

Esiste un indice prognostico per i livelli di insufficienza epatica, ovvero il punteggio di Child Pugh (CPS), che comprende tre diverse classi da A (più favorevole) a C (meno favorevole). Questa classificazione è spesso usata per determinare il grado di cirrosi epatica e può fornire una parziale guida nell'impostazione della terapia, ma non fornisce informazioni riguardanti la clearance epatica o l'alterazione della farmacocinetica (Albers, Hartmann, Bircher, & Creutzfeldt, 1989).

Tabella 49

| Punteggio e classificazione di Child Pugh per l'insufficienza epatica |                            |                         |                            |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|
| Parametro                                                             | 1 Punto                    | 2 Punti                 | 3 Punti                    |
| <b>Bilirubina Totale (mg/dl)</b>                                      | < 2                        | 2 - 3                   | > 3                        |
| <b>Albumina Sierica (g/l)</b>                                         | > 3,5                      | 2,8 - 3,5               | < 2,8                      |
| <b>INR</b>                                                            | < 1,7                      | 1,71 - 2,30             | > 2,30                     |
| <b>Ascite</b>                                                         | Assente                    | Lieve                   | Da moderata a grave        |
| <b>Encefalopatia epatica</b>                                          | Assente                    | Gradi I-II (trattabile) | Gradi III-IV (refrattaria) |
|                                                                       |                            |                         |                            |
| <b>Classe A</b>                                                       | Punteggio da 5 a 6 punti   |                         |                            |
| <b>Classe B</b>                                                       | Punteggio da 7 a 9 punti   |                         |                            |
| <b>Classe C</b>                                                       | Punteggio da 10 a 15 punti |                         |                            |

*modificato da: Albers I, Hartmann H, Bircher J, et al: Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis. Scand J Gastroenterol 24:269-276, 1989*

La strategia terapeutica più sicura, seppure empirica, prevede di iniziare somministrando le dosi più basse possibile del farmaco scelto, aumentando poi progressivamente le dosi in successive somministrazioni, così da raggiungere gradualmente il livello terapeutico dello psicotropo. A causa della ridotta escrezione del farmaco (e del conseguente prolungamento dell'emivita) si raccomanda di incrementare le dosi molto lentamente. Pazienti con punteggio CPS A possono generalmente tollerare una dose compresa tra il 75% e il 100% della dose normale ed i pazienti con CPS B necessitano una dose compresa tra il 50% e il 75%, mentre i pazienti con CPS C presentano una cirrosi di grado severo e verosimilmente un certo grado di encefalopatia. In questi ultimi è verosimile ipotizzare una scarsa tollerabilità a tutti i trattamenti psicotropi ed è quindi opportuno iniziare con dosi inferiori al 50% dei dosaggi normalmente tollerati, evitando il più possibile farmaci a metabolizzazione epatica o che possano ulteriormente peggiorare l'encefalopatia. In

alcuni casi potrebbe essere necessario, dopo l'inizio del trattamento psicotropo e la successiva stabilizzazione del paziente, una riduzione cautelativa delle dosi per via dell'eventuale ulteriore deterioramento della funzione epatica.

## **Terapia:**

### **Benzodiazepine**

Fino a quando l'encefalopatia epatica non viene definitivamente esclusa si dovrebbe usare una certa cautela nell'uso di benzodiazepine a lunga durata d'azione come il **diazepam**. Le benzodiazepine possono essere utili nel trattamento dei sintomi da astinenza da alcol per ridurre l'agitazione e indurre sedazione nell'alcolista agitato in fase astinenziale, ma sarà anche necessario valutare il grado di compromissione d'organo in questi pazienti, a causa della possibilità che le benzodiazepine possano aggravare un'encefalopatia epatica (*Bakti, Fisch, Karlaganis, Minder, & Bircher, 1987*). Se le benzodiazepine sono necessarie a causa della compresenza di sindrome astinenziale allora converrà impiegare **lorazepam** o **oxazepam** monitorando i livelli di vigilanza per il possibile peggioramento dello stato mentale (*Robinson & Levenson, 2000*).

In casi di aggravamento dello stato confusionale in seguito alla somministrazione di benzodiazepine si può considerare l'uso di antagonisti, dato che flumazenil si è dimostrato capace di migliorare i segni di encefalopatia epatica in alcuni studi (*Hammond & Ahmad, 1998*)(*Pacifici et al., 1990*). A titolo di esempio ricordiamo che l'emivita del **diazepam** è circa il doppio nei pazienti affetti da cirrosi o epatite virale, mentre la cinetica del **lorazepam** non viene modificata (*Hoyampa, Branch, & Schenker, 1978*) (*Hoyampa et al., 1978*) e quindi può essere considerato una delle opzioni più favorevoli.

### **Antipsicotici Tipici**

Anche se molto poco è stato scritto riguardo l'uso di neurolettici in pazienti con insufficienza epatica, l' **aloperidolo** rimane l'antipsicotico più comunemente scelto per questo tipo di pazienti. La **clorpromazina** dovrebbe invece essere evitata a causa della sua maggiore capacità di indurre epatotossicità e colestasi (*Leipzig, 1990*). L'epatotossicità è stata associata all'uso di neurolettici tipici sia ad alta potenza (aloperidolo) che a bassa potenza (clorpromazina), ma i neurolettici tipici a bassa potenza (clorpromazina) sono dotati di spiccate proprietà anticolinergiche che più spesso possono

indurre stipsi o ileo e far precipitare forme di encefalopatia epatica nei pazienti con cirrosi e shunt porto-sistemico.

In letteratura sono presenti diversi studi a conferma dell'effetto epatotossico della clorpromazina e delle fenotiazine in generale (*Leipzig RM: Gastrointestinal and hepatic effects of psychotropic drugs: in Kane JM, 1992, pp 408-430*)(*Read AE. Sherlock S. Laidlaw J. Walker JG "The neuro-psychiatric syndrome associated with chronic liver disease and an extensive portal-systemic collateral circulation," 1967*) ed in particolare di un effetto citotossico biotopicamente rilevabile (*Sherlock, 1979*) (*Drugs and the liver: in Sherlock & Dooley, 2008, pp372 - 409*). In linea generale quindi gli antipsicotici tipici a bassa potenza dovrebbero essere evitati e quelli ad alta potenza dovrebbero essere considerati una opzione praticabile soltanto in assenza di alternative.

### Antipsicotici Atipici

Gli antipsicotici atipici rappresentano delle valide alternative a quelli di prima generazione (*Leipzig, 1990*). Un aumento asintomatico e normalmente transitorio degli enzimi epatici è comune durante il trattamento con **olanzapina**, ma raramente assume un significato clinico. Tra gli atipici che possono essere impiegati per via iniettiva sia ziprasidone che aripiprazolo possono essere impiegati, seppure con diversi margini di sicurezza. L'**aripiprazolo** può essere utilizzato nei pazienti con insufficienza epatica lieve e media senza aggiustamenti di dosaggio, mentre nelle insufficienze epatiche gravi, data l'insufficienza dei dati disponibili, non possono essere fatte altre raccomandazioni oltre alla necessità della cautela e della riduzione dei dosaggi eventualmente utilizzati. Ricordiamo che in uno studio effettuato su soggetti con vari gradi di cirrosi epatica (Classi Child-Pugh A, B e C) a cui era stata somministrata la dose singola di 15 mg di aripiprazolo non è stato mostrato un effetto significativo della disfunzione epatica sulla farmacocinetica dell'aripiprazolo e dei suoi metaboliti; tuttavia dato l'esiguo numero di pazienti con cirrosi epatica di classe C non è possibile trarre conclusioni sull'uso del farmaco in tale gruppo di pazienti (*Mallikaarjun et al., 2008*).

L'uso di **ziprasidone** è stato studiato in soggetti con disfunzione epatica o cirrosi clinicamente significativa (Punteggio Child-Pugh A o B) (*Everson et al., 2000*), ed in questi pazienti è stato riscontrato un incremento del 30% delle concentrazioni sieriche con un prolungamento di circa 2 ore dell'emivita terminale rispetto a quanto riscontrato in soggetti sani. Non si conosce invece l'effetto della malattia epatica sulle concentrazioni sieriche dei metaboliti del farmaco. Per tali motivi viene quindi raccomandata cautela e riduzione dei dosaggi qualora la valutazione del

rapporto rischio beneficio renda consigliabile l'impiego di ziprasidone nei pazienti con insufficienza epatica.

Un ragionamento a parte può essere fatto per le sulpiridi: dato il metabolismo quasi esclusivamente renale di tali farmaci la loro azione neurolettica può essere espletata anche in pazienti con funzionalità d'organo significativamente ridotte. L'**amisulpiride**, indicata negli episodi psicotici acuti, può essere considerata una delle opzioni terapeutiche più sicure in questa popolazione di pazienti, dato che la sua escrezione per via renale come farmaco immodificato non rende necessario modificarne i dosaggi in caso di insufficienza epatica. Durante l'eventuale utilizzo di amisulpiride in questa popolazione di pazienti vale la pena di ricordare la necessaria cautela legata al rischio cardiovascolare e al possibile potenziamento degli effetti dell'alcool a livello centrale.

### **Antistaminici sistemici**

Gli antistaminici sistemici dovrebbero essere usati con cautela nel trattamento dei pazienti epatopatici. In particolare, data la sua metabolizzazione epatica ed i suoi effetti anticolinergici, **Prometazina** andrebbe considerata una opzione praticabile solamente in assenza di alternative.

### **Antidepressivi**

E' nota in letteratura l'associazione tra antidepressivi **triciclici**, danno cellulare e colestasi (*Ludwig & Axelsen, 1983*) e diversi autori hanno rilevato fenomeni epatotossici di vario tipo durante il trattamento con questi farmaci che pertanto non sembrano rappresentare una opzione terapeutica praticabile in questo tipo di pazienti (*Horst, Grace, & LeCompte, 1980*) (*Davis, 1991*) (*Danan, Bernuau, Moullot, Degott, & Pessayre, 1984*) (*Anderson & Henrikson, 1978*) (*Geneve et al., 1987*) (*Larrey et al., 1988*) (*Moskovitz, DeVane, Harris, & Stewart, 1982*) (*Short, Burns, & Harris, 1968*) (*Weaver, Pavlinac, & Davis, 1977*) (*Powell, Koch-Weser, & Williams, 1968*) (*Davis M, Williams R: In Davis DM (ed): Textbook of Adverse Drug Reactions. London. Oxford University Press. 1985, pp 250 290.*).

Nella letteratura scientifica sono riportati diversi casi di epatotossicità associata all'utilizzo di **trazodone** che ne sconsiglia l'uso nel paziente epatopatico (*Detry et al., 2009*) (*Sanchez Ruiz, Gonzalez Lopez, Aparicio Tijeras, & Ezquerra Gadea, 2004*) (*Rettman & McClintock, 2001*) (*Fernandes, Martin, & Schenker, 2000*) (*Hull, Jones, & Bendall, 1994*) (*P. L. Beck, Bridges, Demetrick, Kelly, & Lee, 1993*) (*Longstreth & Hershman, 1985*) (*Voican, Corruble, Naveau, & Perlemuter, 2013*).

### **Anticonvulsivanti**

L'acido **valproico** e la **carbamazepina** dovrebbero essere evitati in questa popolazione di pazienti dato l'impegno epatico che il loro utilizzo comporta (*Rimmer & Richens, 1985*) (*Dreifuss et al., 1987*) (*Rettie, Rettenmeier, Howald, & Baillie, 1987*) (*Kondo et al., 1992*) (*Fisher, Siemes, Pund, Wittfoht, & Nau, 1992*). L'uso di anticomiziali ad escrezione renale come **gabapentin** e **pregabalin** può essere considerato in questo tipo di pazienti, ma i dati a supporto della loro efficacia nel trattamento dei fenomeni di agitazione psicomotoria sono estremamente scarsi e discutibili.

## Capitolo 17 AGITAZIONE NEI PAZIENTI CON DISTURBI RESPIRATORI

*Comorbidità e diagnosi differenziale, effetti iatrogeni, psicotropi e funzionalità respiratoria* <sup>31 32</sup>

---

### ***Clinica:***

Numerosi disturbi respiratori, quali asma, BPCO, fibrosi cistica, gravi apnee notturne, tubercolosi (TBC) ed embolie polmonari, possono complicarsi con fenomeni di agitazione psicomotoria e richiedere quindi un trattamento neurofarmacologico.

Il trattamento dell'agitazione nel paziente pneumopatico è complicato da condizioni che precludono l'impiego di un elevato numero di farmaci a causa di rischi non trascurabili.

In una revisione della letteratura riguardante i casi di decessi improvvisi nei pazienti psichiatrici i problemi respiratori rappresentavano, dopo le patologie cardiovascolari, la seconda causa di morte. Appare evidente l'importanza di una accurata pianificazione del trattamento psicotropo nel paziente psichiatrico agitato affetto da una patologia respiratoria.

---

<sup>31</sup>: Attenzione: la consultazione di questo capitolo non esime in alcun modo il medico dalla consultazione dei testi disponibili, dei dati più aggiornati della letteratura scientifica e delle monografie riguardanti i singoli farmaci prima di effettuare ogni prescrizione.

<sup>32</sup>: Attenzione: molti parametri concorrono a definire un caso clinico ed un paziente non è mai uguale ad un altro. La consultazione di questo capitolo non può assolutamente esimere il clinico da una accurata valutazione del rapporto rischio beneficio di ogni atto terapeutico. Si deve ricordare che tale valutazione potrà condurre a considerazioni ed atti terapeutici del tutto diversi da quanto quivi descritto.

Tabella 50

| Cause di morte improvvisa        | Totali (N=100) |
|----------------------------------|----------------|
| <b>Patologie Cardiovascolari</b> |                |
| Sindrome coronarica acuta        | 15             |
| Scompenso Cardiaco               | 2              |
| Dissezione aortica               | 2              |
| Miocardite                       | 2              |
| Commotio Cordis                  | 1              |
| <b>Patologie Polmonari</b>       |                |
| Ostruzione vie respiratorie      | 5              |
| Embolia Polmonare                | 4              |
| Asma bronchiale                  | 2              |
| Polmonite                        | 2              |
| Insufficienza respiratoria       | 4              |
| <b>Eventi Cerebrovascolari</b>   |                |
| Ictus ischemico                  | 3              |
| Ictus emorragico                 | 3              |
| <b>Altre</b>                     |                |
| Chetoacidosi Diabetica           | 1              |
| Shock Settico                    | 1              |
| Crisi Epilettica                 | 1              |
| Emorragia Gastrointestinale      | 1              |
| <b>Cause Sconosciute</b>         | <b>52</b>      |

modificato da "Manu P, Kane JM, Correll CU. Sudden deaths in psychiatric patients. *J Clin Psychiatry*. 2011 Jul;72(7):936-41. Epub 2011 May 3"

In questa popolazione di pazienti la diagnosi differenziale è complicata, dal momento che la dispnea, il senso di costrizione toracica e la sensazione di soffocare sono sintomi presenti sia nei disturbi dello spettro ansioso che nei disturbi respiratori (Shanmugam, Bhutani, Khan, & Brown, 2007). Ricordiamo inoltre che i disturbi d'ansia possono essere riscontrati in circa un terzo dei pazienti con asma bronchiale. Per cui possiamo comprendere come la comorbidità psicopatologica possa aggravare la sintomatologia respiratoria (Cooper et al., 2007) (Scott et al., 2007) (Roy-Byrne et al., 2008). Il quadro sintomatologico di un paziente psichiatrico con patologie respiratorie può essere esclusivamente provocato dalla condizione medica generale, oppure può essere provocato dalla

condizione medica che viene aggravata da una risposta ansiosa del paziente al disturbo respiratorio, oppure ancora può essere esclusivamente provocato da una sindrome ansiosa a carattere critico.

Una corretta diagnosi differenziale è imprescindibile per poter impostare la terapia adatta. Come criterio generale il primo passo è la valutazione della componente organica analizzando la saturazione di ossigeno con pulsossimetro ed osservando la cute e le mucose del paziente. Nei casi dubbi una emogasanalisi del sangue arterioso potrà fornire tutti i dati necessari per impostare correttamente il trattamento. Nei casi in cui l'ipossia è sospettata (o documentata) sarà necessario trattarla in maniera prioritaria, indipendentemente dalle componenti associate di ansia o agitazione, somministrando ossigeno ed assistendo la respirazione del paziente.

La componente organica dovrà essere considerata prioritaria proprio per evitare di cadere nella trappola di valutare esclusivamente la componente psichica, trascurando così una patologia che potrebbe mettere a rischio immediato il paziente. Ad esempio un'embolia polmonare può accompagnarsi ad importante elevazione dell'ansia con agitazione ed essere scambiata per un fenomeno a base esclusivamente psicopatologica (*Mehta, Sutherland, & Hodgkinson, 2000*). In questa situazione è facile intuire come trattare esclusivamente l'aspetto psichico esponga il paziente a forti rischi e come invece debba essere prioritario l'approccio medico. L'eventuale terapia psicotropa dovrebbe essere esclusivamente finalizzata a ristabilire nel paziente livelli di collaborazione tali da poter procedere con il trattamento della condizione medica.

Anche nei pazienti affetti da BPCO può esservi una importante componente cognitiva ed emotiva del quadro clinico generale, anche in assenza di ipossia cronica ed ipercapnia (*Zheng, Wang, & Wang, 2008*), mentre nei casi più gravi e cronici può associarsi encefalopatia (*Lima et al., 2007*) (*Ortapamuk & Naldoken, 2006*), tuttavia nella maggior parte dei casi una opportuna terapia (broncodilatatori, ossigeno etc.) può essere sufficiente a migliorare rapidamente i sintomi (*Kozora, Filley, Julian, & Cullum, 1999*).

Tabella 51

| Sintomi Psichiatrici frequentemente associati a disturbi respiratori |                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Patologia Respiratoria                                               | Sintomi Psichiatrici                                                  |
| Asma                                                                 | Ansia, depressione, Abuso di sostanze, disturbi del sonno             |
| BPCO                                                                 | Ansia, depressione, deficit cognitivi, disturbi del sonno, stanchezza |
| Fibrosi Cistica                                                      | Depressione, ansia                                                    |
| Apnee Notturme                                                       | Irritabilità, depressione, deficit cognitivi                          |
| TBC                                                                  | Psicosi, deficit cognitivi, astenia, mania, delirium                  |

*modificato da Ferrando, S. J., Levenson, J. L., & Owen, J. A. (2010). Clinical Manual of Psychopharmacology in the Medically Ill: American Psychiatric Publishing.*

Anche farmaci usati nella terapia delle pneumopatie possono causare importanti sintomi psichiatrici acuti. Pazienti con elementi di vulnerabilità del sistema nervoso centrale o con patologie psichiche (anche se in fase di compenso) sono particolarmente sensibili agli effetti psicotropi di alcuni preparati comunemente impiegati in pneumologia. In tali casi, sebbene sia più probabile con l'utilizzo di alti dosaggi, anche dosi modeste di farmaci possono determinare importanti scompensi sul piano psichico.

Un esempio tipico è quello dei corticosteroidi, largamente utilizzati in pneumologia, (ad es. prednisone, prednisolone e desametasone) che possono causare modificazioni della personalità e del comportamento con insonnia, elevazione dell'ansia, labilità emotiva. L'uso di cortisonici può anche contribuire allo sviluppo di quadri psicopatologici ben più gravi caratterizzati da forme di eccitamento ipomaniacale o maniacale. Sebbene sia un evento molto più raro, anche broncodilatatori contenenti epinefrina, efedrina, aminofillina e teofillina possono causare ansia, insonnia, tremore, iperattività e contribuire a determinare fenomeni di agitazione.

Tabella 52

| Possibili effetti psichiatrici di alcuni dei farmaci utilizzati in Pneumologia |                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Farmaco                                                                        | Rischi                                                                                                    |
| <b>Anticolinergici</b>                                                         |                                                                                                           |
| Atropina                                                                       | disturbi della memoria, confusione, agitazione, dispercezioni (tattili, visive ed uditive),               |
| <b>Beta Agonisti</b>                                                           |                                                                                                           |
| Albuterolo, Levalbuterolo                                                      | insonnia, tremore, palpitazioni, ansia                                                                    |
| Formoterolo, Arformoterolo                                                     | insonnia, tremore, palpitazioni, ansia                                                                    |
| Isoprotenerolo                                                                 | insonnia, tremore, ansia                                                                                  |
| Metaprotenerolo                                                                | insonnia, ansia                                                                                           |
| Pirbuterolo                                                                    | insonnia, tremore                                                                                         |
| Salmeterolo                                                                    | Ansia, tremore, palpitazioni                                                                              |
| <b>Broncodilatatori</b>                                                        |                                                                                                           |
| Aminofillina, Teofillina                                                       | Ansia, insonnia, tremore, irrequietezza, sindrome da sospensione, agitazione, confusione, psicosi         |
| <b>Corticosteroidi</b>                                                         |                                                                                                           |
| Orali (Prednisone, Prednisolone, Desametasone)                                 | Discontrollo degli impulsi, labilità emotiva, ansia, insonnia, depressione, mania, dispercezioni, psicosi |
| <b>Inibitori dei Leucotrieni</b>                                               |                                                                                                           |
| Montelukast                                                                    | astenia, faticabilità, labilità emotiva, depressione                                                      |
| <b>Alfa e Beta Agonisti</b>                                                    |                                                                                                           |
| Epinefrina                                                                     | Ansia, tremore, psicosi                                                                                   |
| Fenilefrina                                                                    | Depressione, dispercezioni, paranoia                                                                      |
| Fenilpropanolamina                                                             | Irrequietezza, ansia, insonnia, psicosi, dispercezioni, discontrollo degli impulsi                        |
| <b>Vari</b>                                                                    |                                                                                                           |
| Acetazolamide                                                                  | Confusione, malessere                                                                                     |
| Modafinil                                                                      | Nervosismo, depressione, ansia                                                                            |

*modificato da "American Thoracic Society et al. 2003; Breen et al. 2006; Flume et al. 2007; Polosa 2008; Thompson and Sullivan 2006."*

Nell'impostazione dei trattamenti del paziente pneumopatico agitato può essere utile considerare anche che la fibrosi cistica e il fumo possono alterare la farmacocinetica dei farmaci psicotropi somministrati al paziente.

La fibrosi cistica può alterare la farmacocinetica degli psicotropi a causa di anomalie nel trasporto ionico sulle membrane cellulari e per l'incremento del metabolismo ossidativo epatico a livello dei citocromi (Rey, Treluyer, & Pons, 1998). Il fumo di sigaretta invece, oltre ad indurre broncocostrizione contrastando l'effetto dei broncodilatatori, induce il metabolismo epatico a livello citocromiale modificando i livelli ematici di diversi farmaci psicotropi, tra cui benzodiazepine, clozapina, olanzapina, duloxetina e teofillina. Sembrano invece essere esclusi da tale meccanismo l'aripirazolo, la quetiapina, il risperidone e lo ziprasidone (Kroon, 2007).

Una volta esclusa la presenza di una compromissione dell'ossigenazione ed effettuata una corretta diagnosi differenziale si potrà procedere con l'impostazione del trattamento psicotropo.

### ***Terapia:***

#### **Benzodiazepine**

Per quanto riguarda le benzodiazepine è nota l'alta pericolosità soprattutto di **diazepam** e **midazolam** in ragione della loro alta capacità di inibire la funzionalità respiratoria, in modo particolare nei pazienti con condizioni mediche generali che limitano le funzioni respiratorie, oppure con insufficienza epatica o con abuso di alcool (Denaut et al., 1974) (Boomsma et al., 2006) (Arcangeli et al., 2005) (Brice et al., 2003) (Nordt & Clark, 1997) (Peppers, 1996) (Jedeikin et al., 1985) (Altose & Hudgel, 1986). **Lorazepam** invece è stato coinvolto in casi di tossicità renale da polietilenglicole, soprattutto in casi in cui era stato somministrato in infusione nei pazienti con uso di sostanze che compromettono la funzione renale (ad esempio la cocaina) (Riker & Fraser, 2009) (Cawley, 2001) (K. C. Wilson, Reardon, Theodore, & Farber, 2005) (Zar, Graeber, & Perazella, 2007) (Arcangeli et al., 2005).

I pazienti con bronchiti di grado severo e gravi sindrome restrittive sono i più vulnerabili ai sintomi avversi delle benzodiazepine ed in tali pazienti l'uso di questi farmaci dovrebbe essere evitato nel modo più assoluto. Nei pazienti con BPCO e con asma, anche se il rischio è minore, la cautela è d'obbligo e se possibile conviene controllare i fenomeni di agitazione con psicotropi diversi dalle benzodiazepine.

#### **Ansiolitici non benzodiazepinici**

Esistono dati sull'uso di farmaci non benzodiazepinici (**zolpidem**) nella rapida tranquillizzazione del paziente agitato con disturbi respiratori, anche se la esclusiva disponibilità in formulazione orale

e l'estrema brevità dell'effetto (2-3 ore) non rendono tali molecole ideali per questa specifica popolazione di pazienti (Berry & Patel, 2006) (Girault et al., 1996).

Nell'ambito dei farmaci ad azione ansiolitica e sedativa i barbiturici andrebbero di norma evitati nei pazienti con disturbi respiratori fatta eccezione per i casi in cui concomitano fenomeni comiziali.

### Antipsicotici Atipici

Per quanto riguarda invece gli antipsicotici atipici i problemi del trattamento del paziente con compromissione respiratoria non sono frequenti, con l'eccezione di **olanzapina** in associazione con benzodiazepine. In tale caso sono riportati eventi avversi anche gravi ed i clinici dovrebbero usare particolare cautela evitando l'uso simultaneo di olanzapina e benzodiazepine per via parenterale (Marder et al., 2010).

Sono riportati in letteratura casi aneddotici di distonia laringea e dispnea acuta in seguito all'utilizzo di **ziprasidone** (Mellacheruvu, Norton, & Schweinfurth, 2007). Inoltre i pazienti con asma bronchiale (De Bruin, Hoes, & Leufkens, 2003) e BPCO possono essere considerati una popolazione a rischio per lo sviluppo di aritmie e per tale motivo l'utilizzo di antipsicotici che determinano un allungamento del QT, come appunto ziprasidone, andrebbe evitato.

Non vi è necessità invece di particolari cautele nell'impiego di **aripirazolo** in questa popolazione di pazienti. Nei casi di pneumopatici con agitazione complicata da sintomi psicotici la somministrazione parenterale del farmaco consente un buon controllo dei sintomi senza indurre sedazione (che in questa popolazione di pazienti non è particolarmente utile e potrebbe anzi essere controproducente) e senza necessità di monitoraggio della funzionalità cardiovascolare.

Dal punto di vista respiratorio il **risperidone** non pone particolari problemi, anche se può essere necessario valutarne la tollerabilità in relazione alla funzionalità cardiovascolare. Esistono case reports su un numero limitatissimo di pazienti che riportano discinesie a carico della muscolatura respiratoria con modesti effetti sul piano clinico (Bhimanil, Khan, Khan, & Waris, 2011) (Touraine et al., 2000). Da considerare accuratamente invece è il problema dell'utilizzo del farmaco in associazione con sostanze ad azione depressogena sul SNC e sulla funzionalità respiratoria (ad es. antistaminici, oppiacei, alcol).

Sono descritti casi singoli di insufficienza respiratoria in pazienti di età avanzata con patologie respiratorie croniche che assumevano **quetiapina**, per cui viene raccomandata dagli autori prudenza soprattutto in associazione con benzodiazepine nei pazienti particolarmente vulnerabili da tale punto di vista (Freudenmann, Sussmuth, Wolf, Stiller, & Schonfeldt-Lecuona, 2008) (Jabeen, Polli, & Gerber, 2006). Gli

effetti spiccatamente sedativi e potenzialmente ipotensivi rendono poco adatto il farmaco in questa specifica popolazione di pazienti (*Pelland & Trudel, 2009*) (*Miodownik & Lerner, 2006*) in cui l'abbassamento della pressione o l'eccessiva sedazione potrebbero compromettere ulteriormente una già carente funzionalità respiratoria. Inoltre nei lavori più recenti il livello di evidenza della sua efficacia nella tranquillizzazione è definito come modesto e la letteratura a riguardo risulta insufficiente (*Bak et al., 2011*).

