



L'AGITAZIONE PSICOMOTORIA

Eduard Vieta

PACINI
EDITORE
MEDICINA

L'AGITAZIONE PSICOMOTORIA

Eduard Vieta

Hospital Clinic, University of Barcelona

Highlights Relazione
Congresso Nazionale della
Società Italiana di Psichiatria 2015

PACINI
EDITORE
MEDICINA

© Copyright 2017 by Pacini Editore Srl – Pisa

Realizzazione editoriale e progetto grafico

Pacini Editore Srl

Via A. Gherardesca

56121 Pisa

www.pacinieditore.it

info@pacinieditore.it

Fotolito

Industrie Grafiche Pacini – Pisa

Edizione digitale Maggio 2017

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org

INTRODUZIONE

Per agitazione psicomotoria si intende una condizione clinica caratterizzata da un'eccessiva attività che si manifesta con una serie poliedrica di alterazioni emotive, ideative, motorie e comportamentali, talvolta afinalistiche in relazione allo stato di coscienza.

Di fatto, gli stati di agitazione psicomotoria si possono presentare anche in maniera indipendente dalla patologia psichiatrica. L'agitazione psicomotoria, infatti, può riconoscere cause mediche, può essere scatenata dall'intossicazione o dall'astinenza da sostanze psicoattive, ma può anche presentarsi nella vita quotidiana di una persona altrimenti sana con una serie di quadri subclinici che non richiedono un intervento medico.

Da questa variabilità eziologica e sintomatologica dell'agitazione psicomotoria deriva un concetto fondamentale nell'inquadramento di questa sindrome: l'andamento dello stato psicomotorio dell'agitazione è caratterizzato da una continuità che vede, da un lato, una condizione di normalità e, dall'altro, aspetti patologici progressivamente più gravi. L'intensità dell'agitazione psicomotoria si distribuisce, quindi, lungo un *continuum* che va da intensità lievi a intensità gravi con il rischio di innescare comportamenti aggressivi e violenti.

Questo decorso progressivamente ingravescente rappresenta uno degli aspetti centrali nella gestione clinica dell'agitazione psicomotoria. Come detto, infatti, l'agitazione psicomotoria non trattata va incontro a un'escalation della sua intensità che può condurre rapidamente ad un'esacerbazione a un alto rischio di agiti da parte del paziente sia di tipo auto- sia etero-aggressivo.

Di fondamentale importanza è poi chiarire che, quando parliamo di agitazione psicomotoria, parliamo di un complesso sintomatologico e non di un'entità nosografica. Questo l'inquadramento, la valutazione e la gestione di questa sindrome mancano frequentemente di omogeneità e di standardizzazione nella pratica clinica. Da questo punto di vista risulta di fondamentale importanza avviare un processo culturale mirato a uniformare la conoscenza e la gestione dell'agitazione psicomotoria nei luoghi dove essa viene più frequentemente intercettata (per esempio i pronto soccorso, i reparti di psichiatria, ma anche tutte quelle "stazioni" intermedie dell'assistenza al paziente, quali i centri di salute mentale e la medicina generale). Sarebbe quindi auspicabile che gli stati di agitazione psicomotoria potessero essere gestiti efficacemente non solo da parte dello psichiatra, ma anche da altri professionisti, per esempio i medici del pronto soccorso, della medicina d'urgenza, del centro di salute mentale e della medicina generale.

Come rapidamente ricordato, le cause di agitazione psicomotoria sono principalmente di natura medica, tossicologica (intossicazione o astinenza) e psichica. Fra i disturbi psichiatrici, l'agitazione psicomotoria si presenta in maniera particolare e più frequentemente nei disturbi psicotici, nella schizofrenia e nel disturbo bipolare.

Un elemento centrale nel trattamento dell'agitazione psicomotoria è rappresentato dalla necessità di strategie atte a interrompere la naturale tendenza di questa sindrome a evolvere rapidamente in quadri sempre più gravi, intercettando gli stadi in cui il quadro clinico è ancora a un livello di intensità lieve o moderata e consentendo un intervento il più possibile etico e non invasivo.

I principi generali a cui fare riferimento nella gestione clinica dell'agitazione psicomotoria sono quindi: l'agire il più rapidamente possibile per interrompere l'esacerbazione del quadro clinico, il preservare il contatto e l'alleanza con il paziente (coinvolgendolo, se e quanto possibile, nelle decisioni prese e rispettando le sue preferenze di trattamento) e il preservare la dignità del paziente evitando il più possibile i trattamenti invasivi (per esempio, preferendo in prima battuta i trattamenti "per os" a quelli per via intramuscolare ed evitando il più possibile le manovre coercitive o contenitive).

Nel raggiungimento di questi obiettivi il medico dispone di strumenti importanti, sia di natura farmacologica che di natura non farmacologica. Relativamente a quest'ultime, è necessario ricordare l'importanza delle strategie di intervento ambientale e le tecniche di "de-escalation verbale", che rappresentano procedure di primo livello nella gestione dell'agitazione psicomotoria e che sono basate sul ruolo fondamentale che la relazione e l'ambiente hanno in questa condizione.

Vi sono poi gli interventi di natura farmacologica, un ambito in cui si riscontrano a tutt'oggi alcuni bisogni insoddisfatti. A fronte di una serie di farmaci disponibili per il trattamento dell'agitazione psicomotoria, infatti, rimane ancora aperta la ricerca di strumenti che si avvicinino sempre di più alle caratteristiche del farmaco ideale per il trattamento dell'agitazione psicomotoria, ovvero di un farmaco che garantisca una tranquillizzazione rapida senza procurare un'eccessiva sedazione, che abbia una preparazione semplice e una via di somministrazione non invasiva, che non provochi dolore, che non necessiti di contenzione, che non abbia variazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche significative e che abbia una buona durata di azione, per consentire la prosecuzione dell'iter diagnostico ed eventualmente il trasferimento verso altri reparti. In altre parole, il farmaco ideale per il trattamento dell'agitazione psicomotoria dovrebbe permettere al clinico di controllare in modo efficace e sicuro uno stato di agitazione psicomotoria garantendo un approccio etico e non invasivo.

