

Trattamento farmacologico delle turbe comportamentali nei servizi di emergenza psichiatrica

Protocollo minimo di riferimento nella gestione delle urgenze psichiatriche

Guido Di Sciascio - Salvatore Calò

SOCIETA' ITALIANA DI PSICHIATRIA





Indice	pagina 2
Impatto delle emergenze comportamentali nella pratica clinica	pagina 3
Il trattamento farmacologico in urgenza: considerazioni generali	pagina 4
Algoritmo di scelta basato sul quadro clinico presentato dal paziente	pagina 6
Parametri farmacocinetici dei principali trattamenti orali e intramuscolari raccomandati nella gestione delle turbe comportamentali	pagina 8
Protocollo di monitoraggio finalizzato alla riduzione del rischio di effetti collaterali dopo terapia parentale	pagina 9
Considerazioni finali	pagina 10
Bibliografia essenziale	pagina 11

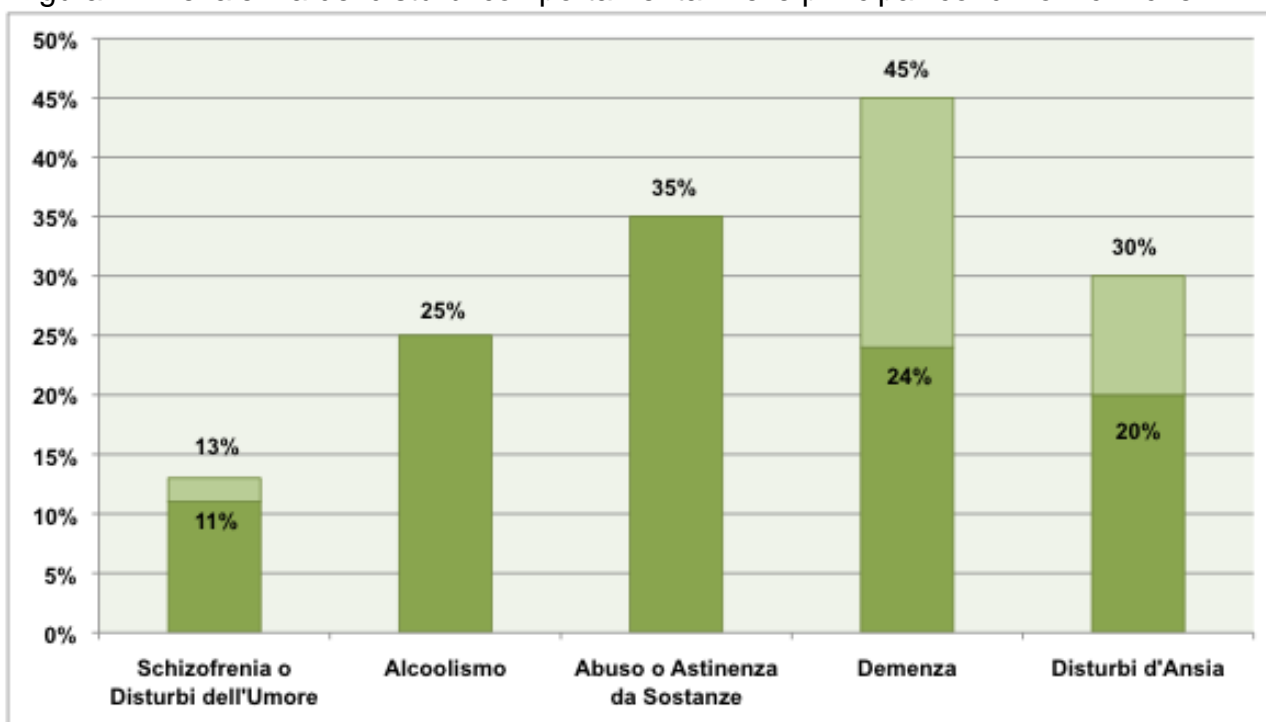
Impatto delle emergenze comportamentali nella pratica clinica

La gestione delle turbe comportamentali siano esse episodi di agitazione psicomotoria, definiti come stati di iperattività motoria e verbale, o chiare manifestazioni di aggressività e violenza rappresentano una delle principali sfide con cui lo psichiatra clinico è chiamato a confrontarsi quotidianamente nei servizi di emergenza (Nordstrom and Allen, 2007).