### **Antipsicotici Tipici**

Il rischio di prolungamento del tratto QTC e la potenziale aritmogenicità limitano enormemente l'impiego di **aloperidolo** in questa popolazione di pazienti. Sarebbe opportuno considerare l'utilizzo del farmaco soltanto in pazienti con documentata o documentabile stabilità della funzione cardiovascolare.

I neurolettici appartenenti alla classe delle fenotiazine, come la **clorpromazina** e la **promazina**, inibiscono il riflesso della tosse e pertanto l'uso dovrebbe essere sconsigliato nei pazienti affetti da infezioni respiratorie e broncopneumopatie croniche ostruttive. Date le potenzialità delle fenotiazine di causare o aggravare una depressione del SNC il loro impiego dovrebbe inoltre essere evitato nei pazienti con restrizione dello stato di coscienza o riduzione dei livelli di vigilanza, poiché in tali casi potrebbero peggiorare questa condizione e causare una depressione respiratoria (*Koss, 1982*). Clorpromazina potrebbe essere impiegata nel trattamento dell'agitazione nel broncopneumopatico seppure utilizzando particolare cautela, date le sue proprietà spiccatamente sedative ed ipotensive per il rischio di aggravamento della condizione respiratoria.

### **Antidepressivi**

L'impiego di **trazodone** in questa popolazione di pazienti non è del tutto privo di rischi, soprattutto in ragione dello spiccato potenziale ipotensivo e sedativo della molecola. La letteratura riporta inoltre casi insufficienza respiratoria acuta a seguito però di un sovradosaggio del farmaco. Per completezza riportiamo che tale rischio è stato descritto anche in seguito all'utilizzo di antidepressivi triciclici con una maggiore incidenza di Sindrome di Loeffler ed edema polmonare (*Ben-Noun, 2000*).

### **Antistaminici sistemici**

L'utilizzo di farmaci antistaminici sistemici come la **prometazina** per il trattamento del paziente agitato con insufficienza respiratoria può dare sostanziali benefici sia in termini di controllo dell'agitazione che, in determinati casi, anche in termini di miglioramento della funzione respiratoria. Si deve ricordare che al momento i dati sull'impiego di prometazina nell'agitazione ne riguardano principalmente l'utilizzo in associazione (*Huf, Alexander, Allen, & Raveendran, 2009*) (*Group, 2003*). Nei casi in cui la disfunzione respiratoria è sostenuta da fenomeni allergici il trattamento antistaminico può essere l'opzione migliore per controllare l'agitazione senza interferire con la funzionalità respiratoria. La modesta incisività del farmaco lo rende un'opzione praticabile nei casi non complicati da sintomi psicotici ed in cui i livelli di agitazione non sono particolarmente elevati. In alternativa il farmaco può essere impiegato come strategia di potenziamento (*Bak et al., 2011*). Sebbene i dati sull'efficacia di **idrossizina** nelle forme ansiose e nell'agitazione non siano ne' numerosi ne' univoci essi concordano sulla buona tollerabilità del farmaco a livello dell'apparato respiratorio (*Ferreri & Hantouche, 1998*) (*Dowben, Grant, Froelich, & Keltner, 2013*) (*Llorca et al., 2002*). Lo stato attuale delle conoscenze, seppure promettente, non permette tuttavia nel suo complesso di trarre conclusioni definitive in merito al suo impiego in questa specifica popolazione di pazienti.

---

## Capitolo 18 AGITAZIONE NEI PAZIENTI CON DISTURBI DA USO DI PSICOSTIMOLANTI

*Implicazioni mediche e psicopatologia dell'uso di cocaina, amfetamine, mefedrone, ecstasy* <sup>33 34</sup>

---

### **Clinica:**

Psicostimolanti come cocaina, amfetamine ed ecstasy sono alcune tra le più diffuse sostanze di abuso. Dati ormai consolidati mostrano come la cocaina sia tra le sostanze più strettamente correlate con la messa in atto di comportamenti violenti (*Macdonald et al., 2008*) (*Gillet et al., 2001*) (*Pihl & Peterson, 1995*), come i più recenti psicostimolanti di abuso siano anch'essi correlati con aggressività ed agitazione psicomotoria ed infine come tali stupefacenti esponano gli utilizzatori a gravi rischi dal punto di vista medico (*Simonato et al., 2013*).

La **cocaina** rimane una delle sostanze più facilmente coinvolte nei fenomeni di agitazione psicomotoria, anche in ragione dell'ampia diffusione del suo utilizzo.

Nella fisiopatologia dell'intossicazione da cocaina possiamo distinguere effetti sul sistema nervoso, sulla psicomotricità ed a carico dei principali organi (cuore, reni, etc) (*Riezzo et al., 2012*).

In ragione del suo ampio spettro di azione (comprendente effetti anestetico locali, simpatico-mimetici vasocostrittori, psicoattivi e protrombotici) la cocaina può colpire tutti i più importanti sistemi corporei e la presentazione clinica del quadro di abuso può risultare direttamente dalla tossicità d'organo. Tra le complicanze più gravi rientrano infatti convulsioni, ictus (emorragico e ischemico), infarto miocardico, dissezione aortica, rabdomiolisi, ischemia mesenterica, lesioni renali acute ed insufficienza d'organo multipla (*Zimmerman, 2012*). Quando pazienti privi di fattori di rischio giungono all'osservazione in condizioni di emergenza con danni d'organo e forti livelli di agitazione, la possibilità dell'intossicazione da psicostimolanti dovrebbe essere almeno tenuta in considerazione (*Riezzo et al., 2012*) (*Pomara et al., 2012*).

L'effetto neuronale di cocaina non si limita alla corteccia cerebrale. La sua azione sui nuclei della base determina nell'utilizzatore un incremento dell'attività motoria generale, l'insorgenza di tremori

---

<sup>33</sup>: Attenzione: la consultazione di questo capitolo non esime in alcun modo il medico dalla consultazione dei testi disponibili, dei dati più aggiornati della letteratura scientifica e delle monografie riguardanti i singoli farmaci prima di effettuare ogni prescrizione.

<sup>34</sup>: Attenzione: molti parametri concorrono a definire un caso clinico ed un paziente non è mai uguale ad un altro. La consultazione di questo capitolo non può assolutamente esimere il clinico da una accurata valutazione del rapporto rischio beneficio di ogni atto terapeutico. Si deve ricordare che tale valutazione potrà condurre a considerazioni ed atti terapeutici del tutto diversi da quanto qui descritto.

e di stereotipie motorie, mentre la sua azione sui gangli del sistema nervoso autonomo è responsabile degli effetti neurovegetativi quali tachicardia, ipertensione, dilatazione pupillare e vasocostrizione periferica (*Deik, Saunders-Pullman, & Luciano, 2012*).

Gli effetti psicotropi della sostanza ed i rischi di agitazione sono almeno in parte dose-dipendenti.

Le dosi più basse provocano euforia, sensazioni di aumentata forza fisica e capacità mentale, ridotto senso di fatica e ridotto appetito. Dosi più consistenti possono cominciare a tradursi a livello psicomotorio in movimenti ripetitivi (stereotipie), particolarmente a livello degli arti e del tronco. Con l'aumento ulteriore delle dosi si sviluppa una sindrome comportamentale acuta caratterizzata da insonnia, tensione interiore, labilità emotiva, irritabilità, agitazione e paranoia, con tendenza all'anticipazione negativa degli eventi ed all'interpretatività del comportamento altrui. Già a questo punto non sono infrequenti i passaggi all'atto e gli episodi di violenza o crisi pantoclastiche.

L'ulteriore progressione dei sintomi può giungere fino a forme psicotiche con caratteristiche cliniche sovrapponibili ai quadri psicotici, con possibili fenomeni dispercettivi (allucinazioni uditive, visive e tattili) e con ideazione delirante di persecuzione o di riferimento. In tali casi le probabilità che l'agitazione si complichino con agiti aggressivi sono altissime.

Vale la pena rilevare che il rischio di progressione verso l'aggressività, oltre che con il dosaggio e la conseguente progressione della psicopatologia, tende a crescere anche in funzione del tempo in cui si è fatto abuso della sostanza. Si dovrebbe ricordare che, sebbene la probabilità di agiti aggressivi sia massima in presenza di ideazione delirante o di fenomeni dispercettivi, durante l'intossicazione da cocaina l'aggressività può scattare in qualsiasi momento. Questa temibile eventualità può pertanto verificarsi anche in assenza di patologie psichiche, di altri fattori di rischio per disturbi del comportamento ed in determinati casi anche dopo una singola somministrazione di sostanza in individui sani e psicologicamente stabili (*Maremmi et al., 2001*).

L'uso di **amfetamine** (destroanfetamine, metanfetamine, fenmetrazina, metilfenidato, dietilpropione etc. ) ha una diffusione paragonabile a quella della cocaina nella popolazione generale (*Durell, Kroutil, Crits-Christoph, Barchha, & Van Brunt, 2008*) (*Maxwell & Rutkowski, 2008*).

L'esposizione ad amfetamine produce di fatto effetti molto simili all'assunzione di cocaina, seppure più prolungati data la maggiore permanenza delle molecole amfetaminiche nel torrente circolatorio (*L. L. S. Goodman, Brunton, Gilman, Chabner, & Knollmann, 2011*). Come per la cocaina anche gli effetti dell'assunzione di amfetamine sono tendenzialmente dose dipendenti, con una progressiva stimolazione a livello motorio, ideativo e comportamentale che può arrivare alla perdita di organizzazione, finalità ed infine del controllo (*Meyer & Quenzer, 2013*).

Amfetamine e metanfetamine agiscono direttamente sul "sistema di gratificazione" attraverso una sovrastimolazione del sistema dopaminergico e noradrenergico. Con questo meccanismo possono causare danni neuropsicologici, cardiovascolari e motori.

Gli effetti clinici dell'intossicazione possono variare notevolmente in base a dosaggio, via di somministrazione, durata e frequenza di utilizzo, ma comunque le caratteristiche cliniche sono quelle di una sindrome tossica simpatico-mimetica acuta. Il corteo sintomatologico è caratterizzato da ipertermia, tachipnea, cefalea, tachicardia, aumento della pressione e le possibili complicanze mediche comprendono dolore toracico, sindromi coronariche, aritmie, aumento del rischio di vasculiti e di emorragie cerebrali. Tali segni e sintomi si accompagnano molto frequentemente a comportamenti aggressivi e violenti (*Schep, Slaughter, & Beasley, 2010*).

L'uso cronico di dosaggi elevati ha anche una elevata probabilità di condurre a dispercezioni visive ed uditive fino allo sviluppo di uno stato psicotico tipicamente caratterizzato da deliri di persecuzione. Questi ultimi risultano praticamente sovrapponibili alle forme psicotiche presenti nei disturbi dell'umore o dello spettro schizofrenico e spesso pongono problemi non trascurabili di diagnosi differenziale e di trattamento.

L'inquadramento clinico è ulteriormente complicato dal fatto che spesso pazienti psichiatrici affetti da psicosi possono assumere stupefacenti psicostimolanti che ne aggravano la psicopatologia (*Mordal, Bramness, Holm, & Morland, 2008*) (*Ringén et al., 2008*). A tale proposito i disturbi psicotici primari e le psicosi da anfetamine non dovrebbero essere considerati come due fenomeni separati, ma piuttosto come due fenomeni interconnessi in modo dinamico (*Bramness et al., 2012*).

Nella famiglia delle sostanze ad azione amfetaminica vi sono centinaia di molecole che vengono continuamente sviluppate per eludere le leggi contro l'uso degli stupefacenti. A titolo di esempio ricordiamo il caso del **Mefedrone**.

La prima sintesi del composto sembra risalire al 1929, ma soltanto nel 2008 un'organizzazione europea che cerca in rete informazioni sulle nuove sostanze di abuso (Psychonaut Research Project) ne ha identificato la natura e nel 2011 l'International Narcotics Control Board ha pubblicato un rapporto sul suo impiego come stupefacente in Europa, Nord America, Sud-Est Asia, Nuova Zelanda e Australia.

I dati attualmente disponibili circa la farmacologia del mefedrone sono estremamente limitati, ma come ci si aspetterebbe data la somiglianza chimica le sue proprietà ricordano da vicino quelle delle amfetamine. Le caratteristiche cliniche riportate in seguito alle esposizioni sono quelle tipiche di un agente simpatico-mimetico: vasocostrizione periferica, tachicardia, palpitazioni, nausea, midriasi,

tremore, febbre o sudorazione, cefalea ed ipertensione. Nell'ambito di tale corteo sintomatologico sono stati segnalati anche fenomeni ischemici e forme convulsive di vario genere.

Secondo un recente studio le principali caratteristiche comportamentali correlate con l'esposizione a mefedrone (da solo o in combinazione con alcol) comprendevano ansia, agitazione o aggressività, stati confusionali e psicosi (*James et al., 2011*). Un dato particolarmente rilevante dal punto di vista clinico è che in alcuni casi una parte degli effetti e delle conseguenze più gravi sembrano persistere (o verificarsi) oltre 24 ore dopo l'ultima esposizione. La spiegazione di questo fenomeno non è del tutto chiara, ma è verosimile che l'uso ripetitivo di altre sostanze amfetaminiche ne possa aumentare l'emivita apparente e la durata dell'effetto (*Jonsson, Anggard, & Gunne, 1971*).

Nella famiglia delle amfetamine il gruppo di droghe denominate comunemente “*Ecstasy*” è tra le sostanze di abuso più capillarmente diffuse e più largamente utilizzate. Il suo capostipite l'MDMA (3,4-methylen-dioxy-methamphetamine) ha fatto la sua comparsa negli anni '70 come trattamento farmacologico di supporto alle psicoterapie per “migliorare” la comunicazione con i pazienti. Date le sue caratteristiche viene definito farmaco *entactogeno*, che favorisce cioè il contatto.

Il meccanismo di azione di MDMA è complesso e coinvolge vari sistemi neurotrasmettitoriali (serotonina, dopamina, noradrenalina), risultando in una complessiva elevazione dei livelli di monoamine, in una riduzione dei livelli di serotonina ed anche nella possibile degenerazione neuronale in varie aree cerebrali.

Secondo la letteratura, ci sono vari tipi di danno nella tossicità da MDMA: epatici, cardiovascolari, cerebrali e da ipertermia, oltre ai deficit neurocognitivi ed ai disturbi dell'umore (*Turillazzi, Riezzo, Neri, Bello, & Fineschi, 2010*) (*Steinkellner, Freissmuth, Sitte, & Montgomery, 2011*) (*Sarkar & Schmued, 2010*).

Sul piano cognitivo e comportamentale l'effetto dell'assunzione di MDMA spazia da effetti desiderati come euforia, aumentate percezioni sensoriali, aumento delle energie, sensazione di benessere, maggiore confidenza, desiderio di interagire con altre persone e talvolta eccitazione sessuale, fino a disturbi della sfera cognitiva, della coordinazione psicomotoria, agitazione, discontrollo degli impulsi ed in alcuni casi psicosi. Tra gli effetti riportati in letteratura figurano anche fenomeni allucinatori in seguito ad assunzioni di dosaggi particolarmente elevati (*Morland, 2000*) (*Salzmann, Marie-Claire, & Noble, 2004*) (*Demirkiran, Jankovic, & Dean, 1996*) (*Parrott, 2013*) (*Suarez & Riemersma, 1988*).

L'esito in episodi di agitazione dell'assunzione di ecstasy non è la norma e quando si verifica è bene indagare la possibilità di un poliabuso di stupefacenti. L'assunzione di ecstasy in combinazione con altri stupefacenti o con alcol è infatti un fenomeno diffuso quanto pericoloso (*Schifano et al., 2003*).

L'assunzione di ecstasy assieme ad altri stimolanti (oltre a moltiplicare il rischio cardiovascolare) può infatti più facilmente condurre a fenomeni di agitazione o aggressività, laddove invece l'effetto entactogeno sembrerebbe limitare la progressione del corteo sintomatologico verso l'agitazione e l'aggressività. La contemporanea assunzione di MDMA ed alcol sembrerebbe essere responsabile della maggior parte dei casi di agitazione riscontrati durante l'uso di questa sostanza, mentre al momento gli studi disponibili non permettono invece di trarre conclusioni in merito al rapporto tra aggressività e uso di ecstasy (Hoaken & Stewart, 2003).

Sebbene sia un fenomeno molto più raro, anche l'uso di **cannabinoidi** (hashish, marijuana) può condurre a fenomeni di agitazione, pur non essendo queste sostanze psicostimolanti in senso stretto. Ancora oggi il ruolo della cannabis in tale senso rimane oggetto di indagine e di acceso dibattito; al momento crescenti evidenze sembrano indicare che l'aggressività possa essere aumentata in concomitanza con il craving per la sostanza.

Nella tabella seguente raccogliamo alcuni dei più comuni effetti correlati con l'esposizione a psicostimolanti. A titolo esclusivamente orientativo essi vengono suddivisi in base alla maggiore o minore probabilità di verificarsi in base al dosaggio ed al tempo di esposizione.

Tabella 53

| Possibili effetti dell'esposizione a psicostimolanti |                                                        |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| più probabili con dosi minori                        | più probabili con dosi maggiori/esposizione prolungata |
| Umore amplificato, con euforia e disforia            | Irritabilità, ostilità, ansia, paura                   |
| Incremento delle energie                             | Forte incremento delle energie o astenia               |
| Insonnia e altri disturbi del sonno                  | Insonnia totale                                        |
| Eccitamento motorio, irrequietezza                   | Stereotipie motorie compulsive                         |
| Loquacità, spinta a parlare                          | Linguaggio incoerente                                  |
| Iperattività ideativa                                | Fuga delle idee                                        |
| Aumento della spinta sessuale                        | Riduzione della spinta sessuale                        |
| Rabbia, aggressività verbale                         | Possibile violenza estrema                             |
| Anoressia di grado lieve o moderato                  | Anoressia totale                                       |
| Autostima ipertrofica                                | Deliri di grandezza                                    |

modificato da Meyer, J. S., & Quenzer, L. F. (2013). *Psychopharmacology: Drugs, the Brain, and Behavior*: Sinauer Associates, Incorporated.

A differenza di quanto si verifica nell'assunzione di altre sostanze (es. oppiacei) nel caso degli psicostimolanti sia la fase di intossicazione che quella di astinenza possono essere coinvolte nello sviluppo dei quadri clinici di agitazione, con la possibilità di agitazione psicomotoria e quadri comportamentali caratterizzati da alta aggressività (Maremmanni *et al.*, 2001) (Sekine *et al.*, 2006) (Payer, Nurmi, Wilson, McCracken, & London, 2012).

Il trattamento dell'agitazione nell'utilizzatore di psicostimolanti presuppone che il medico valuti le caratteristiche specifiche di questa popolazione di pazienti, poiché gli effetti della sovrastimolazione del sistema nervoso simpatico rappresentano importanti fattori di vulnerabilità dal punto di vista medico generale (Meyer & Quenzer, 2013).

La preesistenza di epilessia, ipertensione arteriosa o malattie cardiovascolari divengono dei veri e propri “talloni di Achille” in pazienti che si espongono a potenti stimolanti del sistema nervoso centrale e periferico. Le stimolazioni si traducono in tachicardia, vasocostrizione, ipertensione arteriosa, ipertermia, che con l'incremento della dose della sostanza e del tempo di esposizione aumentano il rischio di aritmie, convulsioni, emorragie cerebrali ed esiti fatali dell'ipertermia (Maremmanni *et al.*, 2001). L'estrema vulnerabilità di questi pazienti dal punto di vista cardiovascolare e della soglia convulsivante dovrebbe essere tenuta in seria considerazione nell'impostazione di un trattamento.

### ***Terapia:***

Nel controllo della fase di agitazione in un paziente intossicato da stimolanti è fondamentale praticare un elettrocardiogramma e valutare i parametri pressori non appena le condizioni del paziente lo permettano. La stabilizzazione delle funzioni vitali e la terapia di supporto sono essenziali e dovrebbero essere implementate rapidamente. Le benzodiazepine, oltre ad alleviare l'agitazione, possono migliorare i sintomi cardiovascolari e ridurre il rischio di convulsioni (Schep *et al.*, 2010). Si dovrebbe ricordare che in tali casi i beta-bloccanti sono controindicati nella gestione delle complicanze cardiovascolari (Greene, Kerr, & Braitberg, 2008) (Shoptaw, Kao, & Ling, 2009).

### **Antipsicotici tipici**

Se possibile gli antipsicotici di prima generazione andrebbero evitati nei pazienti con intossicazioni da psicostimolanti. Le fenotiazine (**Promazina**, **Clorpromazina**, etc) ed i Butirrofenoni

(**Aloperidolo**, **Droperidolo**, ecc) possono abbassare la soglia epilettogena (aggravando quindi l'effetto degli psicostimolanti in tal senso), prolungare il QTc incrementando il già elevato rischio di aritmie ed inoltre possono alterare le capacità di termoregolazione del paziente moltiplicando il rischio di ipertermia (*Heard, Cleveland, & Krier, 2011*).

Tali rischi rendono consigliabile l'impiego di antipsicotici tipici soltanto in casi in cui altre opzioni farmacologiche non siano praticabili.

### **Antipsicotici Atipici**

Alcuni antipsicotici atipici sono stati studiati nei pazienti con disturbo da uso di sostanze psicostimolanti con risultati controversi, ma al momento nessun singolo composto ha dimostrato una incontrovertibile efficacia (*Elkashef et al., 2008*) (*Brackins, Brahm, & Kissack, 2011*). Salvo rare eccezioni tali studi non sono stati condotti su pazienti che presentavano agitazione acuta, ma ne proponiamo comunque i risultati per fornire una panoramica generale dei trattamenti disponibili per questa popolazione di pazienti.

Gli studi clinici sull'uso di **aripirazolo** nel trattamento dei pazienti con abuso di anfetamine iniziano ad essere frequenti rispetto a quelli sull'impiego di altri farmaci (*Elkashef et al., 2008*) (*Brackins et al., 2011*). Sebbene l'efficacia di aripirazolo nel ridurre il craving nei pazienti con dipendenza da amfetamine sia discutibile, gli studi effettuati mostrano tuttavia dati incoraggianti riguardo alla sicurezza del suo impiego in tali soggetti (*Newton et al., 2008*) (*Brunetti et al., 2012*), così come riguardo alla sua efficacia e tollerabilità nell'impiego nei pazienti con disturbo da uso di cocaina (*Meini et al., 2011b*) (*Meini et al., 2011a*).

In persone con disturbi psicotici indotti da ecstasy, **olanzapina** ha dimostrato di essere molto efficace ed il suo uso è consigliato da alcuni autori come terapia di prima scelta (*Landabaso et al., 2002*). Lo stesso farmaco è anche stato studiato nei pazienti con disturbi psicotici indotti da cannabis, dimostrando la sua efficacia e tollerabilità (*Berk, Brook, & Trandafir, 1999*), mentre non sembrerebbe efficace nei pazienti che utilizzano cocaina (*Hamilton, Nguyen, Gerber, & Rubio, 2009*) (*Kampman, Pettinati, Lynch, Sparkman, & O'Brien, 2003*) (*Heard et al., 2011*).

L'uso di **ziprasidone** in questa popolazione di pazienti dovrebbe invece essere considerato con grande cautela dato il possibile rischio di aritmie (*Gamouras, Monir, Plunkitt, Gursoy, & Dreifus, 2000*) (*Perera, Kraebber, & Schwartz, 1997*) (*Pacher & Kecskemeti, 2004*) (*Trenton, Currier, & Zwemer, 2003*) (*Wu, Pearl-Davis, Manini, & Hoffman, 2008*) (*Stanniland & Taylor, 2000*).

In ragione dei dati sulla loro sicurezza cardiovascolare, nonché dei dati disponibili sull'impiego nei pazienti con abuso di stimolanti, aripiprazolo ed olanzapina potrebbero quindi rappresentare opzioni praticabili quando si rende necessario considerare l'utilizzo di neurolettici (eventualmente in associazione con benzodiazepine) nel trattamento dell'agitazione acuta durante l'intossicazione da psicostimolanti.

Solo per completezza ricordiamo anche l'efficacia di **Clozapina** nel trattamento dei disturbi da uso di cocaina, anche se ricordiamo che le caratteristiche di tale farmaco (possibile mielotossicità, abbassamento della soglia epilettogena) ne precludono l'utilizzo per i trattamenti di fase acuta (*Farren et al., 2000*).

### **Benzodiazepine**

L'uso delle benzodiazepine quali **diazepam** e **lorazepam** sembra essere l'approccio più sicuro ed efficace in questa popolazione. Se l'agitazione è severa (oppure sono presenti sintomi psicotici) può essere utile associare farmaci neurolettici ed in tali casi la combinazione risulta più efficace rispetto sia alla monoterapia con benzodiazepine che alla monoterapia con antipsicotici. Le benzodiazepine hanno un elevato indice terapeutico, e il loro utilizzo non sembra aver causato reazioni avverse in seguito ad abuso di droghe stimolanti in modelli animali (*Derlet & Albertson, 1989*) (*Spivey & Euerle, 1990*). Non solo tali farmaci sono privi di proprietà aritmogeniche, ma al contrario hanno una dimostrata funzione anti-aritmogenica ed anti-ipertensiva e pertanto possono contrastare l'effetto simpaticomimetico degli psicostimolanti. Oltre alle proprietà sedative, necessarie per la rapida tranquillizzazione, l'utilità clinica delle benzodiazepine in pazienti con uso di psicostimolanti si estenderebbe quindi alla prevenzione delle possibili conseguenze dell'assunzione di tali stupefacenti a carico del sistema cardiovascolare. Questo approccio sarebbe di fondamentale importanza soprattutto nei pazienti che, oltre all'abuso di psicostimolanti, presentano anche importanti fattori di rischio cardiovascolare o addirittura una patologia cardiaca conclamata (es. una sindrome coronarica) (*Baumann, Perrone, Hornig, Shofer, & Hollander, 2000*).

In ragione di quanto sopra la somministrazione parenterale di una benzodiazepina, assieme alla valutazione della funzionalità cardiovascolare ed all'implementazione dei presidi di supporto vitale, dovrebbero essere i primi passi nel trattamento del paziente con agitazione acuta correlata all'assunzione di psicostimolanti.

### **Antistaminici sistemici**

In letteratura sono presenti solo poche informazioni riguardo l'utilizzo contemporaneo di psicostimolanti ed antistaminici sistemici e tra i pochi studi disponibili alcuni ipotizzano che la loro co-somministrazione (ad es. con cocaina) possa incrementarne gli effetti tossici. Gli antistaminici possono infatti sia abbassare la soglia epilettogena, aumentando il rischio di convulsioni sia in alcuni casi causare un prolungamento del tratto QTc, incrementando il rischio già presente di gravi aritmie (*Yap & Camm, 2003*) (*Molina & Hargrove, 2011*), anche se quest'ultimo rischio sembrerebbe essere molto minore per la prometazina. L'uso di antistaminici quindi trova raramente uno spazio nel trattamento di questa popolazione di pazienti.

---

## Capitolo 19 AGITAZIONE NEI PAZIENTI CON DISTURBI DA USO DI OPIACEI

*Effetti sul piano medico generale e psichico, intossicazione, forme astinenziali* <sup>35 36</sup>

---

### **Clinica**

Negli utilizzatori di oppiacei le assunzioni continuative, con lo sviluppo di tolleranza, sono responsabili delle modificazioni comportamentali stabili che rappresentano i quadri clinici classici della tossicodipendenza.

Nei tossicodipendenti da oppiacei la maggior parte dei quadri clinici che conducono all'agitazione si verificano durante condizioni di astinenza.