Gli strumenti farmacologici di cui attualmente lo psichiatra dispone per il trattamento dell'agitazione psicomotoria sono fondamentalmente rappresentati dalle benzodiazepine, dagli antipsicotici di prima e seconda generazione e da alcuni stabilizzatori dell'umore. In generale, la somministrazione "per os" è considerata la via preferenziale di somministrazione del trattamento. La recente disponibilità di loxapina inalatoria ha offerto ai clinici la possibilità di utilizzare questo tipo di via di somministrazione nel trattamento dell'agitazione psicomotoria e di farlo con modalità che si avvicinano alle caratteristiche di bassa invasività, maggiore efficacia, adeguata efficacia e rapidità d'azione che abbiamo precedentemente auspicato.

In effetti, loxapina inalatoria presenta un'ottima rapidità d'azione e un'adeguata efficacia, garantendo una tranquillizzazione del paziente non invasiva e priva di eccessiva sedazione. In particolare, loxapina inalatoria ha un effetto antipsicotico e viene somministrata a un dosaggio nettamente inferiore a quello normalmente utilizzato nella somministrazione per via orale. Loxapina inalatoria è dimostrata sicura e ben tollerata.

Per tutte queste ragioni, loxapina inalatoria rappresenta un importante strumento aggiuntivo nell'armamentario terapeutico dello psichiatra. Uno strumento che consente di intervenire con efficacia e rapidità nell'agitazione psicomotoria del paziente schizofrenico o bipolare, con la possibilità di interrompere l'escalation di gravità tipica di questa sindrome. In tal modo, i nostri pazienti affetti da agitazione psicomotoria possono essere intercettati prima che il quadro clinico giunga alla sua esacerbazione, evitando così le conseguenze negative che questo causerebbe al paziente, ai suoi familiari e a tutti gli operatori coinvolti nella cura di questa grave condizione.

Claudio Mencacci

Direttore Dipartimento Neuroscienze e Salute Mentale
ASST Fatebenefratelli - Sacco, Milano

DEFINIZIONE ED EZIOLOGIA

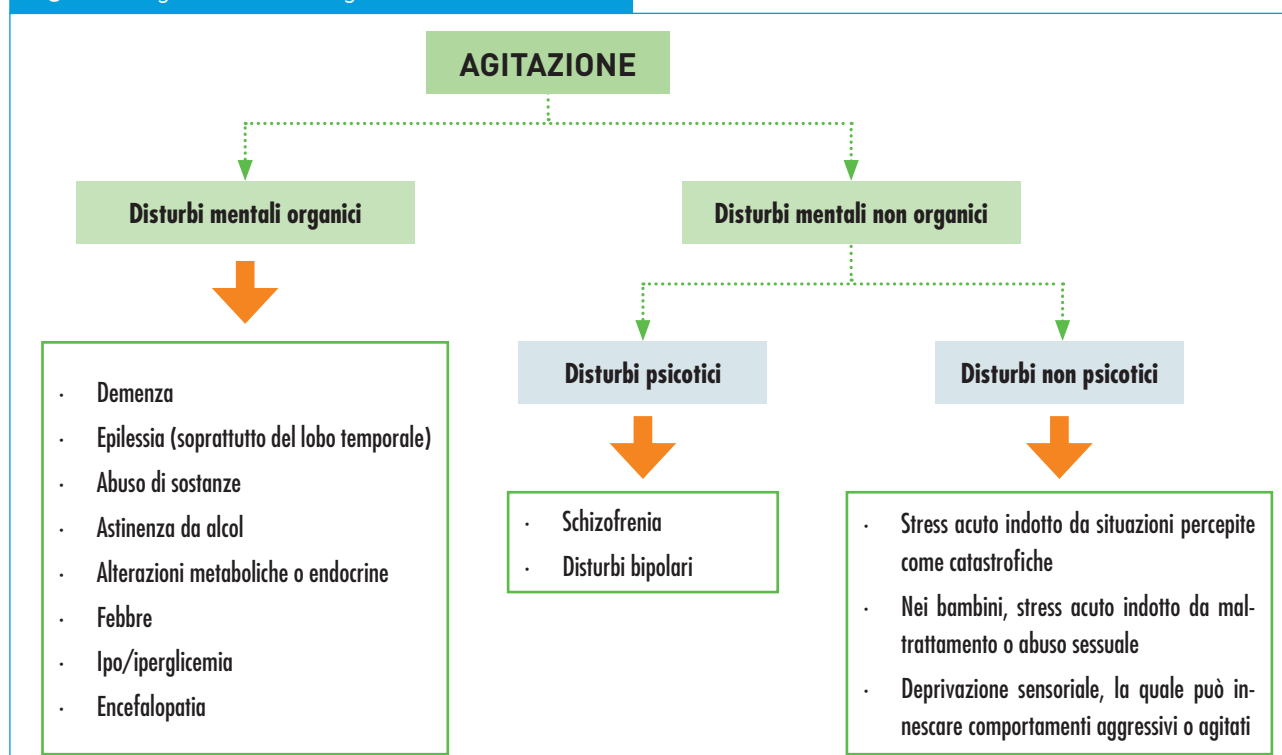
La gestione dell'agitazione psicomotoria rappresenta un argomento vasto e molto complesso, così come vasta e complessa è la sindrome clinica a cui esso fa riferimento. In effetti, il quadro stesso dell'agitazione psicomotoria racchiude in sé una grande varietà di aspetti clinici. Tale complessità, tuttavia, rende anche ragione dell'interesse che questa sindrome suscita trasversalmente a varie discipline mediche. Una certa variabilità esiste anche nella definizione stessa di agitazione psicomotoria. Per esempio, mentre in Europa la definizione più comune di agitazione psicomotoria è quella di "stato di irrequietezza motoria associato a tensione mentale" (Battaglia, 2005), negli Stati Uniti essa viene definita come "una condizione in cui il paziente mostra un'attività verbale e/o motoria eccessiva" (Lidenmayer, 2000). È facile notare come quest'ultima definizione includa un numero più ampio di possibili manifestazioni. Infatti, in essa si specifica che, per poter parlare di agitazione, l'eccesso di attività non debba essere contemporaneamente presente sia sul piano verbale che

su quello motorio. Al contrario, si può considerare agitato anche il paziente che presenta un'attivazione solo sul piano verbale o solo sul piano motorio, situazione in cui spesso il paziente appare irrequieto e oppositivo.