Sebbene l'aggressività non rappresenti l'elemento principale dei quadri di agitazione psicomotoria (Nordstrom and Allen, 2007), è evidente che determinati aspetti come la tensione interna, l'irrequietezza motoria, l'eccessiva responsività a stimoli interni ed esterni o l'irritabilità, che caratterizzano gli stati di agitazione, possano in alcuni casi poi sfociare in comportamenti violenti (Citrome L, 2008).

I dati presenti in letteratura riportano come circa il 10% dei pazienti valutati presso i servizi psichiatrici d'emergenza presentino al momento della prima osservazione un comportamento agitato o francamente violento (Tardiff and Sweillam, 1982). Gli studi di prevalenza (Swanson et al., 1990) mostrano come le alterazioni comportamentali non siano espressione esclusivamente di disturbi psichiatrici quali schizofrenia, disturbi dell'umore o disturbi d'ansia, ma come frequentemente possano presentarsi nel corso di malattie del sistema nervoso centrale quali Parkinson, Alzheimer e altre forme di demenza, problematiche internistiche come encefaliti, meningiti, tireotossicosi e ipoglicemia, o nei quadri di abuso o astinenza da sostanze quali alcool, amfetamine e cocaina (Fig.1).

Figura 1: Prevalenza dei disturbi comportamentali nelle principali condizioni cliniche



Nella gestione delle turbe comportamentali dei pazienti affetti da disturbi psichiatrici le indicazioni derivanti dalle principali linee guida raccomandano l'impiego di 3 principali strategie dopo attenta valutazione del livello di agitazione psicomotoria, di aggressività e delle condizioni cliniche del paziente:

Trattamento farmacologico delle turbe comportamentali nei servizi di emergenza psichiatrica

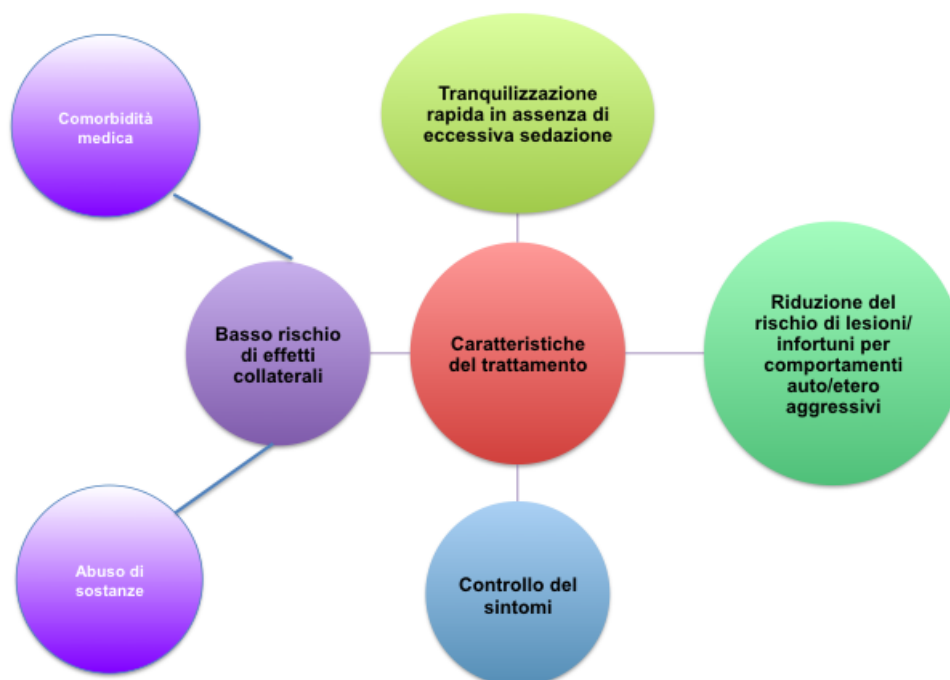
- Trattamento farmacologico, intervento necessario al raggiungimento degli obiettivi di remissione del quadro di agitazione e dell'eventuale quadro psicopatologico sottostante
- Contenzione fisica, impiegata nei quadri ad elevata aggressività fisica auto ed etero diretta al fine di eseguire il trattamento farmacologico e la comparsa degli effetti di quest'ultimo
- Camere di sicurezza, al fine di evitare contenzioni prolungate