L'intossicazione acuta da oppioidi normalmente non conduce ad agitazione o ad agiti aggressivi, al contrario di quanto si verifica nei soggetti che assumono stimolanti quali amfetamine e cocaina. Negli utilizzatori di psicostimolanti è infatti probabile che sia l'intossicazione acuta che la condizione astenziale possano condurre all'aggressività (Maremmanni et al., 2001). I pazienti tossicodipendenti con tolleranza agli oppiacei non compensata dall'eroina, e quindi in fase astenziale, possono presentare uno spettro di sintomi che variano dall'agitazione alla violenza. A livello clinico il grado di aggressività nel comportamento del tossicomane si propone come indice del grado di scompenso tossicologico, nel senso che le probabilità di agitazione ed aggressività sembrano essere strettamente correlate con la gravità della sindrome astenziale (Maremmanni et al., 2001), anche se la probabilità di comportamenti violenti non può essere del tutto esclusa nemmeno nei soggetti in trattamento (Soyka et al., 2012) (Bukten et al., 2012) (Cassano & Tundo, 2006).

Nei pazienti con dipendenza da oppiacei la sindrome di astinenza può iniziare da 6 a 12 ore dopo l'ultima somministrazione di un oppioide a breve durata, oppure da 72 a 84 ore dopo assunzione di oppioidi a lunga durata di azione (L. L. S. Goodman et al., 2011). Con l'instaurarsi della sindrome astenziale compare un quadro comportamentale caratterizzato da ansia, inquietudine, agitazione psicomotoria, umore depresso-irritabile, complicato da segni neurovegetativi quali midriasi,

---

<sup>35</sup>: Attenzione: la consultazione di questo capitolo non esime in alcun modo il medico dalla consultazione dei testi disponibili, dei dati più aggiornati della letteratura scientifica e delle monografie riguardanti i singoli farmaci prima di effettuare ogni prescrizione.

<sup>36</sup>: Attenzione: molti parametri concorrono a definire un caso clinico ed un paziente non è mai uguale ad un altro. La consultazione di questo capitolo non può assolutamente esimere il clinico da una accurata valutazione del rapporto rischio beneficio di ogni atto terapeutico. Si deve ricordare che tale valutazione potrà condurre a considerazioni ed atti terapeutici del tutto diversi da quanto qui descritto.

sudorazione fredda e piloerezione, rinorrea, scialorrea, lacrimazione (Cassano & Tundo, 2006). La sindrome può rapidamente progredire, complicandosi con un crescente stato di tensione interiore e craving per la sostanza che facilmente conducono ad irritabilità ed aggressività sia auto che etero-diretta.

La diagnosi di sindrome astinenziale viene indirizzata dall'evidenza o dalla storia di uso di sostanze e dalla presenza dei sintomi neurovegetativi tipici che accompagnano l'agitazione. Il sospetto diagnostico nella maggior parte dei casi può essere facilmente confermato dal paziente stesso in un breve colloquio, dato che la maggioranza dei tossicodipendenti in condizione astinenziale riconoscono la sindrome dai primissimi sintomi, ne temono le conseguenze e (salvo eccezioni) non tentano di nascondersela ai clinici.

In presenza di pazienti in astinenza con agitazione psicomotoria il primo obiettivo del trattamento è intervenire prontamente per limitare comportamenti violenti o suicidari. Per questo scopo è opportuno innanzitutto tentare di compensare l'astinenza con la somministrazione di metadone, monitorando il paziente ed eventualmente ripetendo la somministrazione in caso di persistenza dei sintomi astinenziali (Maremmani et al., 2001).

Nei casi di doppia diagnosi, ovvero di compresenza di un disturbo psichiatrico maggiore con il disturbo da uso di oppiacei, la riduzione nell'assunzione di stupefacenti può determinare la riacutizzazione di sintomi precedentemente compensati che spaziano dalla depressione, alla mania, fino a forme di psicosi. In tali casi, oltre al compenso della condizione astinenziale, potrà essere necessario un rapido intervento farmacologico mirato alla rapida tranquillizzazione del paziente.

Quando il paziente giunge all'osservazione clinica in condizioni di intossicazione acuta o di sovradosaggio da oppiacei raramente sono presenti sintomi di agitazione: in questi casi si avrà una condizione variabile dalla blanda sedazione fino ad importanti riduzioni dei livelli di vigilanza, con il rischio di depressione respiratoria centrale da oppiacei. Questo effetto, che talvolta si presenta anche con dosaggi relativamente bassi (Pattinson, 2008) (Leino, Mildh, Lertola, Seppala, & Kirvela, 1999), rappresenta la prima causa di morte nei pazienti con dipendenza da oppiacei.

Il trattamento del sovradosaggio con farmaci antagonisti (normalmente praticato per via endovenosa) può però far precipitare il paziente in una condizione astinenziale, con tutti i rischi di agitazione che questa comporta. Sarà pertanto opportuno modulare il trattamento antagonista per riequilibrare il paziente, ricordando che l'emivita degli antagonisti è nettamente più breve di quella della maggioranza degli oppiacei (in particolare di quella del metadone). Qualora il quadro clinico inizi ad assumere un andamento altalenante, in cui il paziente passa da fasi di restrizioni del

sensorio e della coscienza a fasi di polarità opposta con agitazione su base astinenziale, sarà imprescindibile un monitoraggio in ambiente specialistico ed il trattamento antagonista dovrà essere accuratamente modulato ed integrato con terapie di supporto.

### ***Terapia:***

Il primo intervento deve essere mirato a compensare lo sbilanciamento a carico del sistema degli oppiacei. Quando il paziente in cui lo scompenso del sistema degli oppiacei è stabilizzato continua a presentare agitazione oppure in presenza di sintomi psicotici o di agitazione psicomotoria è possibile ricorrere all'uso di antipsicotici. La programmazione del trattamento neurofarmacologico dovrebbe tenere in considerazione il rischio di convulsioni, depressione respiratoria e disturbi cardiovascolari.

### **Metadone**

La somministrazione di metadone dovrebbe iniziare non appena diagnosticata una sindrome astinenziale, iniziando da una dose minima, monitorando il paziente ed eventualmente ripetendo la somministrazione ad intervalli variabili da 2 a 4 ore in caso di persistenza o ricomparsa dei sintomi astinenziali (*Maremmani et al., 2001*). In alcuni casi una sola dose di metadone sarà sufficiente per sopprimere i sintomi di astinenza. La maggior parte dei pazienti si giova di dosi di mantenimento comprese tra 50 e 100 mg/die ma, quando i pazienti sono fisicamente dipendenti da dosi elevate, può essere necessario superare questi livelli.

Il farmaco è controindicato in caso di cardiopatie organiche, gravi compromissione di funzionalità epatica e renale, diabete scompensato, ipotensione, evidenza di traumi cranio-encefalici, insufficienza respiratoria ed ipovolemia. Viene raccomandata inoltre cautela ed utilizzo di dosaggi ridotti in pazienti che ricevono altri analgesici narcotici, anestetici generali oppure psicotropi quali antipsicotici ed antidepressivi triciclici. Si deve ricordare il rischio di ipotensione ed incremento dell'intervallo QT soprattutto in relazione alla eventuale associazione con altri psicotropi.

### **Benzodiazepine**

Quando è necessaria terapia psicofarmacologica aggiuntiva oltre alle terapie antiastinenziali le benzodiazepine potrebbero essere considerate. Tuttavia in ragione del forte pericolo legato alla possibile induzione di depressione respiratoria, in sinergia con gli oppiacei eventualmente assunti, il rapporto rischio beneficio di questa opzione viene normalmente considerato sfavorevole.

### **Antipsicotici Atipici**

Nei lavori sulla terapia in elezione di pazienti eroinomani con doppia diagnosi il trattamento con **olanzapina** ha dimostrato di poter migliorare la patologia psichica senza particolari problemi di tollerabilità (*Gerra et al., 2007*). In questa tipologia di pazienti il farmaco sembra avere anche uno specifico effetto antiaggressivo (*Gerra et al., 2006*)(*Zarghami, Sheikhoonesi, Ala, Yazdani, & Farnia, 2013*). Il margine di sicurezza dell'impiego di Olanzapina sembra notevole in quanto, in alcuni lavori, il farmaco è stato addirittura ben tollerato in combinazione con metadone in soggetti che consumavano anche cocaina, con l'ulteriore vantaggio di non indurre alcuna interazione farmacocinetica con il trattamento con metadone (*Bano, Mico, Agujetas, Lopez, & Guillen, 2001*). L'insieme dei dati suggerisce la possibile efficacia e tollerabilità di olanzapina anche nel trattamento in condizioni di urgenza, seppure con le cautele necessarie nell'impiego di tale farmaco. **Quetiapina** è dotata di buona tollerabilità e di proprietà antiaggressive, ansiolitiche ed antalgiche che potrebbero essere di particolare utilità in questa popolazione di pazienti. In un lavoro effettuato su pazienti con dipendenza da eroina in stati post-astinenziali gli autori suggerivano come quetiapina potesse essere efficace nel trattamento dei sintomi psichici portando anche ad un migliore controllo della sintomatologia algica (*Kenchadze et al., 2010*). Il farmaco è stato anche utilizzato come terapia di supporto durante la cessazione dell'uso di oppioidi risultando generalmente ben tollerato (*Pinkofsky et al., 2005*). In tale contesto tuttavia è importante ricordare la capacità di quetiapina di aumentare i livelli ematici di metadone attraverso interazioni a livello citocromiale (*Uehlinger et al., 2007*) e la possibilità di indurre falsa positività ai comuni test di screening per gli oppiacei durante il trattamento (*Brahm, Yeager, Fox, Farmer, & Palmer, 2010*) (*Lasic, Uglesic, Zuljan-Cvitanovic, Supe-Domic, & Uglesic, 2012*) (*Cherwinski, Petti, & Jekelis, 2007*). L'esclusiva possibilità di somministrare il farmaco per via orale e la mancanza di dati sull'impiego del farmaco durante le fasi acute ne limitano molto le possibilità di impiego in questa popolazione di pazienti. **Aripiprazolo** ha un effetto di agonista parziale sui recettori dopaminergici funzionando da stabilizzante della corteccia meso-cortico-limbica, che viene stimolata nei pazienti con dipendenza da stupefacenti. Al momento però, con l'eccezione di alcuni lavori preliminari in modelli animali

che ne suggeriscono il potenziale come coadiuvante nella terapia (Li, Zou, Liu, Wu, & Lu, 2009) (Narita et al., 2008), mancano dati relativi al suo impiego nei pazienti con agitazione collegata all'uso di oppiacei (Ohlsen & Pilowsky, 2005). L'utilizzo di **Ziprasidone** IM permette normalmente di ottenere un rapido controllo sull'agitazione psicomotoria in pazienti con psicosi, abuso di alcol o altre sostanze psicoattive, ma la mancanza di dati specifici ed i possibili effetti a livello cardiaco ne rendono sconsigliabile l'utilizzo nei pazienti agitati con problemi legati all'uso di oppiacei (Preval, Klotz, Southard, & Francis, 2005).

### Antipsicotici Tipici

Gli antipsicotici di prima generazione dovrebbero essere possibilmente evitati in questa popolazione di pazienti, data la vulnerabilità del sistema cardiovascolare e la bassa soglia epilettogena (Beaulieu et al., 2012) (Ferris, 1976) (Ciccone, O'Brien, & Khatami, 1980). Dati ottenuti da studi su modelli animali indicano l'esistenza di strette interazioni tra gli oppioidi ed i farmaci che modulano l'attività dopaminergica cerebrale (Rodriguez-Arias, Minarro, & Simon, 1997) e suggeriscono che **Aloperidolo** possa attenuare la tolleranza agli oppioidi e la dipendenza, ma ad oggi l'importanza di tali meccanismi degli effetti sul comportamento aggressivo è ben lontana dall'essere definita (Franken, Hendriks, Stam, & Van den Brink, 2004). Sebbene aloperidolo sia stato utilizzato in studi su pazienti eroinomani con forme di psicosi (Gerra et al., 2007) e sebbene le sue proprietà siano estremamente utili nelle terapie antalgiche eventualmente anche in associazione a oppioidi (Wong et al., 2004) (Berger & Waldhorn, 1995), il profilo dei suoi possibili effetti indesiderati invita a grande prudenza nell'impiego in questo tipo di pazienti.

### Antistaminici sistemici

Non vi sono dati specifici sull'impiego di antistaminici sistemici per il trattamento dell'agitazione in questa popolazione di pazienti.

I risultati di alcuni lavori effettuati su modelli animali sulla combinazione di antistaminici ed oppiacei indicano come la somministrazione di **Clorfeniramina**, **Difenidramina** e **Tripelennamina** in associazione con morfina possa determinare un potenziamento degli effetti nocivi (Sansone, 1988) (Poling, Sewell, Gallus, & Nearchou, 1985), invitando quindi alla cautela. Se alcuni lavori hanno potuto rilevare un utilizzo diffuso di **prometazina** in associazione con metadone senza effetti nocivi (Shapiro et al., 2013), in altri lavori l'uso di **idrossizina** combinato con oppiacei avrebbe messo in evidenza i non trascurabili rischi di tale combinazione (Glazier, 1990) (Stambaugh & Lane,

1983). La mancanza di dati certi non permette quindi al momento di consigliare tali farmaci nel paziente agitato con dipendenza da oppiacei.

## Capitolo 20 AGITAZIONE NEL PAZIENTE VIOLENTO

*La progressione agitazione-violenza, parametri di valutazione del rischio di acting out, terapia* <sup>37 38</sup>

---

### ***Clinica:***

Uno dei primi problemi di sicurezza da affrontare nella gestione medica del paziente con agitazione è il rischio dell'escalation verso la violenza e l'aggressione. I pazienti agitati che divengono violenti possono mettere a rischio se stessi, gli operatori chiamati ad intervenire e le altre persone presenti durante l'episodio.

Manovre e tecniche di contenzione possono rendersi necessarie per assicurare la sicurezza del paziente e dei presenti, ma la loro descrizione esula dagli scopi di questa trattazione. In questo capitolo ci limitiamo a ricordare che tali presidi (se e quando strettamente necessari) hanno esclusivamente finalità terapeutica e carattere di temporaneità. Per una trattazione esauriente sugli aspetti relativi alla contenzione nella gestione del paziente violento si rimanda al lavoro di Di Fiorino e Gemignani (*Di Fiorino & Gemignani, 2004*) ed alle revisioni della letteratura specialistica sull'argomento (*Cornaggia, Beghi, Pavone, & Barale, 2011*) (*Beghi, Peroni, Gabola, Rossetti, & Cornaggia, 2013*) (*Gaskin, Elsom, & Happell, 2007*).

La violenza può essere la risultante di molti fattori (anche non psicopatologici) e viene definita in maniera non univoca. In questo lavoro definiremo l'aggressività, in accordo con una parte della letteratura, come "tendenza ad agire o reagire con violenza, usando mezzi violenti su cose o persone" (*Toro-Martinez, 2012*).

L'aggressività e la violenza non rientrano tra le caratteristiche fondamentali dell'agitazione, e la frequenza con cui questa si complica con l'aggressività e la violenza non è stata ancora chiaramente stabilita (*Nordstrom & Allen, 2007*). Non è inoltre possibile stabilire in anticipo su adeguate basi scientifiche quale paziente potrà diventare violento e quando (*P. J. M. Henry et al., 2001*). Nel tentativo

---

<sup>37</sup>: Attenzione: la consultazione di questo capitolo non esime in alcun modo il medico dalla consultazione dei testi disponibili, dei dati più aggiornati della letteratura scientifica e delle monografie riguardanti i singoli farmaci prima di effettuare ogni prescrizione.

<sup>38</sup>: Attenzione: molti parametri concorrono a definire un caso clinico ed un paziente non è mai uguale ad un altro. La consultazione di questo capitolo non può assolutamente esimere il clinico da una accurata valutazione del rapporto rischio beneficio di ogni atto terapeutico. Si deve ricordare che tale valutazione potrà condurre a considerazioni ed atti terapeutici del tutto diversi da quanto qui descritto.

di sviluppare un metodo empirico per la valutazione clinica del rischio a breve termine di violenza. Mc Niel e collaboratori hanno identificato quattro gruppi di parametri (vedi tabella) (McNiel D. E. "empirically based clinical evaluation and management of potentially violent patient" in Kleespies, 2000).

Tabella 54

| Variabili da valutare per l'analisi del rischio di violenza |                                                                                |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Fattori demografici/personali                               | precedenti violenti, minacce, fantasie, età, genere, storia di abuso infantile |
| Variabili cliniche                                          | diagnosi, sintomi attualmente presenti, aderenza al trattamento                |
| Variabili situazionali                                      | supporto sociale, disponibilità di strumenti offensivi                         |
| Variabili del terapeuta                                     | livello di conoscenze, alleanza terapeutica, rapporto con il paziente          |

modificato da McNiel D. E. "empirically based clinical evaluation and management of potentially violent patient" in "Emergencies in Mental Health Practice: Evaluation and Management" Phillip M. Kleespies Guilford Press, 2000

Nell'ambito dei **fattori personali** una storia di precedenti violenti ha regolarmente dimostrato di essere il miglior singolo predittore di futuri comportamenti analoghi (McNiel, Binder, & Greenfield, 1988) (Monahan & Shah, 1989). Diviene quindi essenziale durante la valutazione tentare di accertare se l'esaminando ha avuto nel passato episodi di violenza, la loro gravità e frequenza, e se vi sono stati esiti. Tali informazioni possono essere ottenute più facilmente dalle forze dell'ordine oppure da amici e parenti del paziente. Con il paziente può essere più utile entrare in argomento in modo indiretto chiedendo se sia mai stato a sua volta vittima di comportamenti violenti (Monahan, 1984).

Per quanto riguarda invece la valutazione delle minacce e delle fantasie violente il caso Tarasoff (California 1974) e le sentenze successive hanno dimostrato che, quando un paziente minaccia seriamente di usare la violenza, il terapeuta ha il dovere di proteggere le potenziali vittime (J. C. Beck, 1985) (Binder & McNiel, 1996). Nel caso della violenza tra i pazienti con patologia psichica alcune ricerche suggeriscono che il pericolo non sia limitato all'oggetto della minaccia. Ad esempio, alcune persone che hanno ripetutamente minacciato i membri della propria famiglia finiscono invece con l'aggreddire il personale medico in servizio. La maggioranza degli autori concludono che quando un paziente psicotico in fase acuta minaccia di violenza il pericolo si estenda ben oltre coloro che sono oggetto delle minacce stesse. Le variabili più rilevanti nella valutazione delle fantasie violente sono il livello di specificità, elaborazione e programmazione, nonché le eventuali azioni intraprese per la loro messa in opera. Se le fantasie aggressive si accompagnano ad elementi indicativi di pianificazione di modalità, strumenti e ad eventuali piani di fuga, oppure se si

accompagnano ad una storia recente di acquisti di armi o altri strumenti offensivi il loro significato cambia drammaticamente.

Diversi lavori hanno rilevato come la violenza sia più comune nei pazienti più giovani (*Colon de Marti & Marti-Calzamilla, 2000*) (*Bernat, Oakes, Pettingell, & Resnick, 2012*) (*K. Williams, Rivera, Neighbours, & Reznik, 2007*), ma ricordiamo che nei pazienti più anziani vi è una maggiore presenza di disturbi mentali organici (come la demenza) a cui possono frequentemente accompagnarsi comportamenti violenti legati allo scarso controllo degli impulsi. Per tali motivi l'età dovrebbe essere pesata nel contesto di tutti gli altri fattori di rischio, poiché in molti casi (ad es. malattia psichica scompensata, psicopatologia acuta tale da richiedere l'ospedalizzazione, uso di sostanze) i fattori clinici assumono valore prevalente rispetto a quelli demografici (*J. C. Beck, White, & Gage, 1991*). Tradizionalmente i pazienti maschi sono considerati a più alto rischio di violenza rispetto alle donne (*Monahan & Shah, 1989*), ma tale dato è stato successivamente rimesso in discussione (*Binder & McNiel, 1990*) ed in alcuni lavori sembra che i livelli di violenza siano paragonabili nei due sessi (*Newhill, Mulvey, & Lidz, 1995*).

Esistono dati controversi riguardo al fatto che una vittima di abuso in età infantile possa avere una probabilità maggiore di mettere in atto comportamenti violenti in età adulta (*Yesavage, 1983*) (*K. Williams et al., 2007*) (*Bernat et al., 2012*) (*K. Williams et al., 2007*), ma anche se tale parametro non può ad oggi considerarsi confermato in studi controllati, vale la pena di includerlo tra gli elementi da esplorare durante il colloquio.

Tra le **variabili cliniche**, la relazione tra diagnosi e violenza è molto controversa. La possibile associazione tra patologia psichica acuta e comportamento violento è stata descritta per pazienti con vari disturbi mentali (disturbi dell'umore, dello spettro schizofrenico, disturbi di personalità e disturbi mentali di tipo organico). Al di là dell'affidabilità o meno dell'associazione tra psicopatologia e violenza, la diagnosi psichiatrica dovrebbe essere almeno presa in considerazione e soppesata assieme a tutti gli altri elementi durante la valutazione clinica del paziente a rischio di agiti aggressivi.

Dal momento che molte patologie psichiche hanno andamento ciclico, e che l'influenza della psicopatologia sul rischio di atti violenti sembra essere maggiore durante le fasi acute di malattia, si può comprendere come gli studi sull'argomento che si sono basati sulla diagnosi e non sulla fase specifica di malattia psichica possano esser stati fuorviati.

Nel rapporto tra psicopatologia e violenza alcuni sintomi psicopatologici oltre all'agitazione sono stati specificamente collegati con la messa in atto di comportamenti aggressivi.

Sintomi quali ostilità, sospettosità, eccitamento, disturbi del contenuto del pensiero e delle sensopercezioni (ad es. allucinazioni imperative che comandano di far del male ad altri) aumentano il rischio di violenza, soprattutto se associati tra loro. Nel 1992 Link e colleghi hanno identificato un altro gruppo di sintomi, denominati “*threat control override*”, associandoli ad un aumentato rischio di violenza. Tali sintomi comprenderebbero tutti quegli elementi che, in ultima analisi, inducono nel paziente la sensazione essere minacciato e/o di non poter mantenere il proprio controllo (Link, Stueve, & Phelan, 1998).

La scarsa compliance ai trattamenti psicotropi è stata associata al rischio di violenza, soprattutto quando la compliance è variabile e si alternano sospensioni autogestite a periodi in cui le terapie sono regolarmente assunte.

Per quanto riguarda invece l'uso di sostanze è ormai ampiamente documentato come l'uso di psicotropi sia strettamente collegato alla messa in atto di comportamenti violenti (vedi i relativi capitoli). Nella valutazione del rischio di violenza la ricerca dell'esposizione ad alcol, psicostimolanti o altri stupefacenti assume quindi una capitale importanza.

Per quanto riguarda le **variabili situazionali** è opportuno ricordare che anche il paziente più aggressivo manifesta comportamenti violenti solo durante una ridotta frazione di tempo, ragion per cui anche in una persona con forte propensione alla violenza la messa in atto dei comportamenti violenti potrà essere vincolata a certi momenti ed a determinate situazioni. Tra questi fattori i più importanti per la valutazione del rischio di violenza sembrano essere il rapporto con l'aggressore, la situazione in cui ci si trova, la presenza o meno di vincoli, il contesto socioculturale e la temporanea disponibilità di mezzi atti ad offendere. Il rapporto con l'eventuale aggressore è un dimostrato fattore di rischio per la violenza che vede conoscenti e familiari come soggetti più a rischio rispetto agli estranei. I dati disponibili indicano come in più della metà dei casi le vittime di comportamenti violenti da parte di pazienti con problemi psichici siano i familiari (Estroff, Zimmer, Lachicotte, & Benoit, 1994) (Straznickas, McNiel, & Binder, 1993) e come nell'ambito della famiglia il soggetto più a rischio sia il caregiver principale.

Clinicamente è quindi molto utile valutare gli eventuali conflitti familiari e le loro implicazioni così come è necessario sapere se in occasioni precedenti il paziente è stato violento esclusivamente nei confronti dei familiari oppure se è stato violento con soggetti diversi ed in contesti differenti.

La presenza di un forte gruppo di supporto può sia aumentare che diminuire il rischio di violenza e gli studi disponibili sembrano indicare un ruolo protettivo del nucleo familiare in tal senso e della presenza di vincoli o precetti religiosi nei confronti della violenza.

Analizzando invece il momento ed il luogo in cui il soggetto in stato di agitazione si trova é facilmente intuibile come la pronta disponibilità di mezzi offensivi possa catalizzare la messa in atto di comportamenti violenti nei soggetti a rischio.

Tra le **variabili del terapeuta** assume particolare importanza il livello delle conoscenze sull'argomento tra cui il dato più saliente è la conoscenza delle caratteristiche degli atti di violenza dei pazienti in contesti simili a quello che stiamo valutando. In tal senso i rischi maggiori si rilevano nei pazienti in periodo immediatamente precedente l'ospedalizzazione o nei periodi immediatamente successivi alla dimissione (*Klassen & O'Connor, 1988*) (*Tardiff, Marzuk, Leon, & Portera, 1997*) (*Harris & Rice, 1997*). In tali contesti l'attenzione e la prudenza del terapeuta dovrebbero essere ai livelli più elevati.

L'alleanza terapeutica che si riesce a stabilire con il paziente è un altro parametro di fondamentale importanza e rappresenta il maggiore deterrente contro gli agiti violenti. La capacità di stabilire un'alleanza terapeutica, così come quella di prendere atto del fatto che questa non sussiste, permette al clinico di stabilire utili parametri di sicurezza ed è anche un indicatore da valutare nel contesto della compliance ai trattamenti e del setting. In una situazione in cui l'alleanza terapeutica è di scarsa qualità, l'aderenza al trattamento è di conseguenza poco adeguata ed in cui il setting non è ideale, il rischio di violenza è altissimo ed il clinico dovrebbe adeguare il proprio approccio, privilegiando i parametri di sicurezza all'intervento terapeutico vero e proprio.

Diverse scale sono state proposte nel tentativo di prevedere il comportamento violento, ma si dovrebbero tenere ben presenti i limiti di tale approccio data l'estrema variabilità temporale nelle condizioni del paziente con agitazione.

Va inoltre osservato che psichiatri e infermieri psichiatrici esperti possono essere in grado di prevedere il comportamento violento senza l'uso di specifici strumenti di valutazione, come rilevato in un lavoro in cui gli psichiatri e gli infermieri avevano predetto correttamente il comportamento violento rispettivamente nel 82% e 84% dei nuovi pazienti psichiatrici ammessi (*Haim, Rabinowitz, Lereya, & Fennig, 2002*).

In conclusione riportiamo a titolo esclusivamente orientativo una sintesi degli elementi che possono essere ritenuti utili per valutare la possibilità della progressione dall'agitazione alla violenza

Tabella 55

| Fattori di rischio associati a comportamenti violenti |                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Precedenti</b>                                     | Presenza di comportamenti violenti in passato, abuso di sostanze, abusi in età infantile, detenzione in giovane età, detenzione dei genitori                                     |
| <b>Demografici</b>                                    | Sesso maschile, età (tra 15 e 24 anni), basso stato socio-economico, scarso livello scolastico, disoccupazione, recente divorzio                                                 |
| <b>Clinici</b>                                        | Sindrome neurologica organica (ad es. Delirium), disturbi di personalità, psicosi, abuso di sostanze in comorbidità                                                              |
| <b>Specifici</b>                                      | Allucinazioni uditive a carattere imperativo, abuso di sostanze in corso, sintomatologia paranoidea, scarso controllo degli impulsi, scarsa consapevolezza di malattia, basso QI |
| <b>Psicologici</b>                                    | Bassa tolleranza alle frustrazioni, ipersensibilità interpersonale, bassa autostima, tendenza all'esternalizzazione, facilità alla rabbia                                        |

*modificato da Rocca P, Villari V, Bogetto F: Managing the aggressive and violent patient in psychiatric emergency, Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 30(4):586-598, 2006*

### **Terapia:**

Nella gestione del paziente a rischio di violenza è fondamentale usare farmaci che agiscano molto rapidamente (Mantovani et al., 2010) (S. D. Lane, Kjome, & Moeller, 2011) (Hughes & Kleespies, 2003) (de las Heras, Mendiola Munoa, Ramirez Reinoso, & Valle Fernandez, 2005) per cui tali farmaci vengono normalmente somministrati per via parenterale.