Dal punto di vista eziologico, l'agitazione psicomotoria riconosce un numero elevato di cause ed è associata a una varietà di condizioni cliniche tale da renderla una sindrome di interesse per svariate discipline mediche (Lindenmayer, 2000; Hoptman et al., 2002; Glatt et al., 2003; Fernandez Gallego et al., 2009) (Fig. 1).

Un primo gruppo di disturbi che rappresentano spesso la causa di agitazione psicomotoria sono i disturbi mentali di natura organica. È esperienza clinica comune dei medici che lavorano presso case di cura per anziani di riscontrare l'agitazione come un'importante complicanza nelle demenze. I soggetti ricoverati presso questo tipo di strutture si presentano spesso agitati. La demenza, tuttavia, non è l'unico disturbo mentale organico che può causare agitazione psicomotoria. In questo gruppo vanno infatti incluse l'epilessia (soprattutto correlata al lobo temporale), l'intossicazione e l'abuso di sostanze psicoattive, l'astinenza da alcol, le alterazioni metaboliche e/o endocrine (per esempio distiroidismi, patologie surrenaliche, patologie

Figura 1. Agitazione-eziologia.



epatiche e molte altre), la febbre, le crisi ipoglicemiche o iperglicemiche (solo per indicarne alcune). In tutte queste situazioni, l'identificazione precisa della causa scatenante è fondamentale, tuttavia nella maggior parte dei casi essa non è immediata e spesso il trattamento è di tipo sintomatico, non mirato all'eziologia del problema.

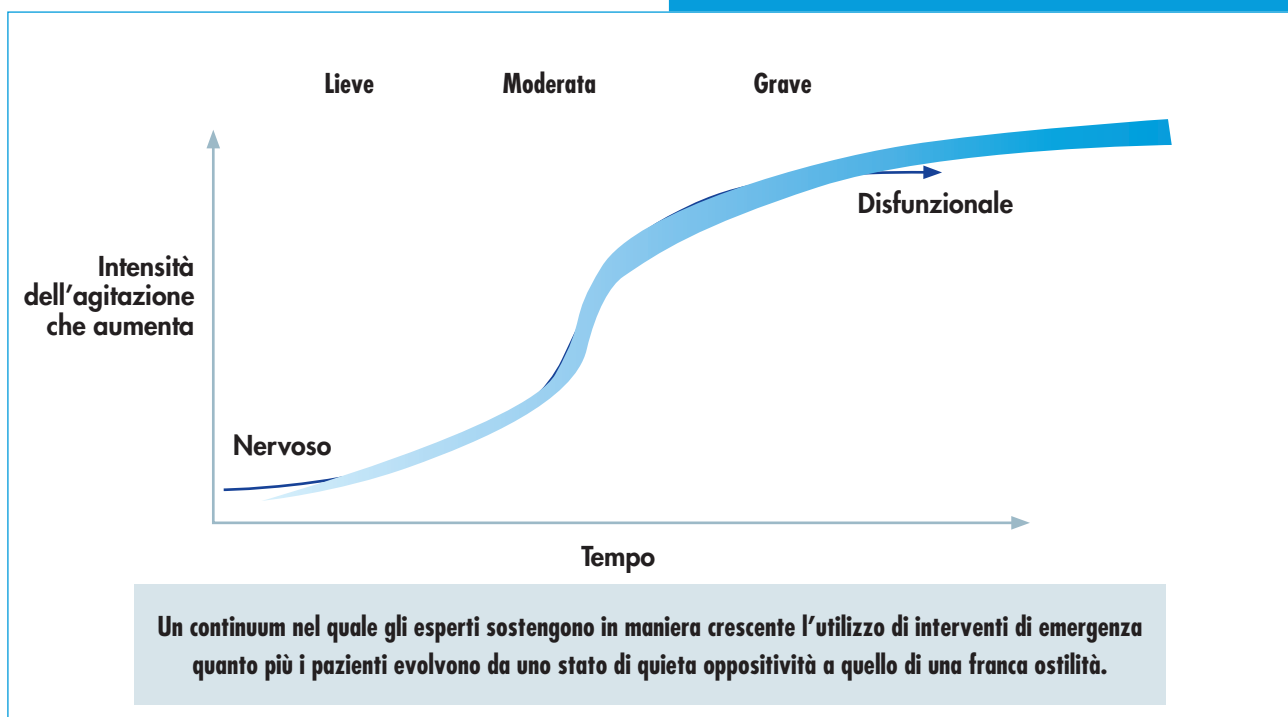
Per quanto riguarda invece i disturbi mentali di natura non organica (sebbene la denominazione di questo gruppo sia impropria, dato il fondamento biologico presente in questi disturbi) fra le possibili cause di agitazione psicomotoria si deve fare una prima suddivisione fra i disturbi psicotici e i disturbi non psicotici. Fra le psicosi, la schizofrenia e i disturbi dell'umore (in particolare il disturbo bipolare e la mania) rappresentano sicuramente le cause più frequenti di agitazione, se si escludono gli effetti delle sostanze stupefacenti. Fra i disturbi non psicotici che possono essere causa di agitazione vanno menzionati le reazioni acute da stress (per esempio di natura catastrofica o conseguenti a episodi di abuso o maltrattamento) e le condizioni di deprivazione sensoriale. Per la diagnosi differenziale di tutte queste condizioni risulta essenziale la raccolta di informazioni sul paziente (fra cui l'età, l'anamnesi di epilessia o di abuso di alcol, ecc.).