Il trattamento farmacologico in urgenza: considerazioni generali

L'impiego del trattamento farmacologico nella gestione delle turbe comportamentali rappresenta una delle scelte più delicate in ambito psichiatrico in quanto deve rispondere a specifici requisiti (Figura 2) di:

- efficacia (rapidità d'azione, remissione del quadro)
- tollerabilità e sicurezza (presenza di comorbidità che possono controindicare l'utilizzo di determinati farmaci, rischio di indurre effetti collaterali iatrogeni)

Figura 2: Obiettivi del trattamento delle urgenze comportamentali



La necessità di impostare rapidamente un trattamento in condizioni di urgenza/emergenza non può però prescindere da un'accurata valutazione sia dei diversi fattori che hanno indotto il quadro di agitazione psicomotoria sia delle condizioni clinico/anamnestiche che possono influenzare la risposta in termini di efficacia oltre che di sicurezza e tollerabilità. La scelta del trattamento deve quindi rientrare nell'ambito di un percorso decisionale che si esplica essenzialmente in quattro fasi:

1. Fase di assessment, durante la quale insieme alla valutazione del quadro clinico attuale in termini di agitazione, livelli di aggressività auto/etero diretta, eventuale quadro psicopatologico sottostante, devono essere raccolte il maggior numero di informazioni disponibili sia mediante adeguata valutazione anamnestica (anamnesi psichiatrica ed internistica con valutazione dei precedenti trattamenti, fattori ambientali e/o personali precipitanti), sia mediante una valutazione clinica globale (valutazione parametri vitali) che preveda l'esecuzione di esami di laboratorio (es. alcolemia, cataboliti urinari, dosaggio farmaci) o strumentali (es. ECG, TAC cranio) finalizzati alla valutazione di quadri di intossicazione/abuso di sostanze o farmaci, o di quadri morbosi che condizionano la scelta del trattamento.
2. Fase di definizione diagnostica anche in termini di diagnosi differenziale, fondamentale nella scelta del trattamento più idoneo.
3. Fase di impostazione del trattamento, alla luce dei dati rilevati e delle considerazioni diagnostiche effettuate, tenendo conto anche del profilo farmacodinamico e farmacocinetico delle diverse molecole oltre che delle formulazioni disponibili e delle interazioni con altri trattamenti già effettuati o assunti dal paziente precedentemente.
4. Fase di valutazione degli esiti e impostazione protocollo di monitoraggio, variabile a seconda del trattamento impostato e delle condizioni cliniche del paziente, fondamentale per la realizzazione del programma terapeutico della fase acuta ed eventuale impiego dello stesso farmaco o di altri trattamenti in caso di non adeguata risposta.

Le fasi sopra riportate, più che stadi sequenziali, devono intendersi come momenti di un percorso clinico circolare (figura 3) finalizzato alla realizzazione, anche in questo caso, di un programma terapeutico più ampio in cui lo stato di alterazione comportamentale rappresenta uno degli aspetti di un quadro generale di scompenso psicopatologico.