Le linee guida sull'argomento raccomandano benzodiazepine in associazione con antipsicotici tipici o atipici; raramente una benzodiazepina in monoterapia riesce a controllare adeguatamente il quadro clinico, sebbene rimanga l'opzione che ha il più alto consenso tra gli autori nei casi in cui non sia possibile nemmeno una ipotesi provvisoria sulle cause dell'agitazione.

In presenza di patologie psichiatriche accertate (quadri psicotici acuti o mania) la terapia combinata di una benzodiazepina in associazione con un antipsicotico tipico o atipico resta l'opzione migliore, mentre nei casi aggravati da condizioni mediche generali oppure intossicazioni da sostanze (non da alcol), la monoterapia con BDZ è l'approccio iniziale più caldeggiato (Hughes & Kleespies, 2003) (Hughes & Kleespies, 2003).

Nella letteratura specialistica vi sono scarsissimi dati sulle terapie di associazione. Nei casi più gravi alcuni clinici somministrano un antipsicotico per via intramuscolare seguito da una benzodiazepina per via endovenosa, oppure somministrano un antipsicotico tipico, un antipsicotico atipico ed un antistaminico sistemico per via intramuscolare. In tali casi la prudenza è d'obbligo data la scarsa documentazione in merito a tali approcci terapeutici. I casi che richiedono sedazione

rapida ed importante dovrebbero essere seguiti da una equipe polispecialistica, soprattutto se si considera l'impiego di farmaci con indicazione anestesiológica (es. midazolam). Si deve precisare che una volta ottenuta la tranquillizzazione anche in questa popolazione di pazienti è necessario completare l'iter per giungere almeno ad una diagnosi presuntiva.

### **Benzodiazepine**

Le BDZ (spesso utilizzate in formulazione endovenosa) sono generalmente sicure, facilmente somministrabili e rapidamente efficaci nel contenere una agitazione di grado moderato o severo nonché nel prevenire peggioramenti nella condotta del paziente (*Mantovani et al., 2010*) (*Gillies, Sampson, Beck, & Rathbone, 2013*). Il **Diazepam** agisce rapidamente e può essere somministrato sia per via intramuscolare che endovenosa, oltre che per os. In ragione della lunga emivita il suo utilizzo dovrebbe essere attentamente controllato nei pazienti in cui si sospetti una ridotta capacità di metabolizzazione. Il **Lorazepam** può essere somministrato intramuscolo, endovena, per os e per via sublinguale e la sua emivita relativamente breve con scarso rischio di accumulo lo rendono particolarmente maneggevole come trattamento iniziale. Le sue caratteristiche di assorbimento, cinetica e metabolizzazione lo rendono adatto anche ai casi in cui ci sia una non perfetta funzionalità degli organi emuntori (*Hughes & Kleespies, 2003*) (*Hughes, 1999*) (*M.H. Allen, 2001*). Il **Midazolam** è una BDZ a rapida azione e breve emivita. L'efficacia in seguito a somministrazione parenterale si ottiene molto rapidamente ed il suo effetto dura meno di 2 ore (*Rey, Treluyer, & Pons, 1999*). Nonostante tali interessanti caratteristiche il farmaco *non ha l'indicazione per il trattamento dell'agitazione o per l'utilizzo psichiatrico* ed il suo impiego dovrebbe pertanto accompagnarsi a tutte le precauzioni necessarie nell'uso off label dei farmaci.

### **Antipsicotici Tipici**

Gli antipsicotici tipici sono molto efficaci nel ridurre l'agitazione e gli atteggiamenti violenti sia nei pazienti psicotici che in quelli non psicotici. L'**Aloperidolo** è un antipsicotico ad alta potenza che può essere somministrato per os o IM e che ha ampiamente dimostrato la sua efficacia nei disturbi comportamentali acuti. Quando viene utilizzato per via intramuscolare in associazione con una benzodiazepina (come spesso accade) i due farmaci possono essere somministrati nella medesima siringa. Ne ricordiamo ancora una volta il rischio di aritmogenicità e la specifica regolamentazione per l'impiego parenterale (*M. H. Allen, 2000*) (*Trenton et al., 2003*) (*Zimbroff, 2008*). Ad oggi le opinioni degli autori non sono univoche riguardo alla sua tollerabilità in questa popolazione di pazienti

(Powney, Adams, & Jones, 2012)(Huf et al., 2009) (Citrome, 2013) (Baldacara, Sanches, Cordeiro, & Jackowski, 2011). In particolare vengono sollevati dubbi in merito alla tollerabilità della combinazione di aloperidolo con prometazina (Mantovani et al., 2013) (Baldacara et al., 2011) sebbene l'efficacia di tale combinazione non sia in discussione (Huf et al., 2009).

Esistono dati sull'impiego di neurolettici tipici a bassa potenza come **Clorpromazina** in pazienti con patologia psichica e comportamenti violenti in cui l'efficacia e la tollerabilità sembrerebbero addirittura migliori rispetto agli antipsicotici tipici ad alta potenza (aloperidolo) (Herrera et al., 1988) (Muskin, Mellman, & Kornfeld, 1986), mentre secondo altri autori l'efficacia di aloperidolo sarebbe maggiore in questa tipologia di pazienti (Extein, 1980) (Cavanaugh, 1986).

I dati disponibili riguardo all'impiego di **prometazina** nel paziente agitato e violento riguardano principalmente il suo utilizzo in associazione con aloperidolo per via intramuscolare. I lavori sull'argomento sembrano indicarne l'efficacia e la tollerabilità in questa popolazione di pazienti (Raveendran, Tharyan, Alexander, Adams, & Group, 2007) (Huf et al., 2005), con un inizio d'azione addirittura più rapido rispetto a lorazepam intramuscolare in monoterapia (J. Alexander et al., 2004). In Italia l'utilizzo di tale combinazione richiede particolare cautela, data la controindicazione di entrambi i farmaci in associazione con altri medicinali che possano prolungare il tratto QTc.

### Antipsicotici Atipici

Tutti gli antipsicotici atipici hanno avuto un utilizzo crescente nel corso degli ultimi anni (Spivak, Mester, Wittenberg, Maman, & Weizman, 1997), soprattutto in ragione della loro migliore tollerabilità (Huf et al., 2009) (Lepping, 2013) (Knapp et al., 2012) (Comai, Tau, Pavlovic, & Gobbi, 2012).

In una revisione della letteratura su trentacinque studi randomizzati controllati, a fronte di una efficacia anti-aggressiva complessivamente scarsa di varie classi di farmaci, l'efficacia degli antipsicotici atipici sembrerebbe maggiore rispetto ai tipici (Goedhard et al., 2006). Secondo alcuni autori gli atipici dovrebbero essere considerati farmaci di prima scelta nel trattamento di tutte le fasi acute di agitazione, normalmente in associazione con una benzodiazepina, mantenendo la combinazione di un antipsicotico tipico con una benzodiazepina soltanto come una ragionevole alternativa (Yildiz et al., 2003).

Data la tipologia dei pazienti gli atipici più comunemente impiegati sono quelli disponibili in formulazioni adatte alla somministrazione intramuscolare (aripirazolo, ziprasidone), che possono essere somministrati sia in monoterapia che in associazione con una benzodiazepina (Yildiz et al., 2003) (Citrome, 2002). Altri atipici disponibili in formulazioni per la somministrazione parenterale non

associabili a benzodiazepine (olanzapina), oppure in formulazioni per la somministrazione orale a rapido assorbimento (asenapina ed olanzapina) vengono utilizzati meno frequentemente.

**Aripiprazolo** è un trattamento efficace e relativamente ben tollerato per l'aggressione in generale e sembra essere efficace nelle varie dimensioni dell'aggressività e dell'irritabilità, essendo stata dimostrata una riduzione degli indici relativi a tali aspetti (*Kuperman et al., 2011*) (*Bastiaens, 2009*).

Le sue scarse proprietà sedative lo rendono una opzione più utile nei casi che non richiedono una importante sedazione (*Dratcu et al., 2012*) (*Currier et al., 2007*).

I primi dati favorevoli sull'impiego di **ziprasidone** IM sono stati successivamente confermati in studi su pazienti con agitazione estrema oppure con una storia recente di uso di alcool o sostanze. In queste circostanze, indipendentemente dall'eziologia, è stata rilevata una significativa e rapida riduzione dell'agitazione, dei sintomi psicotici, e dell'ostilità in misura maggiore o uguale a quello conseguito con aloperidolo. La tollerabilità di ziprasidone si è dimostrata superiore a quella di aloperidolo e diversi studi clinici hanno anche dimostrato che può essere somministrato in associazione con benzodiazepine senza conseguenze negative (*Zimbroff et al., 2005*). Il farmaco è stato efficacemente impiegato soprattutto nei pazienti che richiedono livelli significativi di sedazione (*Zeller & Rhoades, 2010*) (*Rund, Ewing, Mitzel, & Votolato, 2006*). Altri studi suggeriscono che ziprasidone ed olanzapina possano essere ugualmente efficaci nel trattamento dell'aggressività nei pazienti più giovani (*S. S. Khan & Mican, 2006*), ma è necessario ricordare il limite relativo alla scarsa sicurezza dell'impiego di benzodiazepine in associazione ad olanzapina intramuscolare. Tale limite può infatti rivelarsi di cruciale importanza nel trattamento del paziente violento con agitazione che può frequentemente richiedere più somministrazioni o terapie aggiuntive di associazione.

### **Gli autori:**

**Bruno Pacciardi** è medico e psichiatra. Ha conseguito la laurea in medicina, la specializzazione in psichiatria ed il dottorato di ricerca in “neurobiologia e clinica dei disturbi affettivi” presso l’università di Pisa.

Attualmente lavora come dirigente medico presso la seconda unità operativa di psichiatria dell'azienda ospedaliera universitaria pisana, svolge attività di consultazione in varie regioni d’Italia, è redattore della rivista "Psichiatria e Territorio", nonché autore di pubblicazioni scientifiche e divulgative sui disturbi dell’umore, d’ansia ed i disturbi del comportamento alimentare.

**Biagio Cotugno** si è laureato in Medicina presso l’università di Pisa, è stato titolare di assegno di ricerca dell’Università di Pisa ed attualmente lavora come Medico in formazione presso la scuola di specializzazione in psichiatria della seconda unità operativa di psichiatria dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana.

**Cecilia Mainardi** si è laureata in Medicina presso l'Università degli Studi di Siena, ha svolto attività di medico interno presso il dipartimento di scienze neurologiche dell'azienda ospedaliera universitaria Senese ed attualmente lavora come Medico in formazione presso la scuola di specializzazione in psichiatria della seconda unità operativa di psichiatria dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana.

## Bibliografia

- Acute poisoning following ingestion of medicines: initial management. How to treat life-threatening complications and to evaluate the risk of delayed effects and psychological distress. (2010). *Prescrire Int*, 19(111), 284-291.
- Adams, F., Fernandez, F., & Andersson, B. S. (1986). Emergency pharmacotherapy of delirium in the critically ill cancer patient. *Psychosomatics*, 27(1 Suppl), 33-38.
- Adedoyin A, B. R. (1996). Pharmacokinetics, in *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*, 3rd Edition. Philadelphia: WB Saunders.
- Administration, H. C. F. (1990). Survey procedures and interpretive guidelines for skilled nursing facilities and intermediate care facilities. Baltimore: US Department of Health and Human Services.
- Akiskal, H. S., Benazzi, F., Perugi, G., & Rihmer, Z. (2005). Agitated "unipolar" depression re-conceptualized as a depressive mixed state: implications for the antidepressant-suicide controversy. *J Affect Disord*, 85(3), 245-258. doi: 10.1016/j.jad.2004.12.004
- Alao, A. O., & Moskowitz, L. (2006). Aripiprazole and delirium. *Ann Clin Psychiatry*, 18(4), 267-269. doi: 10.1080/10401230600948506
- Albers, I., Hartmann, H., Bircher, J., & Creutzfeldt, W. (1989). Superiority of the Child-Pugh classification to quantitative liver function tests for assessing prognosis of liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*, 24(3), 269-276.
- Alexander, G. E., Crutcher, M. D., & DeLong, M. R. (1990). Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res*, 85, 119-146.
- Alexander, J., Tharyan, P., Adams, C., John, T., Mol, C., & Philip, J. (2004). Rapid tranquillisation of violent or agitated patients in a psychiatric emergency setting. Pragmatic randomised trial of intramuscular lorazepam v. haloperidol plus promethazine. *Br J Psychiatry*, 185, 63-69.
- Allen, M. H. (2000). Managing the agitated psychotic patient: a reappraisal of the evidence. *J Clin Psychiatry*, 61 Suppl 14, 11-20.
- Allen, M. H. (2001). *Treatment of Behavioral Emergencies: McGraw-Hill Healthcare Information Programs*.
- Allen, M. H., & Currier, G. W. (2004). Use of restraints and pharmacotherapy in academic psychiatric emergency services. *Gen Hosp Psychiatry*, 26(1), 42-49.
- Allen, M. H., Currier, G. W., Carpenter, D., Ross, R. W., Docherty, J. P., & Emergencies, E. C. P. f. B. (2005). The expert consensus guideline series. Treatment of behavioral emergencies 2005. *J Psychiatr Pract*, 11 Suppl 1, 5-108; quiz 110-102.
- Altose, M. D., & Hudgel, D. W. (1986). The pharmacology of respiratory depressants and stimulants. *Clin Chest Med*, 7(3), 481-494.
- Amann, B. L., Wesuls, R., Landin Romero, R., & Grunze, H. (2013). [De-escalation and atypical antipsychotics in the treatment of acute mania]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 81 Suppl 1, S9-16. doi: 10.1055/s-0033-1335241
- Ananth, J., Swartz, R., Burgoyne, K., & Gadasally, R. (1994). Hepatic disease and psychiatric illness: relationships and treatment. *Psychother Psychosom*, 62(3-4), 146-159.
- Ancill, R. J., Carlyle, W. W., Liang, R. A., & Holliday, S. G. (1991). Agitation in the demented elderly: a role for benzodiazepines? *Int Clin Psychopharmacol*, 6(3), 141-146.
- Anderson, B. N., & Henrikson, I. R. (1978). Jaundice and eosinophilia associated with amitriptyline. *J Clin Psychiatry*, 39(9), 730-731.
- Andrade, M. L., Benton, D., Brain, P. F., Ramirez, J. M., & Walmsley, S. V. (1988). A reexamination of the hypoglycemia-aggression hypothesis in laboratory mice. *Int J Neurosci*, 41(3-4), 179-186.

- Andreoli, V., Cassano, G. B., & Rossi, R. (2001). DSM-IV-TR. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali. Text revision. ICD-10/ICD-9-CM. Classificazione parallela: Elsevier.
- Angst, J., Gamma, A., Benazzi, F., Ajdacic, V., & Rossler, W. (2009). Does psychomotor agitation in major depressive episodes indicate bipolarity? Evidence from the Zurich Study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 259(1), 55-63. doi: 10.1007/s00406-008-0834-7
- Arcangeli, A., Antonelli, M., Mignani, V., & Sandroni, C. (2005). Sedation in PACU: the role of benzodiazepines. *Curr Drug Targets*, 6(7), 745-748.
- Arciniegas, D. B., & Anderson, C. A. (2004). Viral encephalitis: neuropsychiatric and neurobehavioral aspects. *Curr Psychiatry Rep*, 6(5), 372-379.
- Arnt, J., & Skarsfeldt, T. (1998). Do novel antipsychotics have similar pharmacological characteristics? A review of the evidence. *Neuropsychopharmacology*, 18(2), 63-101. doi: 10.1016/S0893-133X(97)00112-7
- Association, A. P. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Dsm-5: Amer Psychiatric Pub Incorporated.
- Attard, A., & Taylor, D. M. (2012). Comparative effectiveness of atypical antipsychotics in schizophrenia: what have real-world trials taught us? *CNS Drugs*, 26(6), 491-508. doi: 10.2165/11632020-000000000-00000
- Attri, J. P., Bala, N., & Chatrath, V. (2012). Psychiatric patient and anaesthesia. *Indian J Anaesth*, 56(1), 8-13. doi: 10.4103/0019-5049.93337
- Aweeka, F., Jayesekara, D., Horton, M., Swan, S., Lambrecht, L., Wilner, K. D., . . . Turncliff, R. Z. (2000). The pharmacokinetics of ziprasidone in subjects with normal and impaired renal function. *Br J Clin Pharmacol*, 49 Suppl 1, 27S-33S.
- Baghdady, N. T., Banik, S., Swartz, S. A., & McIntyre, R. S. (2009). Psychotropic drugs and renal failure: translating the evidence for clinical practice. *Adv Ther*, 26(4), 404-424. doi: 10.1007/s12325-009-0021-x
- Bak, M., van Os, J., & Marcelis, M. (2011). [Rapid tranquillisation; review of the literature and recommendations]. *Tijdschr Psychiatr*, 53(10), 727-737.
- Bakti, G., Fisch, H. U., Karlaganis, G., Minder, C., & Bircher, J. (1987). Mechanism of the excessive sedative response of cirrhotics to benzodiazepines: model experiments with triazolam. *Hepatology*, 7(4), 629-638.
- Baldacara, L., Sanches, M., Cordeiro, D. C., & Jackowski, A. P. (2011). Rapid tranquilization for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomized trial of olanzapine, ziprasidone, haloperidol plus promethazine, haloperidol plus midazolam and haloperidol alone. *Rev Bras Psiquiatr*, 33(1), 30-39.
- Ballard, C., & O'Brien, J. (1999). Treating behavioural and psychological signs in Alzheimer's disease. *BMJ*, 319(7203), 138-139.
- Bano, M. D., Mico, J. A., Agujetas, M., Lopez, M. L., & Guillen, J. L. (2001). [Olanzapine efficacy in the treatment of cocaine abuse in methadone maintenance patients. Interaction with plasma levels]. *Actas Esp Psiquiatr*, 29(4), 215-220.
- Bastiaens, L. (2009). A non-randomized, open study with aripiprazole and ziprasidone for the treatment of aggressive behavior in youth in a community clinic. *Community Ment Health J*, 45(1), 73-77. doi: 10.1007/s10597-008-9154-7
- Baumann, B. M., Perrone, J., Hornig, S. E., Shofer, F. S., & Hollander, J. E. (2000). Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of diazepam, nitroglycerin, or both for treatment of patients with potential cocaine-associated acute coronary syndromes. *Acad Emerg Med*, 7(8), 878-885.
- Beach, S. R., Celano, C. M., Noseworthy, P. A., Januzzi, J. L., & Huffman, J. C. (2013). QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications. *Psychosomatics*, 54(1), 1-13. doi: 10.1016/j.psych.2012.11.001
- Beaulieu, S., Saury, S., Sareen, J., Tremblay, J., Schutz, C. G., McIntyre, R. S., . . . Anxiety Treatments Task, F. (2012). The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the

- management of patients with mood disorders and comorbid substance use disorders. *Ann Clin Psychiatry*, 24(1), 38-55.
- Beck, J. C. (1985). Violent patients and the Tarasoff duty in private psychiatric practice. *J Psychiatry Law*, 13(3-4), 361-376.
- Beck, J. C., White, K. A., & Gage, B. (1991). Emergency psychiatric assessment of violence. *Am J Psychiatry*, 148(11), 1562-1565.
- Beck, P. L., Bridges, R. J., Demetrick, D. J., Kelly, J. K., & Lee, S. S. (1993). Chronic active hepatitis associated with trazodone therapy. *Ann Intern Med*, 118(10), 791-792.
- Beghi, M., Peroni, F., Gabola, P., Rossetti, A., & Cornaggia, C. M. (2013). Prevalence and risk factors for the use of restraint in psychiatry: a systematic review. *Riv Psichiatr*, 48(1), 10-22. doi: 10.1708/1228.13611
- Ben-Noun, L. (2000). Drug-induced respiratory disorders: incidence, prevention and management. *Drug Saf*, 23(2), 143-164.
- Benazzi, F. (2004). Agitated depression: a valid depression subtype? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 28(8), 1279-1285. doi: 10.1016/j.pnpbp.2004.06.018
- Benazzi, F. (2007). Bipolar II disorder : epidemiology, diagnosis and management. *CNS Drugs*, 21(9), 727-740.
- Benazzi, F., Koukopoulos, A., & Akiskal, H. S. (2004). Toward a validation of a new definition of agitated depression as a bipolar mixed state (mixed depression). *Eur Psychiatry*, 19(2), 85-90. doi: 10.1016/j.eurpsy.2003.09.008
- Benton, D. (1988). Hypoglycemia and aggression: a review. *Int J Neurosci*, 41(3-4), 163-168.
- Berger, I., & Waldhorn, R. E. (1995). Analgesia, sedation and paralysis in the intensive care unit. *Am Fam Physician*, 51(1), 166-172.
- Berk, M., Brook, S., & Trandafir, A. I. (1999). A comparison of olanzapine with haloperidol in cannabis-induced psychotic disorder: a double-blind randomized controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*, 14(3), 177-180.
- Bernat, D. H., Oakes, J. M., Pettingell, S. L., & Resnick, M. (2012). Risk and direct protective factors for youth violence: results from the National Longitudinal Study of Adolescent Health. *Am J Prev Med*, 43(2 Suppl 1), S57-66. doi: 10.1016/j.amepre.2012.04.023
- Berry, R. B., & Patel, P. B. (2006). Effect of zolpidem on the efficacy of continuous positive airway pressure as treatment for obstructive sleep apnea. *Sleep*, 29(8), 1052-1056.
- Bhimanil, M. M., Khan, M. M., Khan, M. F., & Waris, M. S. (2011). Respiratory dyskinesia--an under-recognized side-effect of neuroleptic medications. *J Pak Med Assoc*, 61(9), 930-932.
- Bienvenu, O. J., Neufeld, K. J., & Needham, D. M. (2012). Treatment of four psychiatric emergencies in the intensive care unit. *Crit Care Med*, 40(9), 2662-2670. doi: 10.1097/CCM.0b013e31825ae0f8
- Binder, R. L., & McNiel, D. E. (1990). The relationship of gender to violent behavior in acutely disturbed psychiatric patients. *J Clin Psychiatry*, 51(3), 110-114.
- Binder, R. L., & McNiel, D. E. (1996). Application of the Tarasoff ruling and its effect on the victim and the therapeutic relationship. *Psychiatr Serv*, 47(11), 1212-1215.
- Blaschke, T. F. (1977). Protein binding and kinetics of drugs in liver diseases. *Clin Pharmacokinet*, 2(1), 32-44.
- Bloom FE, K. D. (1995). *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press.
- Bogner, J. A., Corrigan, J. D., Fugate, L., Mysiw, W. J., & Clinchot, D. (2001). Role of agitation in prediction of outcomes after traumatic brain injury. *Am J Phys Med Rehabil*, 80(9), 636-644.
- Boomsma, M. M., Mengels, O., & van Olden, R. W. (2006). [Risks associated with parenteral treatment of acute agitation]. *Tijdschr Psychiatr*, 48(2), 135-139.

- Borras, L., de Timary, P., Constant, E. L., Huguelet, P., & Eytan, A. (2006). Successful treatment of alcohol withdrawal with trazodone. *Pharmacopsychiatry*, 39(6), 232. doi: 10.1055/s-2006-951385
- Bossini, L., Casolaro, I., Koukouna, D., Cecchini, F., & Fagiolini, A. (2012). Off-label uses of trazodone: a review. *Expert Opin Pharmacother*, 13(12), 1707-1717. doi: 10.1517/14656566.2012.699523
- Bourdinaud, V., & Pochard, F. (2003). [Survey of management methods for patients in a state of agitation at admission and emergency departments in France]. *Encephale*, 29(2), 89-98.
- Brackins, T., Brahm, N. C., & Kissack, J. C. (2011). Treatments for methamphetamine abuse: a literature review for the clinician. *J Pharm Pract*, 24(6), 541-550. doi: 10.1177/0897190011426557
- Brahm, N. C., Yeager, L. L., Fox, M. D., Farmer, K. C., & Palmer, T. A. (2010). Commonly prescribed medications and potential false-positive urine drug screens. *Am J Health Syst Pharm*, 67(16), 1344-1350. doi: 10.2146/ajhp090477
- Bramness, J. G., Gundersen, O. H., Guterstam, J., Rognli, E. B., Konstenius, M., Loberg, E. M., . . . Franck, J. (2012). Amphetamine-induced psychosis--a separate diagnostic entity or primary psychosis triggered in the vulnerable? *BMC Psychiatry*, 12, 221. doi: 10.1186/1471-244X-12-221
- Brauer, R., Douglas, I., & Smeeth, L. (2011). The association between antipsychotic agents and the risk of myocardial infarction: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*, 72(6), 871-878. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04043.x
- Breitbart, W., Marotta, R., Platt, M. M., Weisman, H., Derevenco, M., Grau, C., . . . Jacobson, P. (1996). A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry*, 153(2), 231-237.
- Brice, J. H., Pirrallo, R. G., Racht, E., Zachariah, B. S., & Krohmer, J. (2003). Management of the violent patient. *Prehosp Emerg Care*, 7(1), 48-55.
- Brown, R. L., Henke, A., Greenhalgh, D. G., & Warden, G. D. (1996). The use of haloperidol in the agitated, critically ill pediatric patient with burns. *J Burn Care Rehabil*, 17(1), 34-38.
- Brunetti, M., Di Tizio, L., Dezi, S., Pozzi, G., Grandinetti, P., & Martinotti, G. (2012). Aripiprazole, alcohol and substance abuse: a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 16(10), 1346-1354.
- Bucknall, C., Brooks, D., Curry, P. V., Bridges, P. K., Bouras, N., & Ankier, S. I. (1988). Mianserin and trazodone for cardiac patients with depression. *Eur J Clin Pharmacol*, 33(6), 565-569.
- Bukten, A., Skurtveit, S., Gossop, M., Waal, H., Stangeland, P., Havnes, I., & Clausen, T. (2012). Engagement with opioid maintenance treatment and reductions in crime: a longitudinal national cohort study. *Addiction*, 107(2), 393-399. doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03637.x
- Burger, A. G., & Philippe, J. (1992). Thyroid emergencies. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*, 6(1), 77-93.
- Burn, D. J., & Bates, D. (1998). Neurology and the kidney. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 65(6), 810-821.
- Calver, L. A., Downes, M. A., Page, C. B., Bryant, J. L., & Isbister, G. K. (2010). The impact of a standardised intramuscular sedation protocol for acute behavioural disturbance in the emergency department. *BMC Emerg Med*, 10, 14. doi: 10.1186/1471-227X-10-14
- Camm, A. J., Karayal, O. N., Meltzer, H., Kolluri, S., O'Gorman, C., Miceli, J., . . . Kane, J. M. (2012). Ziprasidone and the corrected QT interval: a comprehensive summary of clinical data. *CNS Drugs*, 26(4), 351-365. doi: 10.2165/11599010-000000000-00000
- Canet, J., Raeder, J., Rasmussen, L. S., Enlund, M., Kuipers, H. M., Hanning, C. D., . . . investigators, I. (2003). Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand*, 47(10), 1204-1210.
- Caplan, L. R. (2010). Delirium: a neurologist's view--the neurology of agitation and overactivity. *Rev Neurol Dis*, 7(4), 111-118.
- Carlsson, M., & Carlsson, A. (1990). Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia--implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *Trends Neurosci*, 13(7), 272-276.