GESTIONE CLINICA DELL'AGITAZIONE PSICOMOTORIA

Una premessa che risulta essenziale per comprendere l'agitazione psicomotoria e la sua gestione clinica riguarda le modalità d'insorgenza e il suo andamento nel tempo in termini di intensità (Fig. 2).

Il decorso dell'agitazione psicomotoria può essere rappresentato da una curva a forma di "S" in un grafico che mostri orizzontalmente il tempo dall'insorgenza e verticalmente l'intensità dell'agitazione: via via che si procede nel tempo, l'intensità dell'agitazione (che generalmente insorge con una tensione lieve) va incontro a una rapida esacerbazione che può condurre a uno stato di agitazione psicomotoria grave e disfunzionale (Allen et al., 2001). Questo tipo di andamento che evolve dalla calma oppositività alla franca ostilità richiede, a parere degli esperti, un intervento precoce che limiti la sua naturale tendenza a precipitare in quadri sempre più gravi. Un intervento di tipo precoce si dimostra cruciale nella gestione dell'agitazione psicomotoria.

Figura 2. Il continuum dell'agitazione: la curva a "S".



Dal decorso della crisi di agitazione psicomotoria deriva anche un altro concetto fondamentale per la sua gestione: quello di "spettro" dell'agitazione (Wilson et al., 2012). L'intensità dell'agitazione psicomotoria, infatti, si distribuisce lungo un continuum (o "spettro") che va da intensità lievi a intensità gravi che, a loro volta, si riflettono in diversi livelli di collaboratività del paziente. Il soggetto con agitazione psicomotoria si presenta, di norma, maggiormente collaborativo in caso di agitazione da lieve a moderata, mentre in caso di agitazione grave è generalmente poco o per niente collaborativo. Il livello di collaborazione del paziente, naturalmente, si riflette sulle strategie di trattamento dell'agitazione psicomotoria: fino a oggi, anche se disponevamo di due sole tipologie di intervento farmacologico: quella orale e quella intramuscolare. La prima strategia è comprensibilmente più utilizzata nelle situazioni di maggiore collaboratività, la seconda quando quest'ultima è scarsa o nulla.

Recentemente, la *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* ha radunato un consiglio di esperti internazionali allo scopo di produrre una revisione sistematica della letteratura sulla gestione clinica dell'agitazione psicomotoria e condurre una indagine con metodica Delphi (Garriga et al., 2016). L'obiettivo era quello di fornire una lista di raccomandazioni utili per la gestione del paziente affetto da agitazione psicomotoria.

Riportiamo qui di seguito proprio le raccomandazioni derivate dalla revisione sistematica della letteratura e dallo studio Delphi svolto dal sopraccitato gruppo di esperti (con alcuni commenti riportati fra parentesi):

1. in assenza di una diagnosi presuntiva o della disponibilità di ulteriori informazioni, l'agitazione psicomotoria è da considerarsi, fino a prova del contrario, come originata da una condizione medica;
2. l'esame medico di routine di un paziente agitato dovrebbe includere una valutazione completa dei segni vitali, la misurazione della glicemia (*per esempio con stick glicemico*), della saturazione dell'ossigeno e l'analisi tossicologica urinaria;
3. una volta trattata l'agitazione, dovrebbe essere condotta una valutazione sistematica dei livelli di sedazione raggiunti (*a oggi non vi è tanto la necessità di trattamenti farmacologici più efficaci nel trattamento dell'agitazione, perché la disponibilità di farmaci ancora più efficaci implica sempre il rischio di ottenere una sedazione eccessiva. La necessità fondamentale nel trattamento dell'agitazione sembra piuttosto la disponibilità di trattamenti a rapida insorgenza d'azione che non inducano sedazione eccessiva*);
4. l'approccio iniziale al paziente con agitazione psicomotoria dovrebbe sempre essere quello della "de-escalation" verbale, degli interventi di natura ambientale, delle strategie di tranquillizzazione orientate al coinvolgimento del paziente agitato e non alla sua contenzione fisica;
5. le tecniche di de-escalation verbale dovrebbero essere sempre utilizzate nei casi di agitazione psicomotoria da lieve a moderata, permettendo così di evitare il ricorso alla contenzione fisica;
6. la contenzione fisica dovrebbe essere utilizzata solo come ultima risorsa, ovvero quando essa rappresenta l'unico mezzo disponibile per prevenire un danno imminente (*questa raccomandazione viene ribadita più volte proprio per la sua importanza nella gestione corretta del paziente agitato*);
7. di fronte al possibile rischio di violenza, la sicurezza del paziente, del personale sanitario e degli altri pazienti dovrebbe sempre essere tutelata;
8. se la contenzione e l'isolamento dovessero rendersi necessari, si dovrebbero sempre mettere in atto non solo un adeguato monitoraggio delle condizioni del paziente, ma anche l'adozione di indicatori qualitativi dell'intervento;
9. in caso di contenzione fisica, il monitoraggio documentato da parte del personale sanitario incaricato dovrebbe rappresentare un provvedimento obbligatorio. I segni vitali dovrebbero essere rilevati ogni 15 minuti nella prima ora e ogni 30 minuti nelle successive 4 ore o finché il paziente non sia sveglio;
10. i mezzi di contenzione fisica dovrebbero essere rimossi non appena il paziente non sia più valutato come pericoloso per sé stesso o per gli altri;
11. i trattamenti non invasivi dovrebbero essere preferiti ai trattamenti invasivi, ogni qualvolta questo è possibile (*un principio fondamentale nell'approccio al paziente agitato*);
12. i pazienti con agitazione psicomotoria dovrebbero essere coinvolti il più possibile nella scelta sia del