Figura 3: Fasi del trattamento in urgenza

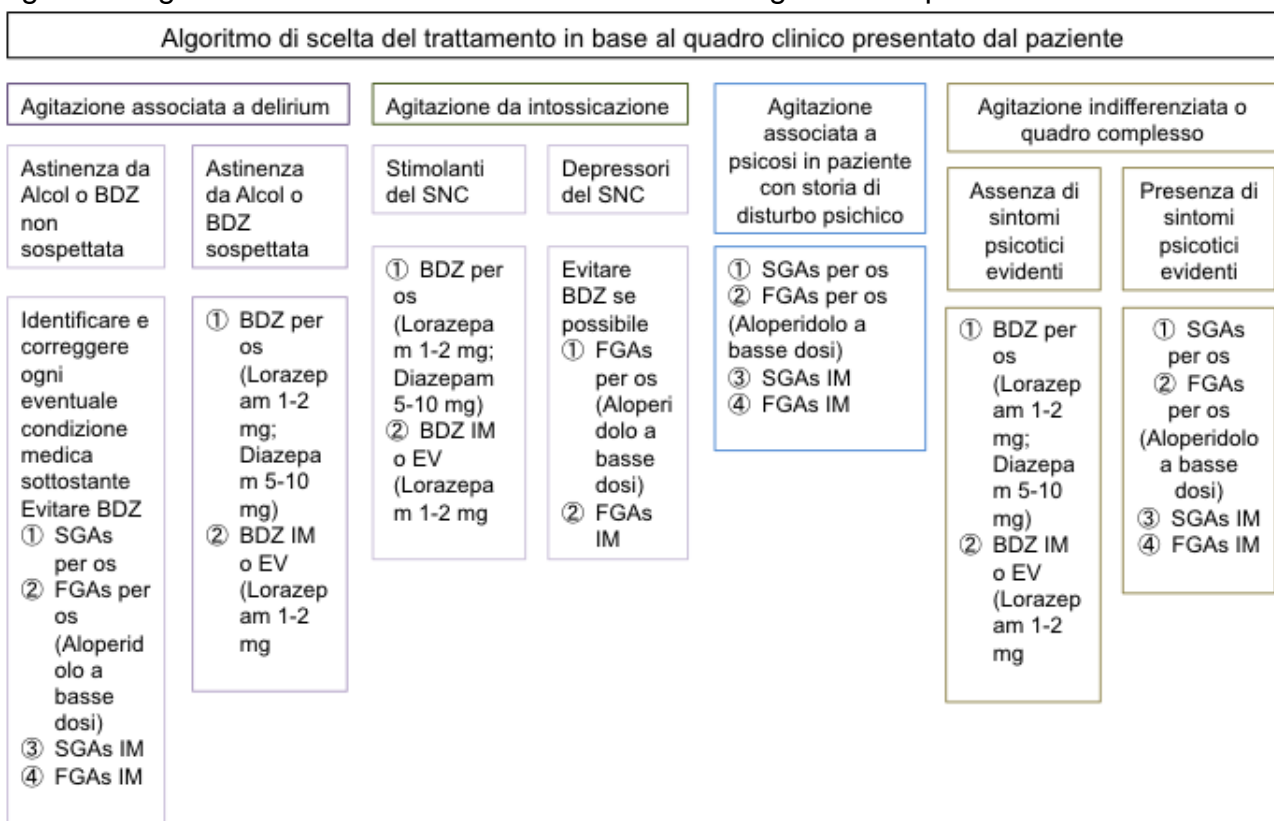


Algoritmo di scelta basato sul quadro clinico presentato dal paziente

Sebbene la maggior parte degli studi in letteratura, in particolare relativamente all'impiego di antipsicotici, e quindi le relative linee guida (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance, 2005) sottolineino la sostanziale equivalenza, quantomeno in termini di efficacia, tra i principali trattamenti farmacologici nella gestione delle turbe comportamentali nei pazienti affetti da disturbi psichici, la realtà clinica nei servizi psichiatrici di emergenza evidenzia come spesso il lavoro dello psichiatra, prima ancora di impostare un trattamento farmacologico, sia definire il quadro clinico sottostante soprattutto in termini di diagnosi differenziale. Quadri di intossicazione o abuso e ancor più quadri complessi (es. doppia diagnosi) possono presentare sintomi sovrapponibili di difficile interpretazione se non adeguatamente supportati da informazioni anamnestiche e dati clinici o di laboratorio.