- Caroff, S. N., & Mann, S. C. (1993). Neuroleptic malignant syndrome. *Med Clin North Am*, 77(1), 185-202.
- Carson, S., McDonagh, M. S., & Peterson, K. (2006). A systematic review of the efficacy and safety of atypical antipsychotics in patients with psychological and behavioral symptoms of dementia. *J Am Geriatr Soc*, 54(2), 354-361. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.00566.x
- Casey, D. E. (2004). Pathophysiology of antipsychotic drug-induced movement disorders. *J Clin Psychiatry*, 65 Suppl 9, 25-28.
- Cassano, G. B., & Tundo, A. (2006). *Psicopatologia e clinica psichiatrica*: UTET.
- Castanheira, L., Fresco, P., & Macedo, A. F. (2011). Guidelines for the management of chronic medication in the perioperative period: systematic review and formal consensus. *J Clin Pharm Ther*, 36(4), 446-467. doi: 10.1111/j.1365-2710.2010.01202.x
- Cavaliere, F., D'Ambrosio, F., Volpe, C., & Masieri, S. (2005). Postoperative delirium. *Curr Drug Targets*, 6(7), 807-814.
- Cavanaugh, S. V. (1986). Psychiatric emergencies. *Med Clin North Am*, 70(5), 1185-1202.
- Cawley, M. J. (2001). Short-term lorazepam infusion and concern for propylene glycol toxicity: case report and review. *Pharmacotherapy*, 21(9), 1140-1144.
- Chadwick, J. a. M., W. (1950). *The Medical Works of Hippocrates: "The Sacred Disease"*. Oxford, Great Britain: Blackwell Scientific Publisher.
- Chaput, A. J., & Bryson, G. L. (2012). Postoperative delirium: risk factors and management: continuing professional development. *Can J Anaesth*, 59(3), 304-320. doi: 10.1007/s12630-011-9658-4
- Chedru, F., & Geschwind, N. (1972). Writing disturbances in acute confusional states. *Neuropsychologia*, 10(3), 343-353.
- Chen, C. P., Alder, J. T., Bowen, D. M., Esiri, M. M., McDonald, B., Hope, T., . . . Francis, P. T. (1996). Presynaptic serotonergic markers in community-acquired cases of Alzheimer's disease: correlations with depression and neuroleptic medication. *J Neurochem*, 66(4), 1592-1598.
- Cherwinski, K., Petti, T. A., & Jekelis, A. (2007). False methadone-positive urine drug screens in patients treated with quetiapine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 46(4), 435-436. doi: 10.1097/CHI.0b013e31802f5f1b
- Chevalier, G., & Deniau, J. M. (1990). Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. *Trends Neurosci*, 13(7), 277-280.
- Chou, R., Selph, S., Dana, T., Bougatsos, C., Zakher, B., Blazina, I., & Korthuis, P. T. (2012). Screening for HIV: systematic review to update the 2005 U.S. Preventive Services Task Force recommendation. *Ann Intern Med*, 157(10), 706-718. doi: 10.7326/0003-4819-157-10-201211200-00007
- Chue, P., & Kovacs, C. S. (2003). Safety and tolerability of atypical antipsychotics in patients with bipolar disorder: prevalence, monitoring and management. *Bipolar Disord*, 5 Suppl 2, 62-79.
- Ciccone, P. E., O'Brien, C. P., & Khatami, M. (1980). Psychotropic agents in opiate addiction: a brief review. *Int J Addict*, 15(4), 499-513.
- Citrome, L. (2002). Atypical antipsychotics for acute agitation. New intramuscular options offer advantages. *Postgrad Med*, 112(6), 85-88, 94-86.
- Citrome, L. (2011). Aerosolised antipsychotic assuages agitation: inhaled loxapine for agitation associated with schizophrenia or bipolar disorder. *Int J Clin Pract*, 65(3), 330-340. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02615.x
- Citrome, L. (2013). Review: Limited evidence on effects of haloperidol alone for rapid tranquillisation in psychosis-induced aggression. *Evid Based Ment Health*, 16(2), 47. doi: 10.1136/eb-2012-101193
- Citrome, L., & Volavka, J. (1999). Violent patients in the emergency setting. *Psychiatr Clin North Am*, 22(4), 789-801.

- Ciurli, P., Formisano, R., Bivona, U., Cantagallo, A., & Angelelli, P. (2011). Neuropsychiatric disorders in persons with severe traumatic brain injury: prevalence, phenomenology, and relationship with demographic, clinical, and functional features. *J Head Trauma Rehabil*, 26(2), 116-126. doi: 10.1097/HTR.0b013e3181dedd0e
- Class, C. A., Schneider, L., & Farlow, M. R. (1997). Optimal management of behavioural disorders associated with dementia. *Drugs Aging*, 10(2), 95-106.
- Coccaro, E. F., Kavoussi, R. J., Cooper, T. B., & Hauger, R. L. (1997). Central serotonin activity and aggression: inverse relationship with prolactin response to d-fenfluramine, but not CSF 5-HIAA concentration, in human subjects. *Am J Psychiatry*, 154(10), 1430-1435.
- Coccaro, E. F., Siever, L. J., Klar, H. M., Maurer, G., Cochrane, K., Cooper, T. B., . . . Davis, K. L. (1989). Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders. Correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior. *Arch Gen Psychiatry*, 46(7), 587-599.
- Cohen-Mansfield, J., & Billig, N. (1986). Agitated behaviors in the elderly. I. A conceptual review. *J Am Geriatr Soc*, 34(10), 711-721.
- Cohen-Mansfield, J., Marx, M. S., & Rosenthal, A. S. (1989). A description of agitation in a nursing home. *J Gerontol*, 44(3), M77-84.
- Colon de Marti, L. N., & Marti-Calzamilia, L. F. (2000). Youth violence: understanding and prevention. Part I. *P R Health Sci J*, 19(4), 369-374.
- Comai, S., Tau, M., Pavlovic, Z., & Gobbi, G. (2012). The psychopharmacology of aggressive behavior: a translational approach: part 2: clinical studies using atypical antipsychotics, anticonvulsants, and lithium. *J Clin Psychopharmacol*, 32(2), 237-260. doi: 10.1097/JCP.0b013e31824929d6
- Committee, G. B. P. H. o. C. H., & Dorrell, S. (2013). National Institute for Health and Clinical Excellence: Eighth Report of Session 2012-13, Vol. 1: Report, Together with Formal Minutes, Oral and Written Evidence: Stationery Office.
- Condren, R. M., & Cooney, C. (2001). Use of drugs by Old Age Psychiatrists in the treatment of psychotic and behavioural symptoms in patients with dementia. *Aging Ment Health*, 5(3), 235-241. doi: 10.1080/13607860120064961
- Cooper, C. L., Parry, G. D., Saul, C., Morice, A. H., Hutchcroft, B. J., Moore, J., & Esmonde, L. (2007). Anxiety and panic fear in adults with asthma: prevalence in primary care. *BMC Fam Pract*, 8, 62. doi: 10.1186/1471-2296-8-62
- Cornaggia, C. M., Beghi, M., Pavone, F., & Barale, F. (2011). Aggression in psychiatry wards: a systematic review. *Psychiatry Res*, 189(1), 10-20. doi: 10.1016/j.psychres.2010.12.024
- Crumb, W. J., Jr., Ekins, S., Sarazan, R. D., Wikel, J. H., Wrighton, S. A., Carlson, C., & Beasley, C. M., Jr. (2006). Effects of antipsychotic drugs on I(to), I (Na), I (sus), I (K1), and hERG: QT prolongation, structure activity relationship, and network analysis. *Pharm Res*, 23(6), 1133-1143. doi: 10.1007/s11095-006-0070-7
- Currier, G. W., Citrome, L. L., Zimbhoff, D. L., Oren, D., Manos, G., McQuade, R., . . . Crandall, D. T. (2007). Intramuscular aripiprazole in the control of agitation. *J Psychiatr Pract*, 13(3), 159-169. doi: 10.1097/01.pra.0000271657.09717.e2
- Damasio, J., & Carvalho, S. (2011). [Drug induced movement disorders: role of antipsychotic drugs]. *Acta Med Port*, 24 Suppl 4, 915-922.
- Danan, G., Bernuau, J., Moullot, X., Degott, C., & Pessayre, D. (1984). Amitriptyline-induced fulminant hepatitis. *Digestion*, 30(3), 179-184.
- Dannlowski, U., Baune, B. T., Bockermann, I., Domschke, K., Evers, S., Arolt, V., . . . Rothermundt, M. (2008). Adjunctive antidepressant treatment with quetiapine in agitated depression: positive effects on symptom reduction, psychopathology and remission rates. *Hum Psychopharmacol*, 23(7), 587-593. doi: 10.1002/hup.963
- Darmstadter, H. J., & Mock, J. E. (1965). Atarax in the Treatment of Agitation, a Pilot Study. *Dis Nerv Syst*, 26, 236-239.

- Davis, M. (1991). Hepatotoxicity of antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol*, 6(2), 97-103.
- De Bruin, M. L., Hoes, A. W., & Leufkens, H. G. (2003). QTc-prolonging drugs and hospitalizations for cardiac arrhythmias. *Am J Cardiol*, 91(1), 59-62.
- De Deyn, P. P., Rabheru, K., Rasmussen, A., Bocksberger, J. P., Dautzenberg, P. L., Eriksson, S., & Lawlor, B. A. (1999). A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology*, 53(5), 946-955.
- De Fruyt, J., & Demyttenaere, K. (2004). Rapid tranquilization: new approaches in the emergency treatment of behavioral disturbances. *Eur Psychiatry*, 19(5), 243-249. doi: 10.1016/j.eurpsy.2004.05.006
- de las Heras, V. F., Mendiola Munoa, N., Ramirez Reinoso, M., & Valle Fernandez, J. (2005). [Review of aggression management in an emergency setting]. *Actas Esp Psiquiatr*, 33(3), 194-200.
- Deik, A., Saunders-Pullman, R., & Luciano, M. S. (2012). Substance abuse and movement disorders: complex interactions and comorbidities. *Curr Drug Abuse Rev*, 5(3), 243-253.
- Demirkiran, M., Jankovic, J., & Dean, J. M. (1996). Ecstasy intoxication: an overlap between serotonin syndrome and neuroleptic malignant syndrome. *Clin Neuropharmacol*, 19(2), 157-164.
- Denaut, M., Yernault, J. C., & De Coster, A. (1974). Double-blind comparison of the respiratory effects of parenteral lorazepam and diazepam in patients with chronic obstructive lung disease. *Curr Med Res Opin*, 2(10), 611-615.
- Derlet, R. W., & Albertson, T. E. (1989). Diazepam in the prevention of seizures and death in cocaine-intoxicated rats. *Ann Emerg Med*, 18(5), 542-546.
- Detry, O., Delwaide, J., De Roover, A., Hans, M. F., Delbouille, M. H., Monard, J., & Honore, P. (2009). Fulminant hepatic failure induced by venlafaxine and trazodone therapy: a case report. *Transplant Proc*, 41(8), 3435-3436. doi: 10.1016/j.transproceed.2009.09.022
- Devanand, D. P. (1996). Antipsychotic treatment in outpatients with dementia. *Int Psychogeriatr*, 8 Suppl 3, 355-361; discussion 381-352.
- Di Fiorino, M., & Gemignani, A. (2004). Il paziente violento: la gestione medica della crisi: *Psichiatria & Territorio*.
- Di Salvo, T. G., & O'Gara, P. T. (1995). Torsade de pointes caused by high-dose intravenous haloperidol in cardiac patients. *Clin Cardiol*, 18(5), 285-290.
- Dilts, S. L., Keleher, D. L., Hoge, G., & Haglund, B. (1977). Hydroxyzine in the treatment of alcohol withdrawal. *Am J Psychiatry*, 134(1), 92-93.
- Dowben, J. S., Grant, J. S., Froelich, K. D., & Keltner, N. L. (2013). Biological perspectives: hydroxyzine for anxiety: another look at an old drug. *Perspect Psychiatr Care*, 49(2), 75-77. doi: 10.1111/ppc.12012
- Dratcu, L., Bobmanuel, S., Davies, W., Farmer, A., George, M., Rana, T., . . . Turner, M. (2012). A UK panel consensus on the initiation of aripiprazole for the treatment of bipolar mania. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 16(4), 244-258. doi: 10.3109/13651501.2012.709865
- Dreifuss, F. E., Santilli, N., Langer, D. H., Sweeney, K. P., Moline, K. A., & Menander, K. B. (1987). Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review. *Neurology*, 37(3), 379-385.
- Dressler, D., & Benecke, R. (2005). Diagnosis and management of acute movement disorders. *J Neurol*, 252(11), 1299-1306. doi: 10.1007/s00415-005-0006-x
- Drici, M. D., & Priori, S. (2007). Cardiovascular risks of atypical antipsychotic drug treatment. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 16(8), 882-890. doi: 10.1002/pds.1424
- Dubin, W. R., & Feld, J. A. (1989). Rapid tranquilization of the violent patient. *Am J Emerg Med*, 7(3), 313-320.
- Dubin, W. R., Waxman, H. M., Weiss, K. J., Ramchandani, D., & Tavani-Petrone, C. (1985). Rapid tranquilization: the efficacy of oral concentrate. *J Clin Psychiatry*, 46(11), 475-478.

- Durell, T. M., Kroutil, L. A., Crits-Christoph, P., Barchha, N., & Van Brunt, D. L. (2008). Prevalence of nonmedical methamphetamine use in the United States. *Subst Abuse Treat Prev Policy*, 3, 19. doi: 10.1186/1747-597X-3-19
- Elkashef, A., Vocci, F., Hanson, G., White, J., Wickes, W., & Tiihonen, J. (2008). Pharmacotherapy of methamphetamine addiction: an update. *Subst Abus*, 29(3), 31-49. doi: 10.1080/08897070802218554
- Elon, R., & Pawlson, L. G. (1992). The impact of OBRA on medical practice within nursing facilities. *J Am Geriatr Soc*, 40(9), 958-963.
- Ely, E. W., Margolin, R., Francis, J., May, L., Truman, B., Dittus, R., . . . Inouye, S. K. (2001). Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med*, 29(7), 1370-1379.
- Ereshefsky, L. (1999). Pharmacologic and pharmacokinetic considerations in choosing an antipsychotic. *J Clin Psychiatry*, 60 Suppl 10, 20-30.
- Erstad, B. L., & Cotugno, C. L. (1995). Management of alcohol withdrawal. *Am J Health Syst Pharm*, 52(7), 697-709.
- Estroff, S. E., Zimmer, C., Lachicotte, W. S., & Benoit, J. (1994). The influence of social networks and social support on violence by persons with serious mental illness. *Hosp Community Psychiatry*, 45(7), 669-679.
- Everson, G., Lasseeter, K. C., Anderson, K. E., Bauer, L. A., Carithens, R. L., Jr., Wilner, K. D., . . . Turncliff, R. Z. (2000). The pharmacokinetics of ziprasidone in subjects with normal and impaired hepatic function. *Br J Clin Pharmacol*, 49 Suppl 1, 21S-26S.
- Extein, I. (1980). Psychopharmacology in psychiatric emergencies. *Int J Psychiatry Med*, 10(3), 189-204.
- Fabian, T. J., Amico, J. A., Kroboth, P. D., Mulsant, B. H., Corey, S. E., Begley, A. E., . . . Pollock, B. G. (2004). Paroxetine-induced hyponatremia in older adults: a 12-week prospective study. *Arch Intern Med*, 164(3), 327-332. doi: 10.1001/archinte.164.3.327
- Fabrazzo, M., & De Santo, R. M. (2006). Depression in chronic kidney disease. *Semin Nephrol*, 26(1), 56-60. doi: 10.1016/j.semnephrol.2005.06.012
- Farooq, O., Memon, Z., Stojanovski, S. D., & Faden, H. S. (2011). Azithromycin-induced agitation and choreoathetosis. *Pediatr Neurol*, 44(4), 311-313. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2010.11.014
- Farren, C. K., Hameedi, F. A., Rosen, M. A., Woods, S., Jatlow, P., & Kosten, T. R. (2000). Significant interaction between clozapine and cocaine in cocaine addicts. *Drug Alcohol Depend*, 59(2), 153-163.
- Fava, M., Vuolo, R. D., Wright, E. C., Nierenberg, A. A., Alpert, J. E., & Rosenbaum, J. F. (2000). Fenfluramine challenge in unipolar depression with and without anger attacks. *Psychiatry Res*, 94(1), 9-18.
- Feinstein, R. E. (2002). Cardiovascular effects of novel antipsychotic medications. *Heart Dis*, 4(3), 184-190.
- Fernandes, N. F., Martin, R. R., & Schenker, S. (2000). Trazodone-induced hepatotoxicity: a case report with comments on drug-induced hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol*, 95(2), 532-535. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.t01-1-01780.x
- Ferrando, S. J., Levenson, J. L., & Owen, J. A. (2010). *Clinical Manual of Psychopharmacology in the Medically Ill*: American Psychiatric Publishing.
- Ferreri, M., & Hantouche, E. G. (1998). Recent clinical trials of hydroxyzine in generalized anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 393, 102-108.
- Ferris, G. N. (1976). Psychotropic drugs in opioid addicts on methadone treatment. *Dis Nerv Syst*, 37(7), 400-403.
- Finance, U. S. C. S. C. o., & Reform, N. C. C. f. N. H. (1987). Omnibus Budget Reconciliation Act of 1987: Subtitle C, Nursing Home Reform : PL 100-203: National Coalition for Nursing Home Reform.
- Finkel, S. (2000). Introduction to behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD). *Int J Geriatr Psychiatry*, 15 Suppl 1, S2-4.

- Fishbein, D. H., Dax, E., Lozovsky, D. B., & Jaffe, J. H. (1992). Neuroendocrine responses to a glucose challenge in substance users with high and low levels of aggression, impulsivity, and antisocial personality. *Neuropsychobiology*, 25(2), 106-114. doi: 118818
- Fisher, E., Siemes, H., Pund, R., Wittfoht, W., & Nau, H. (1992). Valproate metabolites in serum and urine during antiepileptic therapy in children with infantile spasms: abnormal metabolite pattern associated with reversible hepatotoxicity. *Epilepsia*, 33(1), 165-171.
- Flynn, S., Rodway, C., Appleby, L., & Shaw, J. (2013). Serious Violence by People With Mental Illness: National Clinical Survey. *J Interpers Violence*. doi: 10.1177/0886260513507133
- Foreman, B., & Hirsch, L. J. (2012). Epilepsy emergencies: diagnosis and management. *Neurol Clin*, 30(1), 11-41, vii. doi: 10.1016/j.ncl.2011.09.005
- Foster, S., Kessel, J., Berman, M. E., & Simpson, G. M. (1997). Efficacy of lorazepam and haloperidol for rapid tranquilization in a psychiatric emergency room setting. *Int Clin Psychopharmacol*, 12(3), 175-179.
- Franken, I. H., Hendriks, V. M., Stam, C. J., & Van den Brink, W. (2004). A role for dopamine in the processing of drug cues in heroin dependent patients. *Eur Neuropsychopharmacol*, 14(6), 503-508. doi: 10.1016/j.euroneuro.2004.02.004
- Fraser, C. L., & Arieff, A. I. (1988). Nervous system complications in uremia. *Ann Intern Med*, 109(2), 143-153.
- Frecka, E. (2010). [Trazodone--its multifunctional mechanism of action and clinical use]. *Neuropsychopharmacol Hung*, 12(4), 477-482.
- Freudenmann, R. W., Sussmuth, S. D., Wolf, R. C., Stiller, P., & Schonfeldt-Lecuona, C. (2008). Respiratory dysfunction in sleep apnea associated with quetiapine. *Pharmacopsychiatry*, 41(3), 119-121. doi: 10.1055/s-2008-1058111
- Friedmann, P. D., Herman, D. S., Freedman, S., Lemon, S. C., Ramsey, S., & Stein, M. D. (2003). Treatment of sleep disturbance in alcohol recovery: a national survey of addiction medicine physicians. *J Addict Dis*, 22(2), 91-103. doi: 10.1300/J069v22n02\_08
- Friedmann, P. D., Rose, J. S., Swift, R., Stout, R. L., Millman, R. P., & Stein, M. D. (2008). Trazodone for sleep disturbance after alcohol detoxification: a double-blind, placebo-controlled trial. *Alcohol Clin Exp Res*, 32(9), 1652-1660. doi: 10.1111/j.1530-0277.2008.00742.x
- Funk, S. (2013). [Pharmacological treatment in alcohol-, drug- and benzodiazepine-dependent patients - the significance of trazodone]. *Neuropsychopharmacol Hung*, 15(2), 85-93.
- Galluzzi, S., Zanetti, O., Binetti, G., Trabucchi, M., & Frisoni, G. B. (2000). Coma in a patient with Alzheimer's disease taking low dose trazodone and ginkgo biloba. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 68(5), 679-680.
- Gamouras, G. A., Monir, G., Plunkitt, K., Gursoy, S., & Dreifus, L. S. (2000). Cocaine abuse: repolarization abnormalities and ventricular arrhythmias. *Am J Med Sci*, 320(1), 9-12.
- Garrard, J., Makris, L., Dunham, T., Heston, L. L., Cooper, S., Ratner, E. R., . . . Kane, R. L. (1991). Evaluation of neuroleptic drug use by nursing home elderly under proposed Medicare and Medicaid regulations. *JAMA*, 265(4), 463-467.
- Gaskin, C. J., Elsom, S. J., & Happell, B. (2007). Interventions for reducing the use of seclusion in psychiatric facilities: review of the literature. *Br J Psychiatry*, 191, 298-303. doi: 10.1192/bjp.bp.106.034538
- Gaudreault, P., Guay, J., Thivierge, R. L., & Verdy, I. (1991). Benzodiazepine poisoning. Clinical and pharmacological considerations and treatment. *Drug Saf*, 6(4), 247-265.
- Geneve, J., Degott, C., Letteron, P., Tinel, M., Descatoire, V., Larrey, D., . . . Pessayre, D. (1987). Metabolic activation of the tricyclic antidepressant amineptine--II. Protective role of glutathione against in vitro and in vivo covalent binding. *Biochem Pharmacol*, 36(3), 331-337.
- Genovese, A., & Spadaro, G. (1997). Highlights in cardiovascular effects of histamine and H1-receptor antagonists. *Allergy*, 52(34 Suppl), 67-78.

- Gerra, G., Di Petta, G., D'Amore, A., Iannotta, P., Bardicchia, F., Falorni, F., . . . Zaimovic, A. (2006). Effects of olanzapine on aggressiveness in heroin dependent patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 30(7), 1291-1298. doi: 10.1016/j.pnpbp.2006.04.023
- Gerra, G., Di Petta, G., D'Amore, A., Iannotta, P., Bardicchia, F., Falorni, F., . . . Zaimovic, A. (2007). Combination of olanzapine with opioid-agonists in the treatment of heroin-addicted patients affected by comorbid schizophrenia spectrum disorders. *Clin Neuropharmacol*, 30(3), 127-135. doi: 10.1097/wnf.0b013e31803354f6
- Gill, S. S., Bronskill, S. E., Normand, S. L., Anderson, G. M., Sykora, K., Lam, K., . . . Rochon, P. A. (2007). Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med*, 146(11), 775-786.
- Gillet, C., Polard, E., Mauduit, N., & Allain, H. (2001). [Acting out and psychoactive substances: alcohol, drugs, illicit substances]. *Encephale*, 27(4), 351-359.
- Gillies, D., Sampson, S., Beck, A., & Rathbone, J. (2013). Benzodiazepines for psychosis-induced aggression or agitation. *Cochrane Database Syst Rev*, 4, CD003079. doi: 10.1002/14651858.CD003079.pub3
- Gillin JC, A.-I. S. (1992). The impact of age on sleep and sleep disorders. Baltimore (MD): Williams & Wilkins.
- Gilmer, W. S., & Busch, K. A. (1991). Neuropsychiatric aspects of AIDS and psychopharmacologic management. *Psychiatr Med*, 9(2), 313-329.
- Girault, C., Muir, J. F., Mihaltan, F., Borderies, P., De La Giclais, B., Verduze, A., & Samson-Dollfus, D. (1996). Effects of repeated administration of zolpidem on sleep, diurnal and nocturnal respiratory function, vigilance, and physical performance in patients with COPD. *Chest*, 110(5), 1203-1211.
- Glassman, A. H. (1998). Cardiovascular effects of antidepressant drugs: updated. *Int Clin Psychopharmacol*, 13 Suppl 5, S25-30.
- Glazier, H. S. (1990). Potentiation of pain relief with hydroxyzine: a therapeutic myth? *DICP*, 24(5), 484-488.
- Goedhard, L. E., Stolker, J. J., Heerdink, E. R., Nijman, H. L., Olivier, B., & Egberts, T. C. (2006). Pharmacotherapy for the treatment of aggressive behavior in general adult psychiatry: A systematic review. *J Clin Psychiatry*, 67(7), 1013-1024.
- Goodman, L. L. S., Brunton, L. L., Gilman, A., Chabner, B., & Knollmann, B. C. (2011). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics: McGraw-Hill Medical.
- Goodman, M., & New, A. (2000). Impulsive aggression in borderline personality disorder. *Curr Psychiatry Rep*, 2(1), 56-61.
- Gower, L. E., Gatewood, M. O., & Kang, C. S. (2012). Emergency department management of delirium in the elderly. *West J Emerg Med*, 13(2), 194-201. doi: 10.5811/westjem.2011.10.6654
- Greene, S. L., Kerr, F., & Braitberg, G. (2008). Review article: amphetamines and related drugs of abuse. *Emerg Med Australas*, 20(5), 391-402. doi: 10.1111/j.1742-6723.2008.01114.x
- Greenwald, B. S., Marin, D. B., & Silverman, S. M. (1986). Serotonergic treatment of screaming and banging in dementia. *Lancet*, 2(8521-22), 1464-1465.
- Greve, M., & O'Connor, D. (2005). A survey of Australian and New Zealand old age psychiatrists' preferred medications to treat behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD). *Int Psychogeriatr*, 17(2), 195-205.
- Group, T. C. (2003). Rapid tranquillisation for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomised trial of midazolam versus haloperidol plus promethazine. *BMJ*, 327(7417), 708-713. doi: 10.1136/bmj.327.7417.708
- Grunze, H., Marcuse, A., Scharer, L. O., Born, C., & Walden, J. (2002). Nefazodone in psychotic unipolar and bipolar depression: a retrospective chart analysis and open prospective study on its efficacy and safety versus combined treatment with amitriptyline and haloperidol. *Neuropsychobiology*, 46 Suppl 1, 31-35. doi: 68017
- Guenther, U., & Radtke, F. M. (2011). Delirium in the postanaesthesia period. *Curr Opin Anaesthesiol*, 24(6), 670-675. doi: 10.1097/ACO.0b013e32834c7b44

- Gurvich, T., & Cunningham, J. A. (2000). Appropriate use of psychotropic drugs in nursing homes. *Am Fam Physician*, 61(5), 1437-1446.
- Haim, R., Rabinowitz, J., Lereya, J., & Fennig, S. (2002). Predictions made by psychiatrists and psychiatric nurses of violence by patients. *Psychiatr Serv*, 53(5), 622-624.
- Hamilton, J. D., Nguyen, Q. X., Gerber, R. M., & Rubio, N. B. (2009). Olanzapine in cocaine dependence: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Addict*, 18(1), 48-52. doi: 10.1080/10550490802544318
- Hammond, J. B., & Ahmad, F. (1998). Hepatic encephalopathy and role of ant benzodiazepines. *Am J Ther*, 5(1), 33-36.
- Han, J. H., Morandi, A., Ely, E. W., Callison, C., Zhou, C., Storrow, A. B., . . . Schnelle, J. (2009). Delirium in the nursing home patients seen in the emergency department. *J Am Geriatr Soc*, 57(5), 889-894. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02219.x
- Hankin, C. S., Bronstone, A., & Koran, L. M. (2011). Agitation in the inpatient psychiatric setting: a review of clinical presentation, burden, and treatment. *J Psychiatr Pract*, 17(3), 170-185. doi: 10.1097/01.pra.0000398410.21374.7d
- Haria, M., Fitton, A., & McTavish, D. (1994). Trazodone. A review of its pharmacology, therapeutic use in depression and therapeutic potential in other disorders. *Drugs Aging*, 4(4), 331-355.
- Harrigan, E. P., Miceli, J. J., Anziano, R., Watsky, E., Reeves, K. R., Cutler, N. R., . . . Middle, M. (2004). A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. *J Clin Psychopharmacol*, 24(1), 62-69. doi: 10.1097/01.jcp.0000104913.75206.62
- Harris, G. T., & Rice, M. E. (1997). Risk appraisal and management of violent behavior. *Psychiatr Serv*, 48(9), 1168-1176.
- Hassaballa, H. A., & Balk, R. A. (2003). Torsade de pointes associated with the administration of intravenous haloperidol: a review of the literature and practical guidelines for use. *Expert Opin Drug Saf*, 2(6), 543-547.
- Hatta, K., Takahashi, T., Nakamura, H., Yamashiro, H., Asukai, N., Matsuzaki, I., & Yonezawa, Y. (2001). The association between intravenous haloperidol and prolonged QT interval. *J Clin Psychopharmacol*, 21(3), 257-261.
- Hays, H., Jolliff, H. A., & Casavant, M. J. (2012). The psychopharmacology of agitation: consensus statement of the American association for emergency psychiatry project BETA psychopharmacology workgroup. *West J Emerg Med*, 13(6), 536. doi: 10.5811/westjem.2012.7.12527
- Heard, K., Cleveland, N. R., & Krier, S. (2011). Benzodiazepines and antipsychotic medications for treatment of acute cocaine toxicity in animal models--a systematic review and meta-analysis. *Hum Exp Toxicol*, 30(11), 1849-1854. doi: 10.1177/0960327111401435
- Heckman, G. A., Patterson, C. J., Demers, C., St Onge, J., Turpie, I. D., & McKelvie, R. S. (2007). Heart failure and cognitive impairment: challenges and opportunities. *Clin Interv Aging*, 2(2), 209-218.
- Henry, G., Williamson, D., & Tampi, R. R. (2011). Efficacy and tolerability of antidepressants in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia, a literature review of evidence. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 26(3), 169-183. doi: 10.1177/1533317511402051
- Henry, P. J. M., Grace Doherty Professor of Law, L. M. U. V., Associates, H. J. S. P. P. R., University, E. S. A. P. D. S. P. S., School, P. S. A. A. F. Z. P. C. P. U. M. M., Associates, P. C. R. V. P. P. R., . . . School, S. B. R. A. P. P. U. M. M. (2001). *Rethinking Risk Assessment : The MacArthur Study of Mental Disorder and Violence: The MacArthur Study of Mental Disorder and Violence*. Oxford University Press, USA.
- Hermes, E. D., Sernyak, M. J., & Rosenheck, R. A. (2013). Prescription of second-generation antipsychotics: responding to treatment risk in real-world practice. *Psychiatr Serv*, 64(3), 238-244. doi: 10.1176/appi.ps.201200183
- Herrera, J. N., Sramek, J. J., Costa, J. F., Roy, S., Heh, C. W., & Nguyen, B. N. (1988). High potency neuroleptics and violence in schizophrenics. *J Nerv Ment Dis*, 176(9), 558-561.