- tipo di trattamento farmacologico che della sua via di somministrazione;
13. l'obiettivo principale del trattamento farmacologico dovrebbe essere la tranquillizzazione rapida del paziente agitato senza incorrere in una sedazione eccessiva;
 14. nella pianificazione di un trattamento farmacologico non volontario per il paziente, sarebbe opportuno raggiungere il consenso condiviso del personale sanitario e preparare con attenzione il piano d'azione;
 15. nei pazienti con agitazione psicomotoria lieve si dovrebbero preferire i trattamenti somministrabili per os ai farmaci per via intramuscolare, ivi incluse le formulazioni in soluzione liquida, le gocce e le compresse orodispersibili;
 16. i due principali fattori da tenere in considerazione nella scelta della via di somministrazione del trattamento per l'agitazione psicomotoria grave sono la rapida insorgenza d'azione e l'affidabilità di rilascio del principio attivo (*questo problema è particolarmente evidente nel trattamento intramuscolare con benzodiazepine. L'impiego di questi farmaci per via intramuscolare è infatti caratterizzato da un'ampia variabilità nella risposta, sia in termini di insorgenza d'azione che di efficacia, rendendo così estremamente difficile predire gli esiti di questo tipo di trattamento*);
 17. nel caso dell'agitazione psicomotoria secondaria ad astinenza da alcol (per es. nel delirium tremens), il trattamento con benzodiazepine dovrebbe essere preferito al trattamento con farmaci antipsicotici;
 18. nel caso di agitazione psicomotoria associata a intossicazione da alcol, il trattamento con farmaci antipsicotici dovrebbe essere preferito al trattamento con benzodiazepine;
 19. nei casi di agitazione psicomotoria da lieve a moderata e in quelli in cui è necessaria un'azione rapida, è possibile tenere in debita considerazione l'uso di antipsicotici somministrabili per via inalatoria;
 20. l'uso concomitante di olanzapina per via intramuscolare e di benzodiazepine dovrebbe essere evitato, a causa dei possibili effetti dannosi prodotti dall'interazione dei due trattamenti usati in combinazione (ipotensione, bradicardia e depressione respiratoria);
 21. il trattamento per via endovenosa dovrebbe essere evitato, eccetto in quei casi in cui nessun'altra alternativa sia disponibile;
 22. I pazienti anziani con agitazione psicomotoria dovrebbero essere trattati con dosaggi di farmaco più bassi, generalmente compresi tra un quarto e metà della dose standard indicata per un paziente adulto.
- Quelle appena elencate sono le ventidue raccomandazioni condivise da i principali esperti internazionali in ambito di agitazione psicomotoria (Garriga et al., 2016).

NOVITÀ NEL TRATTAMENTO DELL'AGITAZIONE PSICOMOTORIA

Una recente opzione terapeutica nel trattamento dell'agitazione psicomotoria riguarda la loxapina inalatoria (Vanelle et al., 1994; Thomas & Lewis, 1998; Popovic et al., 2015). I dati sperimentali sul nuovo tipo di trattamento che

Tabella I. Loxapina: profilo recettoriale. Confronto dell'affinità di loxapina e degli altri antipsicotici per i recettori dei neurotrasmettitori (K_i, nM).

Recettore	Loxapina	Clozapina	Olanzapina	Aloperidolo
D ₁	18	290	52	120
D ₂	9,8	130	20	1,4
5-HT _{2A}	2	8,9	3,3	120
α ₁	28	4	54	4,7
α ₂	250	33	170	1200
H1	14,9	1,8	2,8	440

descriveremo derivano da due anni di esperienza clinica effettuati in paesi europei, fra cui la Germania e la Spagna. La loxapina è un farmaco antipsicotico indicato nel trattamento della schizofrenia e dei disturbi psicotici ed è disponibile in commercio in formulazione orale da più di 35 anni negli Stati Uniti e in Europa (soprattutto Francia e Spagna). La loxapina appartiene alla classe delle dibenzoossazepine ed è strutturalmente correlata alla clozapina (Tab. I).

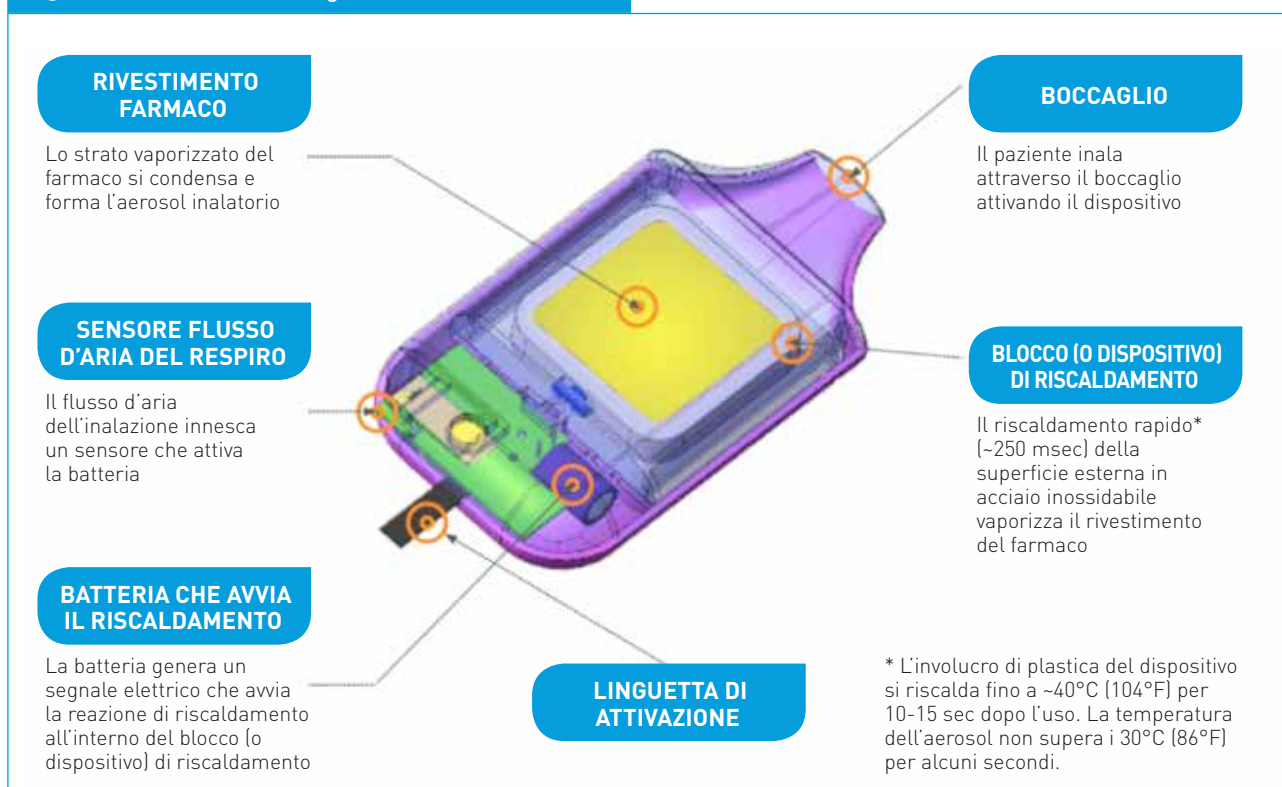
Il profilo farmacodinamico della loxapina è molto interessante poiché, sebbene essa sia storicamente considerata come un antipsicotico di prima generazione, la sua affinità per i recettori 5-HT_{2A} è di gran lunga superiore a quella per i recettori D_1 e D_2 e ciò la rende in realtà più simile a un antipsicotico di seconda generazione. L'affinità della loxapina per i recettori D_1 , D_2 , 5-HT_{2A} , α_1 , α_2 e H_1 espressa in K_i [nM], è infatti rispettivamente 18, 9.8, 2, 28, 250 e 14.9 (Richelson, 1984; Natesan et al., 2005; Horacek et al., 2006; Popovic et al., 2015). La loxapina è considerata oggi una nuova opzione tera-