La diagnosi differenziale rappresenta un punto fondamentale nella scelta del trattamento, quadri differenti (Wilson et al., 2012) possono infatti indicare o controindicare all'impiego di un determinato farmaco (figura 4).

Figura 4: Algoritmo decisionale nel trattamento delle urgenze comportamentali



BDZ= benzodiazepine, SGAs=antipsicotici di seconda generazione, FGAs=antipsicotici di prima generazione

In merito all'impiego di determinate classi di farmaci o di specifiche molecole è opportuno effettuare alcune considerazioni di ordine generale quali:

- L'impiego di formulazioni per os deve essere sempre considerato laddove le condizioni cliniche lo consentano anche in virtù della realizzazione di una alleanza terapeutica.

Trattamento farmacologico delle turbe comportamentali nei servizi di emergenza psichiatrica

- La somministrazione di BDZ per via e.v. è da preferire solo quando le altre vie di somministrazione siano state inefficaci o impraticabili.
- Nel caso del diazepam è sconsigliata la somministrazione IM in virtù dell'assorbimento irregolare.
- La somministrazione di antipsicotici per via e.v. è controindicata.
- In virtù del rischio associato al prolungamento dell'intervallo QT in seguito alla somministrazione di antipsicotici, che nel caso di aloperidolo costituisce una controindicazione all'impiego nei pazienti con storia di allungamento del QT o patologie del ritmo cardiaco (AIFA, Determinazione 28 febbraio 2007), prima di procedere nella somministrazione di tali farmaci ECG; in caso di impossibilità ad eseguire un tracciato elettrocardiografico e necessità di trattamento con antipsicotici, l'ECG dovrebbe essere eseguito appena possibile. opportuno evitare l'associazione con altri farmaci associati che possano indurre aritmie. E' inoltre opportuno effettuare quanto prima possibile valutazione dei livelli degli elettroliti (Na, K, Ca) e correggere eventuali squilibri. Tale collateralità è dose dipendente.
- L'impiego di antipsicotici di prima generazione è frequentemente associato ad effetti extrapiramidali.

Altre considerazioni non meno importanti attengono alla presenza di quadri morbosi primari associati ad agitazione psicomotoria o in comorbidità con disturbi psichici che possono controindicare all'impiego di determinati farmaci (Tabella 1).

Tabella 1: Condizioni morbose che condizionano la scelta dei trattamenti

Condizione	Considerazioni relative alla sicurezza	Da evitare
Abuso di alcol/intossicazione	Possibile distress respiratorio	BDZs
Intossicazione da oppioidi	Possibile distress respiratorio	BDZs
Condizione medica generale che inficia la funzionalità respiratoria	Possibile distress respiratorio	BDZs
Condizione medica generale che inficia la funzionalità cardiaca	Rischio Cardiovascolare	FGAs
Nessuna informazione	Possibile condizione cardiaca/prolungamento QTc	Aloperidolo
Impossibilità a valutare funzionalità respiratoria	Possibile distress respiratorio	BDZs
Delirium	Possibile peggioramento	BDZs
Intossicazione da stimolanti	Rischio Cardiovascolare	FGAs
Alterata funzionalità renale/cocaina	Glicole propilenico	Lorazepam Diazepam
Pretrattamento (entro 2h) con BDZs	Depressione cardiorespiratoria	Olanzapina IM

Parametri farmacocinetici dei principali trattamenti orali e intramuscolari raccomandati nella gestione delle turbe comportamentali

Nella scelta di un trattamento in urgenza, svolgono un ruolo chiave i parametri farmacocinetici (Pacciardi et al., 2013) delle diverse molecole in quanto indicativi dei tempi di risposta oltre che dei tempi di attesa nel caso si renda necessaria la somministrazione di una ulteriore dose (Tabella 2 e 3).