- Hicks, R., Dysken, M. W., Davis, J. M., Lesser, J., Ripeckyj, A., & Lazarus, L. (1981). The pharmacokinetics of psychotropic medication in the elderly: a review. *J Clin Psychiatry*, 42(10), 374-385.
- Hipp, D. M., & Ely, E. W. (2012). Pharmacological and nonpharmacological management of delirium in critically ill patients. *Neurotherapeutics*, 9(1), 158-175. doi: 10.1007/s13311-011-0102-9
- Hoaken, P. N., & Stewart, S. H. (2003). Drugs of abuse and the elicitation of human aggressive behavior. *Addict Behav*, 28(9), 1533-1554.
- Hodgins, S., Piatosa, M. J., & Schiffer, B. (2013). Violence Among People with Schizophrenia: Phenotypes and Neurobiology. *Curr Top Behav Neurosci*. doi: 10.1007/7854\_2013\_259
- Horikawa, N., Yamazaki, T., Miyamoto, K., Kurosawa, A., Oiso, H., Matsumoto, F., . . . Takamatsu, K. (2003). Treatment for delirium with risperidone: results of a prospective open trial with 10 patients. *Gen Hosp Psychiatry*, 25(4), 289-292.
- Horst, D. A., Grace, N. D., & LeCompte, P. M. (1980). Prolonged cholestasis and progressive hepatic fibrosis following imipramine therapy. *Gastroenterology*, 79(3), 550-554.
- Houlihan, D. J., Mulsant, B. H., Sweet, R. A., Rifai, A. H., Pasternak, R., Rosen, J., & Zubenko, G. S. (1994). A naturalistic study of trazodone in the treatment of behavioral complications of dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2(1), 78-85.
- Howland, R. H. (2010). Potential adverse effects of discontinuing psychotropic drugs. Part 3: Antipsychotic, dopaminergic, and mood-stabilizing drugs. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*, 48(8), 11-14. doi: 10.3928/02793695-20100708-01
- Hoyampa, A. M., Jr., Branch, R. A., & Schenker, S. (1978). The disposition and effects of sedatives and analgesics in liver disease. *Annu Rev Med*, 29, 205-218. doi: 10.1146/annurev.me.29.020178.001225
- Huang, M. L., Van Peer, A., Woestenborghs, R., De Coster, R., Heykants, J., Jansen, A. A., . . . Jonkman, J. H. (1993). Pharmacokinetics of the novel antipsychotic agent risperidone and the prolactin response in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*, 54(3), 257-268.
- Huang, V., Figge, H., & Demling, R. (1987). Haloperidol complications in burn patients. *J Burn Care Rehabil*, 8(4), 269-273.
- Huf, G., Alexander, J., & Allen, M. H. (2005). Haloperidol plus promethazine for psychosis induced aggression. *Cochrane Database Syst Rev*(1), CD005146. doi: 10.1002/14651858.CD005146
- Huf, G., Alexander, J., Allen, M. H., & Raveendran, N. S. (2009). Haloperidol plus promethazine for psychosis-induced aggression. *Cochrane Database Syst Rev*(3), CD005146. doi: 10.1002/14651858.CD005146.pub2
- Huffman, J. C., & Stern, T. A. (2003). The use of benzodiazepines in the treatment of chest pain: a review of the literature. *J Emerg Med*, 25(4), 427-437.
- Hughes, D. H. (1999). Acute psychopharmacological management of the aggressive psychotic patient. *Psychiatr Serv*, 50(9), 1135-1137.
- Hughes, D. H., & Kleespies, P. M. (2003). Treating aggression in the psychiatric emergency service. *J Clin Psychiatry*, 64 Suppl 4, 10-15.
- Hull, M., Jones, R., & Bendall, M. (1994). Fatal hepatic necrosis associated with trazodone and neuroleptic drugs. *BMJ*, 309(6951), 378.
- Hunt, N., & Stern, T. A. (1995). The association between intravenous haloperidol and Torsades de Pointes. Three cases and a literature review. *Psychosomatics*, 36(6), 541-549. doi: 10.1016/S0033-3182(95)71609-7
- Huyse, F. J., Touw, D. J., Strack van Schijndel, R. J., de Lange, J. J., & Slaets, J. P. (2007). [Measures for patients taking psychotropic drugs who undergo elective surgery]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 151(6), 353-357.

- Huyse, F. J., Touw, D. J., van Schijndel, R. S., de Lange, J. J., & Slaets, J. P. (2006). Psychotropic drugs and the perioperative period: a proposal for a guideline in elective surgery. *Psychosomatics*, 47(1), 8-22. doi: 10.1176/appi.psy.47.1.8
- Inouye, S. K. (2006). Delirium in older persons. *N Engl J Med*, 354(11), 1157-1165. doi: 10.1056/NEJMra052321
- Inouye, S. K., & Charpentier, P. A. (1996). Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA*, 275(11), 852-857.
- Jabeen, S., Polli, S. I., & Gerber, D. R. (2006). Acute respiratory failure with a single dose of quetiapine fumarate. *Ann Pharmacother*, 40(3), 559-562. doi: 10.1345/aph.1G495
- Jackson, T., Ditmanson, L., & Phibbs, B. (1997). Torsade de pointes and low-dose oral haloperidol. *Arch Intern Med*, 157(17), 2013-2015.
- James, D., Adams, R. D., Spears, R., Cooper, G., Lupton, D. J., Thompson, J. P., . . . National Poisons Information, S. (2011). Clinical characteristics of mephedrone toxicity reported to the U.K. National Poisons Information Service. *Emerg Med J*, 28(8), 686-689. doi: 10.1136/emj.2010.096636
- Janiak, B. D., & Atteberry, S. (2012). Medical clearance of the psychiatric patient in the emergency department. *J Emerg Med*, 43(5), 866-870. doi: 10.1016/j.jemermed.2009.10.026
- Janiri, L., Hadjichristos, A., Buonanno, A., Rago, R., Mannelli, P., & de Risio, S. (1998). Adjuvant trazodone in the treatment of alcoholism: an open study. *Alcohol Alcohol*, 33(4), 362-365.
- Jedeikin, R., Menutti, D., Bruderman, I., & Hoffman, S. (1985). Prolonged respiratory center depression after alcohol and benzodiazepines. *Chest*, 87(2), 262-264.
- Jerrell, J. M., & McIntyre, R. S. (2007). Cerebro- and cardiovascular conditions in adults with schizophrenia treated with antipsychotic medications. *Hum Psychopharmacol*, 22(6), 361-364. doi: 10.1002/hup.858
- Johnsen, E., Hugdahl, K., Fusar-Poli, P., Kroken, R. A., & Kompus, K. (2013). Neuropsychopharmacology of auditory hallucinations: insights from pharmacological functional MRI and perspectives for future research. *Expert Rev Neurother*, 13(1), 23-36. doi: 10.1586/ern.12.147
- Jolly, K., Gammage, M. D., Cheng, K. K., Bradburn, P., Banting, M. V., & Langman, M. J. (2009). Sudden death in patients receiving drugs tending to prolong the QT interval. *Br J Clin Pharmacol*, 68(5), 743-751. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03496.x
- Jonas, J. M., & Cohon, M. S. (1993). A comparison of the safety and efficacy of alprazolam versus other agents in the treatment of anxiety, panic, and depression: a review of the literature. *J Clin Psychiatry*, 54 Suppl, 25-45; discussion 46-28.
- Jonsson, L. E., Anggard, E., & Gunne, L. M. (1971). Blockade of intravenous amphetamine euphoria in man. *Clin Pharmacol Ther*, 12(6), 889-896.
- Judd, L. L., Schettler, P. J., Akiskal, H., Coryell, W., Fawcett, J., Fiedorowicz, J. G., . . . Keller, M. B. (2012). Prevalence and clinical significance of subsyndromal manic symptoms, including irritability and psychomotor agitation, during bipolar major depressive episodes. *J Affect Disord*, 138(3), 440-448. doi: 10.1016/j.jad.2011.12.046
- Kahn, J. P., Stevenson, E., Topol, P., & Klein, D. F. (1986). Agitated depression, alprazolam, and panic anxiety. *Am J Psychiatry*, 143(9), 1172-1173.
- Kampman, K. M., Pettinati, H., Lynch, K. G., Sparkman, T., & O'Brien, C. P. (2003). A pilot trial of olanzapine for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*, 70(3), 265-273.
- Kane JM, L. J. (1992). Side Effects of Psychotropic Drugs. Philadelphia: Guilford Publications.
- Kapur, S., Zipursky, R., Remington, G., Jones, C., McKay, G., & Houle, S. (1997). PET evidence that loxapine is an equipotent blocker of 5-HT<sub>2</sub> and D<sub>2</sub> receptors: implications for the therapeutics of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 154(11), 1525-1529.

- Karagianis, J. L., Dawe, I. C., Thakur, A., Begin, S., Raskin, J., & Roychowdhury, S. M. (2001). Rapid tranquilization with olanzapine in acute psychosis: a case series. *J Clin Psychiatry*, 62 Suppl 2, 12-16.
- Karam-Hage, M., & Brower, K. J. (2003). Open pilot study of gabapentin versus trazodone to treat insomnia in alcoholic outpatients. *Psychiatry Clin Neurosci*, 57(5), 542-544. doi: 10.1046/j.1440-1819.2003.01161.x
- Katz, I. R., Jeste, D. V., Mintzer, J. E., Clyde, C., Napolitano, J., & Brecher, M. (1999). Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. Risperidone Study Group. *J Clin Psychiatry*, 60(2), 107-115.
- Keller, S., & Frishman, W. H. (2003). Neuropsychiatric effects of cardiovascular drug therapy. *Cardiol Rev*, 11(2), 73-93. doi: 10.1097/01.CRD.0000053453.89776.2D
- Kenchadze, V. G., Chkonia, E. D., Beria, Z. V., Okribelashvili, N. D., Naneishvili, G. B., & Sikharulidze, G. G. (2010). [Pain perception among depressed heroin addict patients]. *Georgian Med News*(187), 43-47.
- Khalidi, S., Kornreich, C., Choubani, Z., & Gourevitch, R. (2008). [Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotics: a brief review]. *Encephale*, 34(6), 618-624. doi: 10.1016/j.encep.2007.11.007
- Khalil, S., Philbrook, L., Rabb, M., Wells, L., Aves, T., Villanueva, G., . . . Lemak, N. A. (1999). Ondansetron/promethazine combination or promethazine alone reduces nausea and vomiting after middle ear surgery. *J Clin Anesth*, 11(7), 596-600.
- Khan, B. A., Zawahiri, M., Campbell, N. L., Fox, G. C., Weinstein, E. J., Nazir, A., . . . Boustani, M. A. (2012). Delirium in hospitalized patients: implications of current evidence on clinical practice and future avenues for research--a systematic evidence review. *J Hosp Med*, 7(7), 580-589. doi: 10.1002/jhm.1949
- Khan, S. S., & Mican, L. M. (2006). A naturalistic evaluation of intramuscular ziprasidone versus intramuscular olanzapine for the management of acute agitation and aggression in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 16(6), 671-677. doi: 10.1089/cap.2006.16.671
- Kim, K. B., Kim, S. M., Park, W., Kim, J. S., Kwon, S. K., & Kim, H. Y. (2012). Ceftiaxone-induced neurotoxicity: case report, pharmacokinetic considerations, and literature review. *J Korean Med Sci*, 27(9), 1120-1123. doi: 10.3346/jkms.2012.27.9.1120
- Kimmel, P. L., Thamer, M., Richard, C. M., & Ray, N. F. (1998). Psychiatric illness in patients with end-stage renal disease. *Am J Med*, 105(3), 214-221.
- Klassen, D., & O'Connor, W. A. (1988). Crime, inpatient admissions, and violence among male mental patients. *Int J Law Psychiatry*, 11(3), 305-312.
- Kleespies, P. M. (2000). *Emergencies in Mental Health Practice: Evaluation and Management*: Guilford Publications.
- Klotz, U. (2009). Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev*, 41(2), 67-76. doi: 10.1080/03602530902722679
- Knapp, P., Chait, A., Pappadopulos, E., Crystal, S., Jensen, P. S., & Group, T. M. S. (2012). Treatment of maladaptive aggression in youth: CERT guidelines I. Engagement, assessment, and management. *Pediatrics*, 129(6), e1562-1576. doi: 10.1542/peds.2010-1360
- Kolla, B. P., Mansukhani, M. P., & Schneekloth, T. (2011). Pharmacological treatment of insomnia in alcohol recovery: a systematic review. *Alcohol Alcohol*, 46(5), 578-585. doi: 10.1093/alcalc/agr073
- Kondo, T., Kaneko, S., Otani, K., Ishida, M., Hirano, T., Fukushima, Y., . . . Yokoyama, M. (1992). Associations between risk factors for valproate hepatotoxicity and altered valproate metabolism. *Epilepsia*, 33(1), 172-177.
- Kopecky, H. J., Kopecky, C. R., & Yudofsky, S. C. (1998). Reliability and validity of the Overt Agitation Severity Scale in adult psychiatric inpatients. *Psychiatr Q*, 69(4), 301-323.
- Koss, M. C. (1982). A quantitative assessment of CNS sympatho-inhibition produced by psychotropic drugs. *Neuropharmacology*, 21(1), 73-79.

- Kozora, E., Filley, C. M., Julian, L. J., & Cullum, C. M. (1999). Cognitive functioning in patients with chronic obstructive pulmonary disease and mild hypoxemia compared with patients with mild Alzheimer disease and normal controls. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, 12(3), 178-183.
- Kravitz, H. M., Fawcett, J., & Newman, A. J. (1993). Alprazolam and depression: a review of risks and benefits. *J Clin Psychiatry*, 54 Suppl, 78-84; discussion 85.
- Kroon, L. A. (2007). Drug interactions with smoking. *Am J Health Syst Pharm*, 64(18), 1917-1921. doi: 10.2146/ajhp060414
- Kryszkowski, W., Bobinska, K., Talarowska, M., Orzechowska, A., Florkowski, A., & Galecki, P. (2011). [Trazodone in the treatment of addiction]. *Pol Merkur Lekarski*, 31(186), 384-387.
- Kuperman, S., Calarge, C., Kolar, A., Holman, T., Barnett, M., & Perry, P. (2011). An open-label trial of aripiprazole in the treatment of aggression in male adolescents diagnosed with conduct disorder. *Ann Clin Psychiatry*, 23(4), 270-276.
- Lai, M. W., Klein-Schwartz, W., Rodgers, G. C., Abrams, J. Y., Haber, D. A., Bronstein, A. C., & Wruk, K. M. (2006). 2005 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' national poisoning and exposure database. *Clin Toxicol (Phila)*, 44(6-7), 803-932. doi: 10.1080/15563650600907165
- Lancot, K. L., Best, T. S., Mittmann, N., Liu, B. A., Oh, P. I., Einarson, T. R., & Naranjo, C. A. (1998). Efficacy and safety of neuroleptics in behavioral disorders associated with dementia. *J Clin Psychiatry*, 59(10), 550-561; quiz 562-553.
- Landabaso, M. A., Iraurgi, I., Jimenez-Lerma, J. M., Calle, R., Sanz, J., & Gutierrez-Fraile, M. (2002). Ecstasy-induced psychotic disorder: six-month follow-up study. *Eur Addict Res*, 8(3), 133-140. doi: 59383
- Lane, R. M., Sweeney, M., & Henry, J. A. (1994). Pharmacotherapy of the depressed patient with cardiovascular and/or cerebrovascular illness. *Br J Clin Pract*, 48(5), 256-262.
- Lane, S. D., Kjome, K. L., & Moeller, F. G. (2011). Neuropsychiatry of aggression. *Neurol Clin*, 29(1), 49-64, vii. doi: 10.1016/j.ncl.2010.10.006
- Langan, J., Martin, D., Shajahan, P., & Smith, D. J. (2012). Antipsychotic dose escalation as a trigger for neuroleptic malignant syndrome (NMS): literature review and case series report. *BMC Psychiatry*, 12, 214. doi: 10.1186/1471-244X-12-214
- Larrey, D., Amouyal, G., Pessayre, D., Degott, C., Danne, O., Machayekhi, J. P., . . . Benhamou, J. P. (1988). Amitriptyline-induced prolonged cholestasis. *Gastroenterology*, 94(1), 200-203.
- Lasic, D., Uglesic, B., Zuljan-Cvitanovic, M., Supe-Domic, D., & Uglesic, L. (2012). False-positive methadone urine drug screen in a patient treated with quetiapine. *Acta Clin Croat*, 51(2), 269-272.
- Laugharne, R., & Flynn, A. (2013). Personality disorders in consultation-liaison psychiatry. *Curr Opin Psychiatry*, 26(1), 84-89. doi: 10.1097/YCO.0b013e328359977f
- Le Bon, O., Murphy, J. R., Staner, L., Hoffmann, G., Kormoss, N., Kentos, M., . . . Verbanck, P. (2003). Double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of trazodone in alcohol post-withdrawal syndrome: polysomnographic and clinical evaluations. *J Clin Psychopharmacol*, 23(4), 377-383. doi: 10.1097/01.jcp.0000085411.08426.d3
- Lebert, F., Pasquier, F., & Petit, H. (1994). Behavioral effects of trazodone in Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry*, 55(12), 536-538.
- Leino, K., Mildh, L., Lertola, K., Seppala, T., & Kirvela, O. (1999). Time course of changes in breathing pattern in morphine- and oxycodone-induced respiratory depression. *Anaesthesia*, 54(9), 835-840.
- Leipzig, R. M. (1990). Psychopharmacology in patients with hepatic and gastrointestinal disease. *Int J Psychiatry Med*, 20(2), 109-139.
- Leonard, C. E., Freeman, C. P., Newcomb, C. W., Bilker, W. B., Kimmel, S. E., Strom, B. L., & Hennessy, S. (2013). Antipsychotics and the Risks of Sudden Cardiac Death and All-Cause Death: Cohort Studies in Medicaid and

- Dually-Eligible Medicaid-Medicare Beneficiaries of Five States. *J Clin Exp Cardiol*, Suppl 10(6), 1-9. doi: 10.4172/2155-9880.S10-006
- Lepping, P. (2013). The use of emergency psychiatric medication: a survey from 21 countries. *J Clin Psychopharmacol*, 33(2), 240-242. doi: 10.1097/JCP.0b013e318286be11
- Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Orey, D., Richter, F., . . . Davis, J. M. (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 382(9896), 951-962. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60733-3
- Levenson, J. L. (1995). High-dose intravenous haloperidol for agitated delirium following lung transplantation. *Psychosomatics*, 36(1), 66-68.
- Levine, M., & Ruha, A. M. (2012). Overdose of atypical antipsychotics: clinical presentation, mechanisms of toxicity and management. *CNS Drugs*, 26(7), 601-611. doi: 10.2165/11631640-000000000-00000
- Levy, N. B. (1990). Psychopharmacology in patients with renal failure. *Int J Psychiatry Med*, 20(4), 325-334.
- Li, S. X., Zou, Y., Liu, L. J., Wu, P., & Lu, L. (2009). Aripiprazole blocks reinstatement but not expression of morphine conditioned place preference in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 92(2), 370-375.
- Lieberman, J. A., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Swartz, M. S., Rosenheck, R. A., Perkins, D. O., . . . Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness, I. (2005). Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*, 353(12), 1209-1223. doi: 10.1056/NEJMoa051688
- Lima, O. M., Oliveira-Souza, R., Santos Oda, R., Moraes, P. A., Sa, L. F., & Nascimento, O. J. (2007). Subclinical encephalopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Arq Neuropsiquiatr*, 65(4B), 1154-1157.
- Lin, R. Y., Heacock, L. C., & Fogel, J. F. (2010). Drug-induced, dementia-associated and non-dementia, non-drug delirium hospitalizations in the United States, 1998-2005: an analysis of the national inpatient sample. *Drugs Aging*, 27(1), 51-61. doi: 10.2165/11531060-000000000-00000
- Lindenmayer, J. P. (2000). The pathophysiology of agitation. *J Clin Psychiatry*, 61 Suppl 14, 5-10.
- Link, B. G., Stueve, A., & Phelan, J. (1998). Psychotic symptoms and violent behaviors: probing the components of "threat/control-override" symptoms. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 33 Suppl 1, S55-60.
- Llorca, P. M., Spadone, C., Sol, O., Danniau, A., Bougerol, T., Corruble, E., . . . Servant, D. (2002). Efficacy and safety of hydroxyzine in the treatment of generalized anxiety disorder: a 3-month double-blind study. *J Clin Psychiatry*, 63(11), 1020-1027.
- Lodge, P., Tanner, M., & McKeogh, M. M. (1998). Risperidone in the management of agitation in HIV dementia. *Palliat Med*, 12(3), 206-207.
- Lonergan, E., & Luxenberg, J. (2009). Valproate preparations for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*(3), CD003945. doi: 10.1002/14651858.CD003945.pub3
- Lonergan, E., Luxenberg, J., & Colford, J. (2001). Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*(4), CD002852. doi: 10.1002/14651858.CD002852
- Longstreth, G. F., & Hershman, J. (1985). Trazodone-induced hepatotoxicity and leukonychia. *J Am Acad Dermatol*, 13(1), 149-150.
- Ludwig, J., & Axelsen, R. (1983). Drug effects on the liver. An updated tabular compilation of drugs and drug-related hepatic diseases. *Dig Dis Sci*, 28(7), 651-666.
- Lundstrom, M., Stenvall, M., & Olofsson, B. (2012). Symptom profile of postoperative delirium in patients with and without dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 25(3), 162-169. doi: 10.1177/0891988712455221
- Macdonald, S., Erickson, P., Wells, S., Hathaway, A., & Pakula, B. (2008). Predicting violence among cocaine, cannabis, and alcohol treatment clients. *Addict Behav*, 33(1), 201-205. doi: 10.1016/j.addbeh.2007.07.002

- Maher, A. R., & Theodore, G. (2012). Summary of the comparative effectiveness review on off-label use of atypical antipsychotics. *J Manag Care Pharm*, 18(5 Suppl B), S1-20.
- Mahoney, C. A., & Arieff, A. I. (1982). Uremic encephalopathies: clinical, biochemical, and experimental features. *Am J Kidney Dis*, 2(3), 324-336.
- Majic, T., Pluta, J. P., Mell, T., Treusch, Y., Gutzmann, H., & Rapp, M. A. (2012). Correlates of agitation and depression in nursing home residents with dementia. *Int Psychogeriatr*, 24(11), 1779-1789. doi: 10.1017/S104161021200066X
- Malhi, G. S., Tanious, M., & Berk, M. (2012). Mania: diagnosis and treatment recommendations. *Curr Psychiatry Rep*, 14(6), 676-686. doi: 10.1007/s11920-012-0324-5
- Mallikaarjun, S., Shoaf, S. E., Boulton, D. W., & Bramer, S. L. (2008). Effects of hepatic or renal impairment on the pharmacokinetics of aripiprazole. *Clin Pharmacokinet*, 47(8), 533-542. doi: 10.2165/00003088-200847080-00003
- Mantovani, C., Labate, C. M., Sponholz, A., Jr., de Azevedo Marques, J. M., Guapo, V. G., de Simone Brito dos Santos, M. E., . . . Del-Ben, C. M. (2013). Are low doses of antipsychotics effective in the management of psychomotor agitation? A randomized, rated-blind trial of 4 intramuscular interventions. *J Clin Psychopharmacol*, 33(3), 306-312. doi: 10.1097/JCP.0b013e3182900fd6
- Mantovani, C., Migon, M. N., Alheira, F. V., & Del-Ben, C. M. (2010). [Management of the violent or agitated patient]. *Rev Bras Psiquiatr*, 32 Suppl 2, S96-103.
- Manu, P., Kane, J. M., & Correll, C. U. (2011). Sudden deaths in psychiatric patients. *J Clin Psychiatry*, 72(7), 936-941. doi: 10.4088/JCP.10m06244gry
- Marder, S. R. (2012). Clinical instruments to evaluate and guide treatment in schizophrenia. *Handb Exp Pharmacol*(213), 1-10. doi: 10.1007/978-3-642-25758-2\_1
- Marder, S. R., Sorsaburu, S., Dunayevich, E., Karagianis, J. L., Dawe, I. C., Falk, D. M., . . . Baker, R. W. (2010). Case reports of postmarketing adverse event experiences with olanzapine intramuscular treatment in patients with agitation. *J Clin Psychiatry*, 71(4), 433-441. doi: 10.4088/JCP.08m04411gry
- Maremmani, I., Canoniero, S., & Pacini, M. (2001). *Manuale di Neuropsicofarmacoterapia: Psichiatria e dell'Abuso di Sostanze*: Pacini editore.
- Markowitz, J. D., & Narasimhan, M. (2008). Delirium and antipsychotics: a systematic review of epidemiology and somatic treatment options. *Psychiatry (Edmont)*, 5(10), 29-36.
- Marsh, L. (2000). Neuropsychiatric aspects of Parkinson's disease. *Psychosomatics*, 41(1), 15-23. doi: 10.1016/S0033-3182(00)71169-8
- Martinon-Torres, G., Fioravanti, M., & Grimley, E. J. (2004). Trazodone for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*(4), CD004990. doi: 10.1002/14651858.CD004990
- Marx, J. A., Hockberger, R. S., Walls, R. M., & Adams, J. (2010). *Rosen's Emergency Medicine - Concepts and Clinical Practice, 2-Volume Set, Expert Consult Premium Edition - Enhanced Online Features and Print, 7: Rosen's Emergency Medicine - Concepts and Clinical Practice, 2-Volume Set*: Mosby/Elsevier.
- Mavrogiorgou, P., Brune, M., & Juckel, G. (2011). The management of psychiatric emergencies. *Dtsch Arztebl Int*, 108(13), 222-230. doi: 10.3238/arztebl.2011.0222
- Maxwell, J. C., & Rutkowski, B. A. (2008). The prevalence of methamphetamine and amphetamine abuse in North America: a review of the indicators, 1992-2007. *Drug Alcohol Rev*, 27(3), 229-235. doi: 10.1080/09595230801919460
- Mayo-Smith, M. F., Beecher, L. H., Fischer, T. L., Gorelick, D. A., Guillaume, J. L., Hill, A., . . . Working Group on the Management of Alcohol Withdrawal Delirium, P. G. C. A. S. o. A. M. (2004). Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Arch Intern Med*, 164(13), 1405-1412. doi: 10.1001/archinte.164.13.1405