peutica, nonostante sia nota da decine di anni, grazie a una innovativa modalità di somministrazione che prevede l'utilizzo di un particolare dispositivo medico. Tale dispositivo consente l'immediata vaporizzazione del farmaco e la sua somministrazione per via inalatoria, con un'insorgenza dell'azione terapeutica rapidissima. Questa via di somministrazione, rispetto a quella orale, presenta il principale vantaggio di evitare il metabolismo epatico, con un effetto simile a quello che si ottiene con i trattamenti farmacologici somministrati per via iniettiva, ma evitando i rischi correlati a quest'ultimo tipo di somministrazione.

Questo approccio permette un rapido controllo dell'agitazione psicomotoria da lieve a moderata in pazienti con schizofrenia o disturbo bipolare, che potrà (e dovrà) essere seguito da un regolare trattamento per la patologia di base. La terapia con loxapina inalatoria consente un massimo di due somministrazioni al giorno separate da almeno 2 ore l'una dall'altra. Questa terapia, inoltre, va effettuata in ambiente ospedaliero e richiede un monitoraggio da parte del personale sanitario nella prima ora successiva alla somministrazione.

Il dispositivo per la somministrazione della loxapina ina-

Figura 3. Staccato® - design e funzionamento



latoria (Staccato®) (Fig. 3) (Keating, 2013) ha circa le dimensioni del palmo di una mano con un corpo centrale in cui si colloca un sistema elettronico di riscaldamento rapido in acciaio inossidabile. Quest'ultimo è in grado di vaporizzare lo strato di farmaco che condensandosi produce l'aerosol per l'inalazione in appena 250 msec. Questo sistema, compatto e maneggevole, prevede anche una linguetta di attivazione del dispositivo, un bocaglio per l'inalazione e un sensore del flusso di aria innescato dall'inspirazione del paziente.

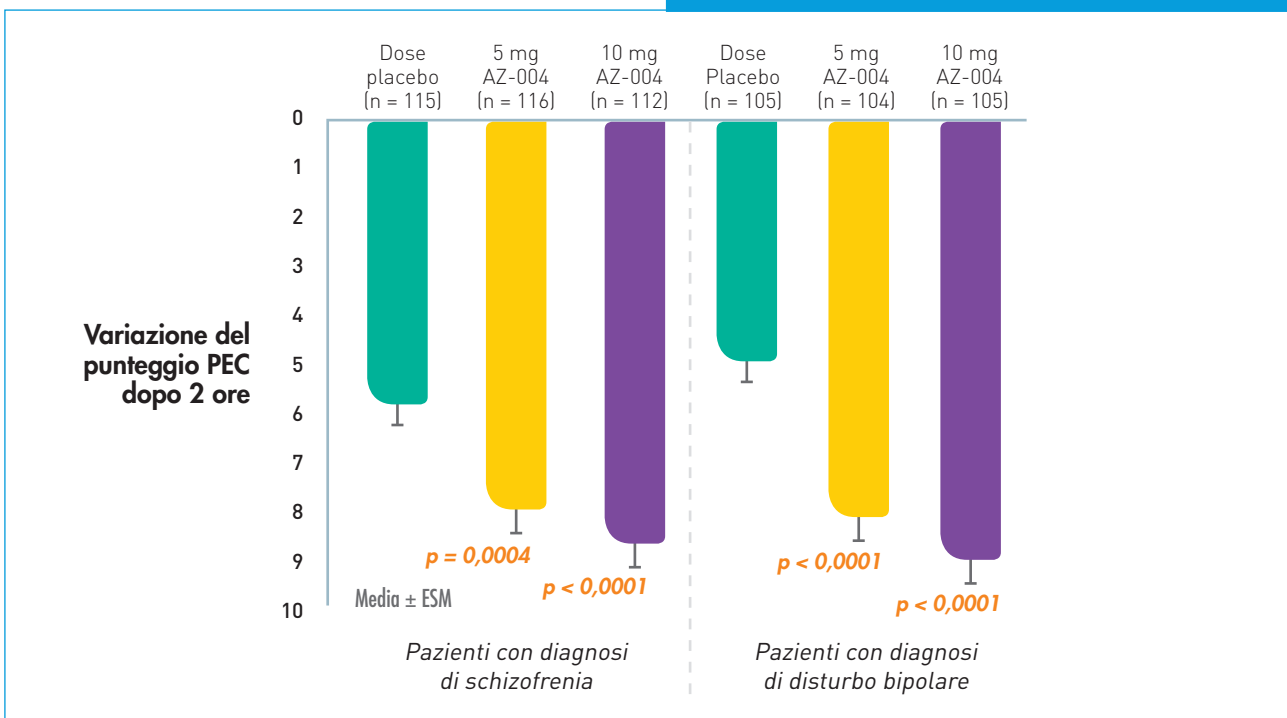
L'intero processo di attivazione, riscaldamento, vaporizzazione e somministrazione del farmaco effettuato dal dispositivo richiede tempi brevissimi, nell'ordine di 200 millisecondi. Ciò garantisce la sicura e completa somministrazione del farmaco nelle vie aeree del paziente, ben prima, ad esempio, del tempo che sarebbe necessario al paziente per scostarsi intenzionalmente dal dispositivo durante l'atto inalatorio (operazione che richiede come minimo un secondo).