Inoltre nel caso degli antipsicotici è evidente come nell'ambito delle diverse linee guida vengano privilegiate molecole presenti in diverse formulazioni (intramuscolari e orali) o nel caso delle formulazioni orali quelle che garantiscono una maggiore facilità di somministrazione e rapidità d'azione come nel caso di olanzapina, presente in formulazione orodispersibile, risperidone soluzione orale, e aloperidolo, formulazione in gocce (Wilson et al., 2012; National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance, 2005).

Tabella 2: Parametri farmacocinetici delle principali molecole impiegate come trattamento orale nelle urgenze comportamentali

Trattamento orale	Dose iniziale mg	Picco	Intervallo tra due somministrazioni	Dose massima (per 24 ore), mg
Risperidone	2	1-2 h	4-6 h	6
Olanzapina	5-10	5-8 h	6 h	20
Aloperidolo	5	2-6 h	2-3 h	20
Lorazepam	2	2-6 h	2-3 h	12
Delorazepam	2	45 min	1-2 h	6
Diazepam	5	30-90 min	1-2 h	60

Tabella 3: Parametri farmacocinetici delle principali molecole impiegate come trattamento IM nelle urgenze comportamentali

Trattamento IM	Dose iniziale, mg	Intervallo tra due somministrazioni	Dose massima(per 24 ore), mg	Picco	Emivita
Ziprasidone	10-20	10 mg - 2 h 20 mg - 4 h	40	30-60 min	6-8 h
Olanzapina*	10	2 h	20	15-45 min	21-54 h
Aripiprazolo	9.75	2 h	30	30-60 min	75-146 h
Aloperidolo	5	1-8 h	20	20-30 min	24 h
Lorazepam	2	2 h	12	60-90 min	10-20 h
Delorazepam	2	1-2 h	6	30-60 min	60-240 h

*attendere 2 ore prima della somministrazione di benzodiazepine

Protocollo di monitoraggio finalizzato alla riduzione del rischio di effetti collaterali dopo terapia parentale

Nel caso in cui sia necessario ricorrere a trattamenti intramuscolari è opportuno, in base alle molecole impiegate e quindi alle principali collateralità associate, adottare specifici protocolli di monitoraggio in fase pre e post trattamento (Tabella 4).

Tabella 4: Principali procedure di sicurezza per il trattamento parenterale in urgenza

Trattamento IM	Principali rischi	Procedure di sicurezza obbligatorie	Procedure di sicurezza utili
Aloperidolo	Torsione di punta	ECG pre trattamento No in combinazione con antipsicotici No nei soggetti con storia personale o familiare per patologia cardiologica No se concomitanti farmaci che allungano il QTc No se presenti condizioni mediche concomitanti che allungano il QTc	ECG post trattamento Bilancio elettrolitico Screening tossicologico Valutazione neurologica
Clorpromazina	Ipotensione severa	Monitoraggio pressione	Valutazione dose test prima di dose totale ECG pretrattamento Bilancio elettrolitico
Olanzapina	Depressione cardiorespiratoria in uso concomitante di BDZs	Evitare combinazione con BDZs	Nessuna
Ziprasidone	Prolungamento QTc (controverso)	Nessuna	ECG pretrattamento
Aripiprazolo	Nessuno	Nessuna	Nessuna
Delorazepam	Depressione respiratoria (basso) Tossicità da glicole propilenico	No in caso di farmaci o condizione medica generale che altera la funzione respiratoria Disponibilità di Flumazenil	Esame del sangue Verificare la presenza di acidosi / gap anionico Verificare la presenza di intossicazione da alcol
Lorazepam	Depressione respiratoria (basso) Tossicità da glicole propilenico	No in caso di farmaci o condizione medica generale che altera la funzione respiratoria Disponibilità di Flumazenil	Esame del sangue Verificare la presenza di acidosi / gap anionico Verificare la presenza di intossicazione da alcol