- Mazzola, C. D., Miron, S., & Jenkins, A. J. (2000). Loxapine intoxication: case report and literature review. *J Anal Toxicol*, 24(7), 638-641.
- McClean, M., Walsh, J. C., & Condon, F. (2011). Serotonin syndrome in an orthopaedic patient secondary to linezolid therapy for MRSA infection. *Ir J Med Sci*, 180(1), 285-286. doi: 10.1007/s11845-010-0597-9
- McIntyre, R. S., & Konarski, J. Z. (2005). Tolerability profiles of atypical antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 66 Suppl 3, 28-36.
- McNett, M., Sarver, W., & Wilczewski, P. (2012). The prevalence, treatment and outcomes of agitation among patients with brain injury admitted to acute care units. *Brain Inj*, 26(9), 1155-1162. doi: 10.3109/02699052.2012.667587
- McNiel, D. E., Binder, R. L., & Greenfield, T. K. (1988). Predictors of violence in civilly committed acute psychiatric patients. *Am J Psychiatry*, 145(8), 965-970.
- Medicines, C. o. S. o. (2004). Atypical antipsychotic drugs and stroke.
- Mehta, T. A., Sutherland, J. G., & Hodgkinson, D. W. (2000). Hyperventilation: cause or effect? *J Accid Emerg Med*, 17(5), 376-377.
- Meini, M., Moncini, M., Cecconi, D., Cellesi, V., Biasci, L., Simoni, G., . . . Rucci, P. (2011a). Aripiprazole and ropinirole treatment for cocaine dependence: evidence from a pilot study. *Curr Pharm Des*, 17(14), 1376-1383.
- Meini, M., Moncini, M., Cecconi, D., Cellesi, V., Biasci, L., Simoni, G., . . . Rucci, P. (2011b). Safety, tolerability, and self-rated effects of aripiprazole and ropinirole treatment for cocaine dependence: a pilot study. *Am J Addict*, 20(2), 179-180. doi: 10.1111/j.1521-0391.2010.00106.x
- Mellacheruvu, S., Norton, J. W., & Schweinfurth, J. (2007). Atypical antipsychotic drug-induced acute laryngeal dystonia: 2 case reports. *J Clin Psychopharmacol*, 27(2), 206-207. doi: 10.1097/01.jcp.0000248619.57412.6f
- Meltzer, C. C., Smith, G., DeKosky, S. T., Pollock, B. G., Mathis, C. A., Moore, R. Y., . . . Reynolds, C. F., 3rd. (1998). Serotonin in aging, late-life depression, and Alzheimer's disease: the emerging role of functional imaging. *Neuropsychopharmacology*, 18(6), 407-430. doi: 10.1016/S0893-133X(97)00194-2
- Mendoza, R., Djenderedjian, A. H., Adams, J., & Ananth, J. (1987). Midazolam in acute psychotic patients with hyperarousal. *J Clin Psychiatry*, 48(7), 291-292.
- Mesulam, M. M., Waxman, S. G., Geschwind, N., & Sabin, T. D. (1976). Acute confusional states with right middle cerebral artery infarctions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 39(1), 84-89.
- Metzger, E., & Friedman, R. (1993). Prolongation of the corrected QT and torsades de pointes cardiac arrhythmia associated with intravenous haloperidol in the medically ill. *J Clin Psychopharmacol*, 13(2), 128-132.
- Meyer, J. S., & Quenzer, L. F. (2013). *Psychopharmacology: Drugs, the Brain, and Behavior*: Sinauer Associates, Incorporated.
- Meyer-Massetti, C., Cheng, C. M., Sharpe, B. A., Meier, C. R., & Guglielmo, B. J. (2010). The FDA extended warning for intravenous haloperidol and torsades de pointes: how should institutions respond? *J Hosp Med*, 5(4), E8-16. doi: 10.1002/jhm.691
- Michelsen, J. W., & Meyer, J. M. (2007). Cardiovascular effects of antipsychotics. *Expert Rev Neurother*, 7(7), 829-839. doi: 10.1586/14737175.7.7.829
- Minns, A. B., & Clark, R. F. (2012). Toxicology and overdose of atypical antipsychotics. *J Emerg Med*, 43(5), 906-913. doi: 10.1016/j.jemermed.2012.03.002
- Mintzer, J., Brawman-Mintzer, O., Mirski, D. F., Unger, R., Nietert, P., Meeks, A., & Sampson, R. (1998). Fenfluramine challenge test as a marker of serotonin activity in patients with Alzheimer's dementia and agitation. *Biol Psychiatry*, 44(9), 918-921.
- Mintzer, J. E. (2006). Introduction: the clinical impact of agitation in various psychiatric disorders: management consensus and controversies. *J Clin Psychiatry*, 67 Suppl 10, 3-5.

- Miodownik, C., & Lerner, V. (2006). Quetiapine: efficacy, tolerability and safety in schizophrenia. *Expert Rev Neurother*, 6(7), 983-992. doi: 10.1586/14737175.6.7.983
- Mittal, D., Jimerson, N. A., Neely, E. P., Johnson, W. D., Kennedy, R. E., Torres, R. A., & Nasrallah, H. A. (2004). Risperidone in the treatment of delirium: results from a prospective open-label trial. *J Clin Psychiatry*, 65(5), 662-667.
- Mittal, V., Muralee, S., Williamson, D., McEnerney, N., Thomas, J., Cash, M., & Tampi, R. R. (2011). Review: delirium in the elderly: a comprehensive review. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 26(2), 97-109. doi: 10.1177/1533317510397331
- Molina, D. K., & Hargrove, V. M. (2011). Fatal cocaine interactions: a review of cocaine-related deaths in Bexar County, Texas. *Am J Forensic Med Pathol*, 32(1), 71-77.
- Monahan, J. (1984). The prediction of violent behavior: toward a second generation of theory and policy. *Am J Psychiatry*, 141(1), 10-15.
- Monahan, J., & Shah, S. A. (1989). Dangerousness and commitment of the mentally disordered in the United States. *Schizophr Bull*, 15(4), 541-553.
- Morandi, A., Pandharipande, P. P., Jackson, J. C., Bellelli, G., Trabucchi, M., & Ely, E. W. (2012). Understanding terminology of delirium and long-term cognitive impairment in critically ill patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 26(3), 267-276. doi: 10.1016/j.bpa.2012.08.001
- Mordal, J., Bramness, J. G., Holm, B., & Morland, J. (2008). Drugs of abuse among acute psychiatric and medical admissions: laboratory based identification of prevalence and drug influence. *Gen Hosp Psychiatry*, 30(1), 55-60. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2007.10.006
- Moritz, F., Bauer, F., Boyer, A., Lemarchand, P., Kerleau, J. M., Moiriot, E., . . . Muller, J. M. (1999). [Patients in a state of agitation at the admission service of a Rouen hospital emergency department]. *Presse Med*, 28(30), 1630-1634.
- Morland, J. (2000). Toxicity of drug abuse--amphetamine designer drugs (ecstasy): mental effects and consequences of single dose use. *Toxicol Lett*, 112-113, 147-152.
- Moskovitz, R., DeVane, C. L., Harris, R., & Stewart, R. B. (1982). Toxic hepatitis and single daily dosage imipramine therapy. *J Clin Psychiatry*, 43(4), 165-166.
- Muskin, P. R., Mellman, L. A., & Kornfeld, D. S. (1986). A "new" drug for treating agitation and psychosis in the general hospital: chlorpromazine. *Gen Hosp Psychiatry*, 8(6), 404-410.
- Nair, N. P., Ban, T. A., Hontela, S., & Clarke, R. (1973). Trazodone in the treatment of organic brain syndromes, with special reference to psychogeriatrics. *Curr Ther Res Clin Exp*, 15(10), 769-775.
- Narita, M., Takei, D., Shiokawa, M., Tsurukawa, Y., Matsushima, Y., Nakamura, A., . . . Suzuki, T. (2008). Suppression of dopamine-related side effects of morphine by aripiprazole, a dopamine system stabilizer. *Eur J Pharmacol*, 600(1-3), 105-109. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.10.030
- Naumann, U., Mavrogiorgou, P., Pajonk, F. G., & Juckel, G. (2012). [The emergency treatment of the psychotic patient]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 47(6), 382-390. doi: 10.1055/s-0032-1316479
- Nayeem, K., & O'Keeffe, S. (2003). Delirium. *Clin Med*, 3(5), 412-415.
- The neuro-psychiatric syndrome associated with chronic liver disease and an extensive portal-systemic collateral circulation. (1967). *Cent Afr J Med*, 13(6), 147.
- Newhill, C. E., Mulvey, E. P., & Lidz, C. W. (1995). Characteristics of violence in the community by female patients seen in a psychiatric emergency service. *Psychiatr Serv*, 46(8), 785-789.
- Newton, T. F., Reid, M. S., De La Garza, R., Mahoney, J. J., Abad, A., Condos, R., . . . Elkashef, A. (2008). Evaluation of subjective effects of aripiprazole and methamphetamine in methamphetamine-dependent volunteers. *Int J Neuropsychopharmacol*, 11(8), 1037-1045. doi: 10.1017/S1461145708009097

- Nishiyama, A., & Matsumoto, H. (2013). Quetiapine reduces irritability and risk of suicide in patients with agitated depression. *Tokai J Exp Clin Med*, 38(2), 93-96.
- Nobay, F., Simon, B. C., Levitt, M. A., & Dresden, G. M. (2004). A prospective, double-blind, randomized trial of midazolam versus haloperidol versus lorazepam in the chemical restraint of violent and severely agitated patients. *Acad Emerg Med*, 11(7), 744-749.
- Nordstrom, K., & Allen, M. H. (2007). Managing the acutely agitated and psychotic patient. *CNS Spectr*, 12(10 Suppl 17), S-11.
- Nordstrom, K., & Allen, M. H. (2013). Alternative delivery systems for agents to treat acute agitation: progress to date. *Drugs*, 73(16), 1783-1792. doi: 10.1007/s40265-013-0130-3
- Nordstrom, K., Zun, L. S., Wilson, M. P., Md, V. S., Ng, A. T., Bregman, B., & Anderson, E. L. (2012). Medical evaluation and triage of the agitated patient: consensus statement of the american association for emergency psychiatry project Beta medical evaluation workgroup. *West J Emerg Med*, 13(1), 3-10. doi: 10.5811/westjem.2011.9.6863
- Nordt, S. P., & Clark, R. F. (1997). Midazolam: a review of therapeutic uses and toxicity. *J Emerg Med*, 15(3), 357-365.
- O'Brien, J. M., Rockwood, R. P., & Suh, K. I. (1999). Haloperidol-induced torsade de pointes. *Ann Pharmacother*, 33(10), 1046-1050.
- O'Neil, M., Page, N., Adkins, W. N., & Eichelman, B. (1986). Tryptophan-trazodone treatment of aggressive behaviour. *Lancet*, 2(8511), 859-860.
- O'Regan, N. A., Fitzgerald, J., Timmons, S., O'Connell, H., & Meagher, D. (2013). Delirium: a key challenge for perioperative care. *Int J Surg*, 11(2), 136-144. doi: 10.1016/j.ijssu.2012.12.015
- Ohlsen, R. I., & Pilowsky, L. S. (2005). The place of partial agonism in psychiatry: recent developments. *J Psychopharmacol*, 19(4), 408-413. doi: 10.1177/0269881105053308
- Olgati, P., Serretti, A., & Colombo, C. (2006). Retrospective analysis of psychomotor agitation, hypomanic symptoms, and suicidal ideation in unipolar depression. *Depress Anxiety*, 23(7), 389-397. doi: 10.1002/da.20191
- Olshaker, J. S., Browne, B., Jerrard, D. A., Prendergast, H., & Stair, T. O. (1997). Medical clearance and screening of psychiatric patients in the emergency department. *Acad Emerg Med*, 4(2), 124-128.
- Ortapamuk, H., & Naldoken, S. (2006). Brain perfusion abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease: comparison with cognitive impairment. *Ann Nucl Med*, 20(2), 99-106.
- Osvath, P. (2013). [Current treatment of depression and agitation in the elderly -- clinical use of trazodone]. *Neuropsychopharmacol Hung*, 15(3), 147-155.
- Otahbachi, M., Cevik, C., Bagdure, S., & Nugent, K. (2010). Excited delirium, restraints, and unexpected death: a review of pathogenesis. *Am J Forensic Med Pathol*, 31(2), 107-112. doi: 10.1097/PAF.0b013e3181d76cdd
- Ozeki, Y., Fujii, K., Kurimoto, N., Yamada, N., Okawa, M., Aoki, T., . . . Kunugi, H. (2010). QTc prolongation and antipsychotic medications in a sample of 1017 patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34(2), 401-405. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.01.008
- Pacciardi, B., Mauri, M., Cargioli, C., Belli, S., Cotugno, B., Di Paolo, L., & Pini, S. (2013). Issues in the management of acute agitation: how much current guidelines consider safety? *Front Psychiatry*, 4, 26. doi: 10.3389/fpsy.2013.00026
- Pacher, P., & Kecskemeti, V. (2004). Cardiovascular side effects of new antidepressants and antipsychotics: new drugs, old concerns? *Curr Pharm Des*, 10(20), 2463-2475.
- Pacifici, G. M., Viani, A., Franchi, M., Santerini, S., Temellini, A., Giuliani, L., & Carrai, M. (1990). Conjugation pathways in liver disease. *Br J Clin Pharmacol*, 30(3), 427-435.
- Palazzo, M. G., & Strunin, L. (1984). Anaesthesia and emesis. II: Prevention and management. *Can Anaesth Soc J*, 31(4), 407-415.

- Palestine, M. L. (1973). Drug treatment of the alcohol withdrawal syndrome and delirium tremens. A comparison of haloperidol with mesoridazine and hydroxyzine. *Q J Stud Alcohol*, 34(1), 185-193.
- Palmer, A. M., Stratmann, G. C., Procter, A. W., & Bowen, D. M. (1988). Possible neurotransmitter basis of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 23(6), 616-620. doi: 10.1002/ana.410230616
- Parellada, E., Baeza, I., de Pablo, J., & Martinez, G. (2004). Risperidone in the treatment of patients with delirium. *J Clin Psychiatry*, 65(3), 348-353.
- Paris, J. (2008). Clinical trials of treatment for personality disorders. *Psychiatr Clin North Am*, 31(3), 517-526, viii. doi: 10.1016/j.psc.2008.03.013
- Parrott, A. C. (2013). Human psychobiology of MDMA or 'Ecstasy': an overview of 25 years of empirical research. *Hum Psychopharmacol*, 28(4), 289-307. doi: 10.1002/hup.2318
- Pattinson, K. T. (2008). Opioids and the control of respiration. *Br J Anaesth*, 100(6), 747-758. doi: 10.1093/bja/aen094
- Paulsen, J. S., Ready, R. E., Hamilton, J. M., Mega, M. S., & Cummings, J. L. (2001). Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 71(3), 310-314.
- Payer, D. E., Nurmi, E. L., Wilson, S. A., McCracken, J. T., & London, E. D. (2012). Effects of methamphetamine abuse and serotonin transporter gene variants on aggression and emotion-processing neurocircuitry. *Transl Psychiatry*, 2, e80. doi: 10.1038/tp.2011.73
- Peisah, C., Chan, D. K., McKay, R., Kurrle, S. E., & Reutens, S. G. (2011). Practical guidelines for the acute emergency sedation of the severely agitated older patient. *Intern Med J*, 41(9), 651-657. doi: 10.1111/j.1445-5994.2011.02560.x
- Pelland, C., & Trudel, J. F. (2009). [Atypical antipsychotic efficacy and safety in managing delirium: a systematic review and critical analysis]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 7(2), 109-119. doi: 10.1684/pnv.2009.0165
- Peppers, M. P. (1996). Benzodiazepines for alcohol withdrawal in the elderly and in patients with liver disease. *Pharmacotherapy*, 16(1), 49-57.
- Perera, R., Kraebber, A., & Schwartz, M. J. (1997). Prolonged QT interval and cocaine use. *J Electrocardiol*, 30(4), 337-339.
- Pihl, R. O., & Peterson, J. (1995). Drugs and aggression: correlations, crime and human manipulative studies and some proposed mechanisms. *J Psychiatry Neurosci*, 20(2), 141-149.
- Pilowsky, L. S., Ring, H., Shine, P. J., Battersby, M., & Lader, M. (1992). Rapid tranquillisation. A survey of emergency prescribing in a general psychiatric hospital. *Br J Psychiatry*, 160, 831-835.
- Pinkofsky, H. B., Hahn, A. M., Campbell, F. A., Rueda, J., Daley, D. C., & Douaihy, A. B. (2005). Reduction of opioid-withdrawal symptoms with quetiapine. *J Clin Psychiatry*, 66(10), 1285-1288.
- Pinto, T., Poynter, B., & Durbin, J. (2010). Medical clearance in the psychiatric emergency setting: a call for more standardization. *Healthc Q*, 13(2), 77-82.
- Poling, A., Sewell, R. G., Jr., Gallus, J. A., & Nearchou, N. I. (1985). Lethality of opioid and antihistaminic combinations in mice. *Pharmacol Biochem Behav*, 22(2), 333-335.
- Pomara, C., Cassano, T., D'Errico, S., Bello, S., Romano, A. D., Riezzo, I., & Serviddio, G. (2012). Data available on the extent of cocaine use and dependence: biochemistry, pharmacologic effects and global burden of disease of cocaine abusers. *Curr Med Chem*, 19(33), 5647-5657.
- Powell, W. J., Jr., Koch-Weser, J., & Williams, R. A. (1968). Lethal hepatic necrosis after therapy with imipramine and desipramine. *JAMA*, 206(3), 642-645.
- Powney, M. J., Adams, C. E., & Jones, H. (2012). Haloperidol for psychosis-induced aggression or agitation (rapid tranquillisation). *Cochrane Database Syst Rev*, 11, CD009377. doi: 10.1002/14651858.CD009377.pub2

- Practice guideline for the treatment of patients with delirium. American Psychiatric Association. (1999). *Am J Psychiatry*, 156(5 Suppl), 1-20.
- Prakanrattana, U., & Prapaitrakool, S. (2007). Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care*, 35(5), 714-719.
- Preval, H., Klotz, S. G., Southard, R., & Francis, A. (2005). Rapid-acting IM ziprasidone in a psychiatric emergency service: a naturalistic study. *Gen Hosp Psychiatry*, 27(2), 140-144. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2004.11.004
- Quante, A., Ropke, S., Merkl, A., Anghelescu, I., & Lammers, C. H. (2008). [Psychopharmacologic treatment of personality disorders]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 76(3), 139-148. doi: 10.1055/s-2007-996179
- Quintin, P., & Thomas, P. (2004). [Efficacy of atypical antipsychotics in depressive syndromes]. *Encephale*, 30(6), 583-589.
- Ramirez-Bermudez, J., Soto-Hernandez, J. L., Lopez-Gomez, M., Mendoza-Silva, M., Colin-Piana, R., & Campillo-Serrano, C. (2005). [Frequency of neuropsychiatric signs and symptoms in patients with viral encephalitis]. *Rev Neurol*, 41(3), 140-144.
- Raveendran, N. S., Tharyan, P., Alexander, J., Adams, C. E., & Group, T. R.-I. I. C. (2007). Rapid tranquillisation in psychiatric emergency settings in India: pragmatic randomised controlled trial of intramuscular olanzapine versus intramuscular haloperidol plus promethazine. *BMJ*, 335(7625), 865. doi: 10.1136/bmj.39341.608519.BE
- Ray, W. A., Chung, C. P., Murray, K. T., Hall, K., & Stein, C. M. (2009). Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med*, 360(3), 225-235. doi: 10.1056/NEJMoa0806994
- Raymond, C. B., Wazny, L. D., & Honcharik, P. L. (2008). Pharmacotherapeutic options for the treatment of depression in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Nurs J*, 35(3), 257-263; quiz 264.
- Record, C., Al-Mardini, H., & Medicine, U. o. N. u. T. S. o. (1997). Advances in Hepatic Encephalopathy & Metabolism in Liver Disease: ISA 96: Medical Faculty, University of Newcastle upon Tyne.
- Rettie, A. E., Rettenmeier, A. W., Howald, W. N., & Baillie, T. A. (1987). Cytochrome P-450--catalyzed formation of delta 4-VPA, a toxic metabolite of valproic acid. *Science*, 235(4791), 890-893.
- Rettman, K. S., & McClintock, C. (2001). Hepatotoxicity after short-term trazodone therapy. *Ann Pharmacother*, 35(12), 1559-1561.
- Rey, E., Treluyer, J. M., & Pons, G. (1998). Drug disposition in cystic fibrosis. *Clin Pharmacokinet*, 35(4), 313-329. doi: 10.2165/00003088-199835040-00004
- Rey, E., Treluyer, J. M., & Pons, G. (1999). Pharmacokinetic optimization of benzodiazepine therapy for acute seizures. Focus on delivery routes. *Clin Pharmacokinet*, 36(6), 409-424.
- Riba, M. B., & Ravindranath, D. (2010). *Clinical Manual of Emergency Psychiatry*: American Psychiatric Publishing.
- Richards, J. B., Papaioannou, A., Adachi, J. D., Joseph, L., Whitson, H. E., Prior, J. C., . . . Canadian Multicentre Osteoporosis Study Research, G. (2007). Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med*, 167(2), 188-194. doi: 10.1001/archinte.167.2.188
- Riezzo, I., Fiore, C., De Carlo, D., Pascale, N., Neri, M., Turillazzi, E., & Fineschi, V. (2012). Side effects of cocaine abuse: multiorgan toxicity and pathological consequences. *Curr Med Chem*, 19(33), 5624-5646.
- Riker, R. R., & Fraser, G. L. (2009). Altering intensive care sedation paradigms to improve patient outcomes. *Crit Care Clin*, 25(3), 527-538, viii-ix. doi: 10.1016/j.ccc.2009.05.004
- Riker, R. R., Fraser, G. L., & Cox, P. M. (1994). Continuous infusion of haloperidol controls agitation in critically ill patients. *Crit Care Med*, 22(3), 433-440.
- Riker, R. R., Shehabi, Y., Bokesch, P. M., Ceraso, D., Wisemandle, W., Koura, F., . . . Group, S. S. (2009). Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*, 301(5), 489-499. doi: 10.1001/jama.2009.56

- Rimmer, E. M., & Richens, A. (1985). An update on sodium valproate. *Pharmacotherapy*, 5(3), 171-184.
- Ringen, P. A., Melle, I., Birkenaes, A. B., Engh, J. A., Faerden, A., Vaskinn, A., . . . Andreassen, O. A. (2008). The level of illicit drug use is related to symptoms and premorbid functioning in severe mental illness. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 118(4), 297-304. doi: 10.1111/j.1600-0447.2008.01244.x
- Ripoll, L. H., Triebwasser, J., & Siever, L. J. (2011). Evidence-based pharmacotherapy for personality disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(9), 1257-1288. doi: 10.1017/S1461145711000071
- Robinson, M. J., & Levenson, J. L. (2000). The use of psychotropics in the medically ill. *Current Psychiatry Reports*, 2(3), 247-255.
- Roccatagliata, G., Albano, C., Maffini, M., & Farelli, S. (1980). Alcohol withdrawal syndrome: treatment with trazodone. *International Journal of Pharmacopsychiatry*, 15(2), 105-110.
- Rodnitzky, R. L. (2005). Drug-induced movement disorders in children and adolescents. *Expert Opinion on Drug Safety*, 4(1), 91-102.
- Rodriguez-Arias, M., Minarro, J., & Simon, V. M. (1997). Interaction of morphine and haloperidol on agonistic and motor behaviors of male mice. *Pharmacology and Biochemistry Behavior*, 58(1), 153-158.
- Rojas, G. P., Poblete, A. C., Orellana, G. X., Rouliez, A. K., & Liberman, G. C. (2009). [Atypical antipsychotic induced weight gain and metabolic disorders]. *Revista Médica de Chile*, 137(1), 106-114. doi: /S0034-98872009000100017
- Roth T, R. T., Zorick F. (1988). *Pharmacological treatment of sleep disorders*. New York: John Wiley & Sons.
- Roy-Byrne, P. P., Davidson, K. W., Kessler, R. C., Asmundson, G. J., Goodwin, R. D., Kubzansky, L., . . . Stein, M. B. (2008). Anxiety disorders and comorbid medical illness. *General Hospital Psychiatry*, 30(3), 208-225. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2007.12.006
- Rund, D. A., Ewing, J. D., Mitzel, K., & Votolato, N. (2006). The use of intramuscular benzodiazepines and antipsychotic agents in the treatment of acute agitation or violence in the emergency department. *Journal of Emergency Medicine*, 31(3), 317-324. doi: 10.1016/j.jemermed.2005.09.021
- Sacchetti, E., Turrina, C., & Valsecchi, P. (2010). Cerebrovascular accidents in elderly people treated with antipsychotic drugs: a systematic review. *Drug Safety*, 33(4), 273-288. doi: 10.2165/11319120-000000000-00000
- Sachdev, P., & Kruk, J. (1996). Restlessness: the anatomy of a neuropsychiatric symptom. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 30(1), 38-53.
- Sahiner, V., & Erden Aki, S. O. (2009). [Serotonin syndrome associated with linezolid use: a case report]. *Turkish Journal of Psychiatry*, 20(4), 398-402.
- Saitz, R. (1998). Introduction to alcohol withdrawal. *Alcohol Health Research World*, 22(1), 5-12.
- Sakakibara, E., Nishida, T., Sugishita, K., Jinde, S., Inoue, Y., & Kasai, K. (2012). Acute psychosis during the postictal period in a patient with idiopathic generalized epilepsy: postictal psychosis or aggravation of schizophrenia? A case report and review of the literature. *Epilepsy Behavior*, 24(3), 373-376. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.04.127
- Salluh, J. I., Soares, M., Teles, J. M., Ceraso, D., Raimondi, N., Nava, V. S., . . . Delirium Epidemiology in Critical Care Study, G. (2010). Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study. *Critical Care*, 14(6), R210. doi: 10.1186/cc9333
- Salzman, C. (2001). Treatment of the agitation of late-life psychosis and Alzheimer's disease. *Eur Psychiatry*, 16 Suppl 1, 25s-28s.
- Salzman, C., Jeste, D. V., Meyer, R. E., Cohen-Mansfield, J., Cummings, J., Grossberg, G. T., . . . Zubenko, G. S. (2008). Elderly patients with dementia-related symptoms of severe agitation and aggression: consensus statement on treatment options, clinical trials methodology, and policy. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69(6), 889-898.
- Salzmann, J., Marie-Claire, C., & Noble, F. (2004). [Acute and long-term effects of ecstasy]. *Presse Médicale*, 33(18 Suppl), 24-32.