Il principale vantaggio dell'utilizzo di questo dispositivo, pertanto, è quello di consentire al farmaco di raggiungere il microcircolo polmonare (e quindi il flusso sanguigno e il sistema nervoso centrale) in un ridottissimo spazio di tempo. Inoltre, questo tipo di somministrazione di loxapi-

na risulta ottimale in quanto l'aerosol da esso prodotto ha alti livelli di purezza chimica ($\geq 99,6\%$), i livelli di decomposizione termica del farmaco non sono significativi e le particelle di aerosol hanno le dimensioni ottimali per depositarsi in profondità nel polmone (Dinhr et al., 2011). La rapidità di azione della loxapina inalatoria si può apprezzare anche esaminandone il profilo farmacocinetico (Spyker et al., 2010). Il livello plasmatico di loxapina infatti cresce rapidamente nel flusso sanguigno e il tempo necessario al principio attivo per raggiungere la massima concentrazione plasmatica (ovvero il t_{max}) è di circa 2 minuti. Questo profilo farmacocinetico, come vedremo, si riflette anche sulla rapidità della risposta clinica: occorrono infatti pochi minuti per riscontrare una risposta al trattamento (già dieci minuti dopo la somministrazione, loxapina inalatoria si è dimostrata in grado di indurre una risposta farmacologica superiore al placebo in maniera statisticamente significativa).

Per quanto riguarda i dati sull'efficacia di loxapina inalatoria nel trattamento dell'agitazione psicomotoria sono stati condotti due studi di fase III, rispettivamente su pazienti af-

Figura 4. Efficacia: riduzione dell'agitazione (dopo 2 ore).



fetti da schizofrenia e pazienti affetti da disturbo bipolare. Nella Figura 4 si possono osservare i risultati di questi due studi: sia nello studio condotto su pazienti schizofrenici, che in quello condotto in pazienti con disturbo bipolare, la superiorità di loxapina rispetto al placebo in termini di riduzione del punteggio *PANSS Excited Component* (PEC) a due ore dal trattamento è altamente significativa per entrambi i dosaggi di 5 mg e 10 mg (EMA EPAR, 2012; Keating, 2013).

Osservando poi l'andamento nel tempo dell'efficacia clinica di loxapina inalatoria sull'agitazione (Fig. 5), si può notare come la differenza in termini di riduzione dei sintomi di agitazione rispetto al placebo sia già evidente e significativa dopo appena 10 minuti dalla somministrazione e si mantenga tale anche dopo 2, 4 e 24 ore (EMA EPAR, 2012; Keating, 2013).

È da sottolineare che, sebbene negli studi di efficacia appena descritti una parte dei pazienti abbia manifestato sonnolenza/sedazione, in nessun caso però tale effetto era di entità eccessiva: i pazienti avevano raggiunto uno stato di calma senza presentare eccessiva sonnolenza

(tranquillizzazione).

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, i più comuni effetti collaterali di loxapina inalatoria sono riportati nella Tabella II (EMA EPAR, 2012; Keating, 2013).

Il principale effetto collaterale della loxapina inalatoria è rappresentato dalla disgeusia, ovvero dalla percezione di cattivo sapore in bocca, che si verifica nell'11,3-14,3% dei casi e che, comprensibilmente, è un effetto correlato alla modalità di somministrazione del farmaco che prevede che esso, una volta vaporizzato entri in contatto con la cavità orale. Altri effetti collaterali comuni sono: sonnolenza/sedazione (circa 12%), spossatezza (circa 1,2-2,3%) e irritazione alla gola (0,8-2,7%).

In generale il trattamento con loxapina inalatoria è sicuro e ben tollerato. Ciò è confermato anche dai dati sull'incidenza di eventi avversi a livello del sistema nervoso: circa l'80% dei soggetti inclusi nello studio non ha manifestato alcun evento avverso a livello del sistema nervoso (EMA EPAR, 2012; Keating, 2013).

Un altro aspetto che richiede una valutazione specifica è quello che riguarda la sicurezza di impiego di loxapina inalatoria nei pazienti con storia clinica di asma o bronco-pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). L'incidenza di eventi avversi correlati alla somministrazione di loxapina in

Figura 5. Efficacia. Variazione temporale dei punteggi PEC.