Considerazioni finali

Il trattamento farmacologico delle turbe comportamentali in un setting di emergenza psichiatrica rappresenta uno dei momenti più delicati dell'agire quotidiano del clinico. Alla luce dei dati presenti in letteratura e delle evidenze derivanti dalla pratica clinica è opportuno che il clinico tenga a mente alcune considerazioni di fondo, al fine di evitare da un lato un atteggiamento eccessivamente interventista dall'altro troppo difensivista:

- Il trattamento farmacologico in urgenza deve essere considerato alla stregua di qualsiasi trattamento in acuto, dove l'obiettivo deve essere una remissione del quadro sintomatologico mediante la scelta dell'intervento più idoneo.
- In merito alla tranquillizzazione rapida l'obiettivo di utilizzare il farmaco è di calmare il paziente in modo che lui o lei può essere valutata più accuratamente dai medici.
- Le attuali linee guida sulla somministrazione di farmaci affermano che il corretto endpoint è "calmare senza indurre il sonno".
- Nella fase acuta, questo permette più facilmente una diagnosi della causa di fondo della agitazione e permette ai pazienti di partecipare al processo di cura.
- Le emergenze comportamentali nell'ambito dei disturbi psichiatrici maggiori, poiché espressione della fase acuta, rappresentano uno dei momenti più delicati dell'agire terapeutico in quanto momento cruciale nella costruzione di una alleanza terapeutica.
- Più in concreto, tuttavia, in alcuni casi tali protocolli sembrerebbero studiati per facilitare la dimissione dalle postazioni di pronto soccorso più che per aiutare il clinico ad una corretta impostazione terapeutica.
- Allo stato attuale mancano specifiche raccomandazioni relativamente al trattamento delle urgenze comportamentali in popolazioni speciali quali anziani e adolescenti per i quali si rimanda alle indicazioni riportate nelle schede tecniche.
- Inoltre rispetto all'efficacia poche indicazioni vengono fornite in merito alla sicurezza dei trattamenti o all'utilizzo di questi ultimi nei casi di non risposta e ancora rispetto alle strategie di switch da formulazioni intramuscolari a formulazioni orali.
- Pertanto la ricerca di un effetto immediato senza tener conto delle relative implicazioni in termini di collateralità e futura adesione ai trattamenti non solo aumenta il rischio di malpractice ma riduce il ruolo dello psichiatra ad un tecnicismo scevro di alcuna finalità terapeutica.

Bibliografia essenziale

- Zeller SL, Rhoades RW. Systematic reviews of assessment measures and pharmacologic treatments for agitation. *Clin Ther.* 2010 Mar;32(3):403-25.
- Tardiff, K., and Sweillam, A. Assaultive behavior among chronic inpatients. *Am. J. Psychiatry* 1982; 139: 212–215.
- Swanson, J., Hozler, C., and Ganju, V. R. Violence and psychiatric disorder in the community: evidence from the epidemiologic catchment area surveys. *Hosp. Community Psychiatry* 1990; 41: 761–770.
- Citrome L. Agitation III: Pharmacologic treatment of agitation. In: Glick RL, Berlin AB, Fishkind AB, Zeller SL, eds. *Emergency Psychiatry: Principles and Practice*. Philadelphia, Pa: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2008:137–147.
- Nordstrom K, Allen MH. Managing the acutely agitated and psychotic patient. *CNS Spectr.* 2007;12(Suppl 17): 5–11.
- National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance .Violence: The Short-Term Management of Disturbed/Violent Behaviour in In-Patient Psychiatric Settings and Emergency Departments. National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care (UK). London: Royal College of Nursing (UK); 2005 Feb.
- Wilson MP, Pepper D, Currier GW, Holloman GH Jr, Feifel D. The psychopharmacology of agitation: consensus statement of the american association for emergency psychiatry project Beta psychopharmacology workgroup. *West J Emerg Med.* 2012 Feb;13(1):26-34.
- 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;4:26.