- Samuel, E., Williams, R. B., & Ferrell, R. B. (2009). Excited delirium: Consideration of selected medical and psychiatric issues. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 5, 61-66.
- Sanchez Ruiz, J. C., Gonzalez Lopez, E., Aparicio Tijeras, C., & Ezquerra Gadea, J. (2004). [Hepatotoxicity due to trazodone]. *Aten Primaria*, 34(2), 104.
- Sansone, M. (1988). Antihistaminic-opioid combination: effect on locomotor activity in mice. *Pol J Pharmacol Pharm*, 40(5), 515-523.
- Saravane, D., Feve, B., Frances, Y., Corruble, E., Lancon, C., Chanson, P., . . . avec le soutien institutionnel du laboratoire, L. (2009). [Drawing up guidelines for the attendance of physical health of patients with severe mental illness]. *Encephale*, 35(4), 330-339. doi: 10.1016/j.encep.2008.10.014
- Sarkar, S., & Schmued, L. (2010). Neurotoxicity of ecstasy (MDMA): an overview. *Curr Pharm Biotechnol*, 11(5), 460-469.
- Sarkari, N. B., Thacker, A. K., Barthwal, S. P., Mishra, V. K., Prapann, S., Srivastava, D., & Sarkari, M. (2012). Japanese encephalitis (JE). Part I: clinical profile of 1,282 adult acute cases of four epidemics. *J Neurol*, 259(1), 47-57. doi: 10.1007/s00415-011-6118-6
- Sarteschi, P., & Maggini, C. (1982). *Psichiatria: Goliardica*.
- Schatzberg, A. F. (2003). New approaches to managing psychotic depression. *J Clin Psychiatry*, 64 Suppl 1, 19-23.
- Schep, L. J., Slaughter, R. J., & Beasley, D. M. (2010). The clinical toxicology of metamfetamine. *Clin Toxicol (Phila)*, 48(7), 675-694. doi: 10.3109/15563650.2010.516752
- Schifano, F., Albanese, A., Fergus, S., Stair, J. L., Deluca, P., Corazza, O., . . . Re, D. R. G. (2011). Mephedrone (4-methylmethcathinone; 'meow meow'): chemical, pharmacological and clinical issues. *Psychopharmacology (Berl)*, 214(3), 593-602. doi: 10.1007/s00213-010-2070-x
- Schifano, F., Corkery, J. M., & Cuffolo, G. (2007). Smokable ("ice", "crystal meth") and non smokable amphetamine-type stimulants: clinical pharmacological and epidemiological issues, with special reference to the UK. *Ann Ist Super Sanita*, 43(1), 110-115.
- Schifano, F., Oyefeso, A., Corkery, J., Cobain, K., Jambert-Gray, R., Martinotti, G., & Ghodse, A. H. (2003). Death rates from ecstasy (MDMA, MDA) and polydrug use in England and Wales 1996-2002. *Hum Psychopharmacol*, 18(7), 519-524. doi: 10.1002/hup.528
- Schneider, L. S. (1993). Efficacy of treatment for geropsychiatric patients with severe mental illness. *Psychopharmacol Bull*, 29(4), 501-524.
- Schneider, L. S. (1999). Pharmacologic management of psychosis in dementia. *J Clin Psychiatry*, 60 Suppl 8, 54-60.
- Schneider, L. S., Dagerman, K. S., & Insel, P. (2005). Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*, 294(15), 1934-1943. doi: 10.1001/jama.294.15.1934
- Schneider, L. S., Gleason, R. P., & Chui, H. C. (1989). Progressive supranuclear palsy with agitation: response to trazodone but not to thiothixine or carbamazepine. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2(2), 109-112.
- Schneider, L. S., Tariot, P. N., Dagerman, K. S., Davis, S. M., Hsiao, J. K., Ismail, M. S., . . . Group, C.-A. S. (2006). Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 355(15), 1525-1538. doi: 10.1056/NEJMoa061240
- Schneider, L. S., Tariot, P. N., Lyketsos, C. G., Dagerman, K. S., Davis, K. L., Davis, S., . . . Lieberman, J. A. (2001). National Institute of Mental Health Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE): Alzheimer disease trial methodology. *Am J Geriatr Psychiatry*, 9(4), 346-360.
- Schubert, D. S. (1984). Hydroxyzine for acute treatment of agitation and insomnia in organic mental disorder. *Psychiatr J Univ Ott*, 9(2), 59-60.

- Schwarz, L., & Fjeld, S. P. (1969). Hydroxyzine in the treatment of alcoholic withdrawal syndrome. *Behav Neuropsychiatry*, 1(4), 7-9.
- Scott, K. M., Von Korff, M., Ormel, J., Zhang, M. Y., Bruffaerts, R., Alonso, J., . . . Haro, J. M. (2007). Mental disorders among adults with asthma: results from the World Mental Health Survey. *Gen Hosp Psychiatry*, 29(2), 123-133. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2006.12.006
- Seifter, J. L., & Samuels, M. A. (2011). Uremic encephalopathy and other brain disorders associated with renal failure. *Semin Neurol*, 31(2), 139-143. doi: 10.1055/s-0031-1277984
- Seitz, D. P., Adunuri, N., Gill, S. S., Gruneir, A., Herrmann, N., & Rochon, P. (2011). Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*(2), CD008191. doi: 10.1002/14651858.CD008191.pub2
- Seitz, D. P., & Gill, S. S. (2009). Neuroleptic malignant syndrome complicating antipsychotic treatment of delirium or agitation in medical and surgical patients: case reports and a review of the literature. *Psychosomatics*, 50(1), 8-15. doi: 10.1176/appi.psy.50.1.8
- Sekine, Y., Ouchi, Y., Takei, N., Yoshikawa, E., Nakamura, K., Futatsubashi, M., . . . Mori, N. (2006). Brain serotonin transporter density and aggression in abstinent methamphetamine abusers. *Arch Gen Psychiatry*, 63(1), 90-100. doi: 10.1001/archpsyc.63.1.90
- Settel, E. (1957). Clinical observations on the use of hydroxyzine in anxiety-tension states and senile agitation. *Am Pract Dig Treat*, 8(10), 1584-1588.
- Shah, S. J., Fiorito, M., & McNamara, R. M. (2012). A screening tool to medically clear psychiatric patients in the emergency department. *J Emerg Med*, 43(5), 871-875. doi: 10.1016/j.jemermed.2010.02.017
- Shalansky, S. J., Naumann, T. L., & Englander, F. A. (1993). Effect of flumazenil on benzodiazepine-induced respiratory depression. *Clin Pharm*, 12(7), 483-487.
- Shanmugam, G., Bhutani, S., Khan, D. A., & Brown, E. S. (2007). Psychiatric considerations in pulmonary disease. *Psychiatr Clin North Am*, 30(4), 761-780. doi: 10.1016/j.psc.2007.07.008
- Shapiro, B. J., Lynch, K. L., Toochinda, T., Lutnick, A., Cheng, H. Y., & Kral, A. H. (2013). Promethazine misuse among methadone maintenance patients and community-based injection drug users. *J Addict Med*, 7(2), 96-101. doi: 10.1097/ADM.0b013e31827f9b43
- Sheehan, J. J., Sliwa, J. K., Amatniek, J. C., Grinspan, A., & Canuso, C. M. (2010). Atypical antipsychotic metabolism and excretion. *Curr Drug Metab*, 11(6), 516-525.
- Sherlock, S. (1979). Hepatic reactions to drugs. *Gut*, 20(7), 634-648.
- Sherlock, S., & Dooley, J. (2008). *Diseases of the Liver and Biliary System*: Wiley.
- Shoptaw, S. J., Kao, U., & Ling, W. (2009). Treatment for amphetamine psychosis. *Cochrane Database Syst Rev*(1), CD003026. doi: 10.1002/14651858.CD003026.pub3
- Shorr, R. I., Fought, R. L., & Ray, W. A. (1994). Changes in antipsychotic drug use in nursing homes during implementation of the OBRA-87 regulations. *JAMA*, 271(5), 358-362.
- Short, M. H., Burns, J. M., & Harris, M. E. (1968). Cholestatic jaundice during imipramine therapy. *JAMA*, 206(8), 1791-1792.
- Sikich, N., & Lerman, J. (2004). Development and psychometric evaluation of the pediatric anesthesia emergence delirium scale. *Anesthesiology*, 100(5), 1138-1145.
- Simonato, P., Corazza, O., Santonastaso, P., Corkery, J., Deluca, P., Davey, Z., . . . Schifano, F. (2013). Novel psychoactive substances as a novel challenge for health professionals: results from an Italian survey. *Hum Psychopharmacol*, 28(4), 324-331. doi: 10.1002/hup.2300
- Simpson, D. M., & Foster, D. (1986). Improvement in organically disturbed behavior with trazodone treatment. *J Clin Psychiatry*, 47(4), 191-193.

- Sims, A., Bellodi, L., & Battaglia, A. (1992). Introduzione alla psicopatologia descrittiva: Cortina Raffaello.
- Slater, E. J., & Glazer, W. (1995). Use of OBRA-87 guidelines for prescribing neuroleptics in a VA nursing home. *Psychiatr Serv*, 46(2), 119-121.
- Snively, S. R., & Hodges, G. R. (1984). The neurotoxicity of antibacterial agents. *Ann Intern Med*, 101(1), 92-104.
- Snyder, S., Strain, J. J., & Fulop, G. (1990). Evaluation and treatment of mental disorders in patients with AIDS. *Compr Ther*, 16(8), 34-41.
- Sonck, J., Laureys, G., & Verbeelen, D. (2008). The neurotoxicity and safety of treatment with cefepime in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 23(3), 966-970. doi: 10.1093/ndt/gfm713
- Soyka, M., Trader, A., Klotsche, J., Habarth, A., Buhner, G., Rehm, J., & Wittchen, H. U. (2012). Criminal behavior in opioid-dependent patients before and during maintenance therapy: 6-year follow-up of a nationally representative cohort sample. *J Forensic Sci*, 57(6), 1524-1530. doi: 10.1111/j.1556-4029.2012.02234.x
- Spivak, B., Mester, R., Wittenberg, N., Maman, Z., & Weizman, A. (1997). Reduction of aggressiveness and impulsiveness during clozapine treatment in chronic neuroleptic-resistant schizophrenic patients. *Clin Neuropharmacol*, 20(5), 442-446.
- Spivey, W. H., & Euerle, B. (1990). Neurologic complications of cocaine abuse. *Ann Emerg Med*, 19(12), 1422-1428.
- Spyker, D. A., Voloshko, P., Heyman, E. R., & Cassella, J. V. (2014). Loxapine delivered as a thermally generated aerosol does not prolong QTc in a thorough QT/QTc study in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*, 54(6), 665-674. doi: 10.1002/jcph.257
- Stahl, S. M. (1997). Mixed depression and anxiety: serotonin1A receptors as a common pharmacologic link. *J Clin Psychiatry*, 58 Suppl 8, 20-26.
- Stambaugh, J. E., Jr., & Lane, C. (1983). Analgesic efficacy and pharmacokinetic evaluation of meperidine and hydroxyzine, alone and in combination. *Cancer Invest*, 1(2), 111-117.
- Stanniland, C., & Taylor, D. (2000). Tolerability of atypical antipsychotics. *Drug Saf*, 22(3), 195-214.
- Stein, D. J., Hollander, E., Cohen, L., Frenkel, M., Saoud, J. B., DeCaria, C., . . . Cohen, L. (1993). Neuropsychiatric impairment in impulsive personality disorders. *Psychiatry Res*, 48(3), 257-266.
- Steiner, L. A. (2011). Postoperative delirium. part 2: detection, prevention and treatment. *Eur J Anaesthesiol*, 28(10), 723-732. doi: 10.1097/EJA.0b013e328349b7db
- Steinkellner, T., Freissmuth, M., Sitte, H. H., & Montgomery, T. (2011). The ugly side of amphetamines: short- and long-term toxicity of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'Ecstasy'), methamphetamine and D-amphetamine. *Biol Chem*, 392(1-2), 103-115. doi: 10.1515/BC.2011.016
- Stern, T. A., Rosenbaum, J. F., Fava, M., Biederman, J., & Rauch, S. L. (2008). Massachusetts General Hospital Comprehensive Clinical Psychiatry: Elsevier Health Sciences.
- Stewart, W. A., Harrison, R., & Dooley, J. M. (2002). Respiratory depression in the acute management of seizures. *Arch Dis Child*, 87(3), 225-226.
- Steylen, P. M., van der Heijden, F. M., Kok, H. D., Sijben, N. A., & Verhoeven, W. M. (2013). Cardiometabolic comorbidity in antipsychotic treated patients: need for systematic evaluation and treatment. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 17(2), 125-130. doi: 10.3109/13651501.2013.779000
- Strain, J. J., Caliendo, G., Alexis, J. D., Lowe, R. S., 3rd, Karim, A., & Loigman, M. (1999). Cardiac drug and psychotropic drug interactions: significance and recommendations. *Gen Hosp Psychiatry*, 21(6), 408-429.
- Strain, J. J., Karim, A., Caliendo, G., Alexis, J. D., Lowe, R. S., 3rd, & Fuster, V. (2002). Cardiac drug-psychotropic drug update. *Gen Hosp Psychiatry*, 24(5), 283-289.
- Straznickas, K. A., McNiel, D. E., & Binder, R. L. (1993). Violence toward family caregivers by mentally ill relatives. *Hosp Community Psychiatry*, 44(4), 385-387.

- Suarez, R. V., & Riemersma, R. (1988). "Ecstasy" and sudden cardiac death. *Am J Forensic Med Pathol*, 9(4), 339-341.
- Sultzer, D. L., Gray, K. F., Gunay, I., Berisford, M. A., & Mahler, M. E. (1997). A double-blind comparison of trazodone and haloperidol for treatment of agitation in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*, 5(1), 60-69.
- Sultzer, D. L., Gray, K. F., Gunay, I., Wheatley, M. V., & Mahler, M. E. (2001). Does behavioral improvement with haloperidol or trazodone treatment depend on psychosis or mood symptoms in patients with dementia? *J Am Geriatr Soc*, 49(10), 1294-1300.
- Swann, A. C. (2013). Activated depression: mixed bipolar disorder or agitated unipolar depression? *Curr Psychiatry Rep*, 15(8), 376. doi: 10.1007/s11920-013-0376-1
- Swartz, H. A., & Fagiolini, A. (2012). Cardiovascular disease and bipolar disorder: risk and clinical implications. *J Clin Psychiatry*, 73(12), 1563-1565. doi: 10.4088/JCP.12ac08227
- Swift, R. H., Harrigan, E. P., Cappelleri, J. C., Kramer, D., & Chandler, L. P. (2002). Validation of the behavioural activity rating scale (BARS): a novel measure of activity in agitated patients. *J Psychiatr Res*, 36(2), 87-95.
- Szeifert, L., Hamvas, S., Adorjani, G., & Novak, M. (2009). [Mood disorders in patients with chronic kidney disease. Diagnosis, screening and treatment of depression]. *Orv Hetil*, 150(37), 1723-1730. doi: 10.1556/OH.2009.28698
- Szpakowicz, M., & Herd, A. (2008). "Medically cleared": how well are patients with psychiatric presentations examined by emergency physicians? *J Emerg Med*, 35(4), 369-372. doi: 10.1016/j.jemermed.2007.11.082
- Takeuchi, A., Ahern, T. L., & Henderson, S. O. (2011). Excited delirium. *West J Emerg Med*, 12(1), 77-83.
- Tan, H. H., Hoppe, J., & Heard, K. (2009). A systematic review of cardiovascular effects after atypical antipsychotic medication overdose. *Am J Emerg Med*, 27(5), 607-616. doi: 10.1016/j.ajem.2008.04.020
- Tardiff, K., Marzuk, P. M., Leon, A. C., & Portera, L. (1997). A prospective study of violence by psychiatric patients after hospital discharge. *Psychiatr Serv*, 48(5), 678-681.
- Tedeschini, E., Levkovitz, Y., Iovieno, N., Ameral, V. E., Nelson, J. C., & Papakostas, G. I. (2011). Efficacy of antidepressants for late-life depression: a meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry*, 72(12), 1660-1668. doi: 10.4088/JCP.10r06531
- Testa, A., Giannuzzi, R., Daini, S., Bernardini, L., Petrongolo, L., & Gentiloni Silveri, N. (2013). Psychiatric emergencies (part III): psychiatric symptoms resulting from organic diseases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 17 Suppl 1, 86-99.
- Testa, A., Giannuzzi, R., Sollazzo, F., Petrongolo, L., Bernardini, L., & Dain, S. (2013). Psychiatric emergencies (part II): psychiatric disorders coexisting with organic diseases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 17 Suppl 1, 65-85.
- Therapeutics, A. C. f. E. a. R. o. (2009). QT drug lists by risk groups.
- Tingle, D. (1986). Trazodone in dementia. *J Clin Psychiatry*, 47(9), 482.
- Tisdale, J. E., Rasty, S., Padhi, I. D., Sharma, N. D., & Rosman, H. (2001). The effect of intravenous haloperidol on QT interval dispersion in critically ill patients: comparison with QT interval prolongation for assessment of risk of Torsades de Pointes. *J Clin Pharmacol*, 41(12), 1310-1318.
- Toro-Martinez, E. (2012). [Pharmacological treatment of aggressive impulsive behavior]. *Vertex*, 23(104), 281-286.
- Touraine, F., Clavel, M., Gericot-Pean, E., Antonini, M. T., Nouaille, Y., Ratti, A., . . . Bonnaud, F. (2000). [Is risperidone responsible for respiratory manifestations?]. *Rev Mal Respir*, 17(1), 117-118.
- Trenton, A., Currier, G., & Zwemer, F. (2003). Fatalities associated with therapeutic use and overdose of atypical antipsychotics. *CNS Drugs*, 17(5), 307-324.

- Tse, L., Schwarz, S. K., Bowering, J. B., Moore, R. L., Burns, K. D., Richford, C. M., . . . Barr, A. M. (2012). Pharmacological risk factors for delirium after cardiac surgery: a review. *Curr Neuropharmacol*, 10(3), 181-196. doi: 10.2174/157015912803217332
- Turillazzi, E., Riezzo, I., Neri, M., Bello, S., & Fineschi, V. (2010). MDMA toxicity and pathological consequences: a review about experimental data and autopsy findings. *Curr Pharm Biotechnol*, 11(5), 500-509.
- Uehlinger, C., Crettol, S., Chassot, P., Brocard, M., Koeb, L., Brawand-Amey, M., & Eap, C. B. (2007). Increased (R)-methadone plasma concentrations by quetiapine in cytochrome P450s and ABCB1 genotyped patients. *J Clin Psychopharmacol*, 27(3), 273-278. doi: 10.1097/JCP.0b013e3180592ad2
- Uzbay, T. I. (2012). Atypical antipsychotic drugs and ethanol withdrawal syndrome: a review. *Alcohol Alcohol*, 47(1), 33-41. doi: 10.1093/alcalc/agr142
- Vaaler, A. E., Morken, G., Iversen, V. C., Kondziella, D., & Linaker, O. M. (2010). Acute Unstable Depressive Syndrome (AUDS) is associated more frequently with epilepsy than major depression. *BMC Neurol*, 10, 67. doi: 10.1186/1471-2377-10-67
- Vaaler, A. E., Morken, G., Linaker, O. M., Sand, T., Kvistad, K. A., & Brathen, G. (2009). Symptoms of epilepsy and organic brain dysfunctions in patients with acute, brief depression combined with other fluctuating psychiatric symptoms: a controlled study from an acute psychiatric department. *BMC Psychiatry*, 9, 63. doi: 10.1186/1471-244X-9-63
- van Walraven, C., Mamdani, M. M., Wells, P. S., & Williams, J. I. (2001). Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. *BMJ*, 323(7314), 655-658.
- Vilke, G. M., DeBard, M. L., Chan, T. C., Ho, J. D., Dawes, D. M., Hall, C., . . . Bozeman, W. P. (2012). Excited Delirium Syndrome (ExDS): defining based on a review of the literature. *J Emerg Med*, 43(5), 897-905. doi: 10.1016/j.jemermed.2011.02.017
- Voican, C. S., Corruble, E., Naveau, S., & Perlemuter, G. (2013). Antidepressant-Induced Liver Injury: A Review for Clinicians. *Am J Psychiatry*. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.13050709
- Volicer, L., Frijters, D. H., & Van der Steen, J. T. (2012). Relationship between symptoms of depression and agitation in nursing home residents with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 27(7), 749-754. doi: 10.1002/gps.2800
- Warrington, T. P., & Bostwick, J. M. (2006). Psychiatric adverse effects of corticosteroids. *Mayo Clin Proc*, 81(10), 1361-1367. doi: 10.4065/81.10.1361
- Weaver, G. A., Pavlinac, D., & Davis, J. S. (1977). Hepatic sensitivity to imipramine. *Am J Dig Dis*, 22(6), 551-553.
- Webster, R., & Holroyd, S. (2000). Prevalence of psychotic symptoms in delirium. *Psychosomatics*, 41(6), 519-522. doi: 10.1176/appi.psy.41.6.519
- Weissberg, M. P. (1979). Emergency room medical clearance: an educational problem. *Am J Psychiatry*, 136(6), 787-790.
- Whitehouse, P. J., & Voci, J. (1995). Therapeutic trials in Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol*, 8(4), 275-278.
- Wichniak, A., Jarkiewicz, M., Okruszek, L., Wierzbicka, A., Holka-Pokorska, J., & Rybakowski, J. K. (2015). Low Risk for Switch to Mania during Treatment with Sleep Promoting Antidepressants. *Pharmacopsychiatry*, 48(3), 83-88. doi: 10.1055/s-0034-1396802
- Wilcock, G. K., Stevens, J., & Perkins, A. (1987). Trazodone/tryptophan for aggressive behaviour. *Lancet*, 1(8538), 929-930.
- Wilhelm, S., Schacht, A., & Wagner, T. (2008). Use of antipsychotics and benzodiazepines in patients with psychiatric emergencies: results of an observational trial. *BMC Psychiatry*, 8, 61. doi: 10.1186/1471-244X-8-61
- Williams, E. R., & Shepherd, S. M. (2000a). Medical clearance of psychiatric patients. *Emerg Med Clin North Am*, 18(2), 185-198, vii.

- Williams, E. R., & Shepherd, S. M. (2000b). Medical clearance of psychiatric patients. *Emerg Med Clin North Am*, 18(2), 185-198, vii.
- Williams, G., Daly, M., Proude, E. M., Kermode, S., Davis, M., Barling, J., & Haber, P. S. (2008). The influence of alcohol and tobacco use in orthopaedic inpatients on complications of surgery. *Drug Alcohol Rev*, 27(1), 55-64. doi: 10.1080/09595230701711108
- Williams, K., Rivera, L., Neighbours, R., & Reznik, V. (2007). Youth violence prevention comes of age: research, training and future directions. *Annu Rev Public Health*, 28, 195-211. doi: 10.1146/annurev.publhealth.28.021406.144111
- Wilson, K. C., Reardon, C., Theodore, A. C., & Farber, H. W. (2005). Propylene glycol toxicity: a severe iatrogenic illness in ICU patients receiving IV benzodiazepines: a case series and prospective, observational pilot study. *Chest*, 128(3), 1674-1681. doi: 10.1378/chest.128.3.1674
- Wilson, M. P., Pepper, D., Currier, G. W., Holloman, G. H., Jr., & Feifel, D. (2012). The psychopharmacology of agitation: consensus statement of the american association for emergency psychiatry project Beta psychopharmacology workgroup. *West J Emerg Med*, 13(1), 26-34. doi: 10.5811/westjem.2011.9.6866
- Wilt, J. L., Minnema, A. M., Johnson, R. F., & Rosenblum, A. M. (1993). Torsade de pointes associated with the use of intravenous haloperidol. *Ann Intern Med*, 119(5), 391-394.
- Wong, C., Burry, L., Molino-Carmona, S., Leo, M., Tessler, J., Hynes, P., & Mehta, S. (2004). Analgesic and sedative pharmacology in the intensive care unit. *Dynamics*, 15(1), 23-26; quiz 27-28.
- Wu, S., Pearl-Davis, M. S., Manini, A. F., & Hoffman, R. S. (2008). Use of antipsychotics to treat cocaine toxicity? *Acad Emerg Med*, 15(1), 105; author reply 106. doi: 10.1111/j.1553-2712.2007.00020.x
- Wyant, M., Diamond, B. I., O'Neal, E., Sloan, A., & Borison, R. L. (1990). The use of midazolam in acutely agitated psychiatric patients. *Psychopharmacol Bull*, 26(1), 126-129.
- Yan, J. (2008). FDA Extends Black-Box Warning to All Antipsychotics. *Psychiatric News: The American Psychiatric Association*.
- Yap, Y. G., & Camm, A. J. (2003). Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart*, 89(11), 1363-1372.
- Yeager, B. F., Farnett, L. E., & Ruzicka, S. A. (1995). Management of the behavioral manifestations of dementia. *Arch Intern Med*, 155(3), 250-260.
- Yesavage, J. A. (1983). Bipolar illness: correlates of dangerous inpatient behaviour. *Br J Psychiatry*, 143, 554-557.
- Yildiz, A., Sachs, G. S., & Turgay, A. (2003). Pharmacological management of agitation in emergency settings. *Emerg Med J*, 20(4), 339-346.
- Zar, T., Graeber, C., & Perazella, M. A. (2007). Recognition, treatment, and prevention of propylene glycol toxicity. *Semin Dial*, 20(3), 217-219. doi: 10.1111/j.1525-139X.2007.00280.x
- Zarghami, M., Sheikmoonesi, F., Ala, S., Yazdani, J., & Farnia, S. (2013). A comparative study of beneficial effects of Olanzapine and sodium valproate on aggressive behavior of patients who are on methadone maintenance therapy: a randomized triple blind clinical trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 17(8), 1073-1081.
- Zeller, S. L., & Rhoades, R. W. (2010). Systematic reviews of assessment measures and pharmacologic treatments for agitation. *Clin Ther*, 32(3), 403-425. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.03.006
- Zheng, G. Q., Wang, Y., & Wang, X. T. (2008). Chronic hypoxia-hypercapnia influences cognitive function: a possible new model of cognitive dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Hypotheses*, 71(1), 111-113. doi: 10.1016/j.mehy.2008.01.025
- Zielmann, S., Petrow, H., Walther, P., & Henze, T. (2003). [Intensive care of delirium syndromes]. *Anaesthesiol Reanim*, 28(1), 8-12.
- Zimbrowff, D. L. (2008). Pharmacological control of acute agitation: focus on intramuscular preparations. *CNS Drugs*, 22(3), 199-212.

- Zimbroff, D. L., Allen, M. H., Battaglia, J., Citrome, L., Fishkind, A., Francis, A., . . . Ross, R. (2005). Best clinical practice with ziprasidone IM: update after 2 years of experience. *CNS Spectr*, 10(9), 1-15.
- Zimmerman, J. L. (2012). Cocaine intoxication. *Crit Care Clin*, 28(4), 517-526. doi: 10.1016/j.ccc.2012.07.003
- Zuidema, S., Koopmans, R., & Verhey, F. (2007). Prevalence and predictors of neuropsychiatric symptoms in cognitively impaired nursing home patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 20(1), 41-49. doi: 10.1177/0891988706292762
- Zun, L. S., Leikin, J. B., Stotland, N. L., Blade, L., & Marks, R. C. (1996). A tool for the emergency medicine evaluation of psychiatric patients. *Am J Emerg Med*, 14(3), 329-333. doi: 10.1016/S0735-6757(96)90191-6