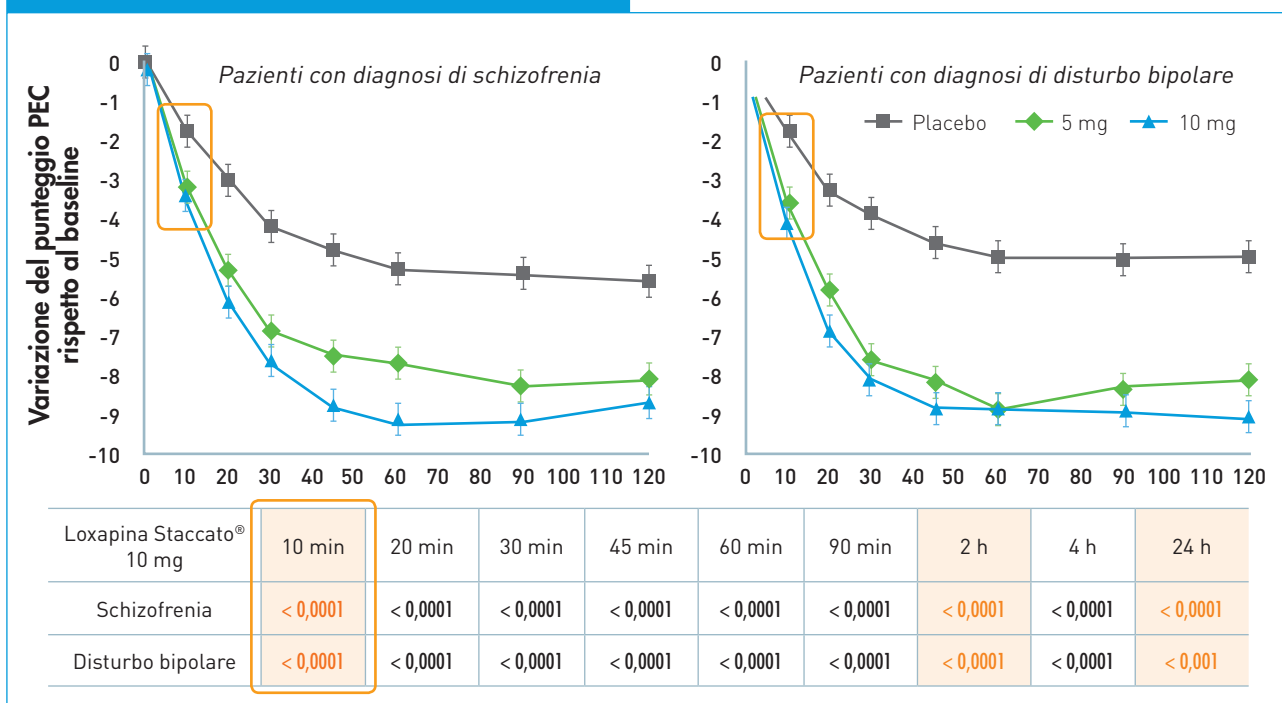


Tabella II. Sicurezza - Effetti Avversi.

Classificazione Sistemica Organica MedDRA Termine preferito, N (%)	Dose loxapina Staccato®		
	Palcebo (n = 263)	5 mg (n = 265)	10 mg (n = 259)
Disgeusia	13 (4,9%)	30 (11,3%)	37 (14,3%)
Sedazione/sonnolenza	25 (9,5%)	32 (12,1%)	31 (12%)
Spossatezza	5 (1,9%)	6 (2,3%)	3 (1,2%)
Irritazione gola	1 (0,4%)	2 (0,8%)	7 (2,7%)

pazienti con storia clinica di broncospasmo è molto bassa (EMAR EPAR, 2012; FDA NDA, 2012; Keating, 2013). Negli studi di sicurezza, infatti, su 524 pazienti trattati con 756 somministrazioni di loxapina inalatoria, si sono verificati solo 4 casi di fenomeni correlati a broncospasmo (0,8% del totale): 2 casi di insorgenza di respiro sibilante, 1 caso di broncospasmo e 1 caso di tosse. L'interpretazione di queste percentuali, di per sé molto basse, deve tenere di conto anche delle seguenti informazioni:

- l'87% dei soggetti con agitazione erano fumatori;
- il 7% dei soggetti con agitazione avevano una storia di asma o BPCO: nessuno di loro ha manifestato un evento avverso di tiro respiratorio;
- fra i soggetti trattati con loxapina inalatoria che non presentavano disturbi respiratori in atto solo 1 su 1095 (0,09%) ha richiesto il trattamento con un broncodilatatore.

Ciò nonostante, l'European Medicines Evaluation Agency (EMA) ha previsto che l'utilizzo del dispositivo a base di loxapina inalatoria avvenga solamente all'interno di un ambiente di tipo ospedaliero (o a esso assimilabile) all'interno del quale sia possibile fare ricorso all'uso di un broncodilatatore in caso di necessità.

ISTRUZIONI PER L'UTILIZZO DI LOXAPINA INALATORIA

La loxapina inalatoria è attualmente considerata un'importante opzione terapeutica nel trattamento dell'agitazione psicomotoria del paziente affetto da schizofrenia o disturbo bipolare, grazie all'innovativa modalità di som-

ministrazione oggi disponibile.

Il dispositivo di somministrazione della loxapina inalatoria (Staccato®) permette l'immediata vaporizzazione del farmaco e la sua rapida somministrazione, garantendo l'insorgenza dell'azione terapeutica in pochi minuti. Questa via di somministrazione è risultata rapida e sicura: consente, infatti, di evitare il metabolismo epatico e garantisce un più rapido assorbimento. L'intero processo di somministrazione del farmaco si svolge in tempi brevissimi e permette al principio attivo di raggiungere in maniera efficace e completa il microcircolo polmonare e quindi il circolo sanguigno.

Il dispositivo di somministrazione di loxapina inalatoria si presenta all'interno di un involucro sigillato. È importante leggere il foglio illustrativo prima di aprire il contenitore. In particolare, l'involucro sigillato non va aperto fino a quando non si sia pronti alla somministrazione.

Prima della somministrazione è necessario seguire 5 semplici passaggi:

1. aprire l'involucro sigillato. Non aprire l'involucro sigillato finché non si è pronti all'uso. Aprire l'involucro di alluminio ed estrarre il dispositivo;
2. tirare la linguetta. Tirare con decisione la linguetta di plastica collocata nella parte posteriore del dispositivo. Si accenderà una luce verde a indicare che il dispositivo è pronto per l'utilizzo. Utilizzare entro 15 minuti dalla rimozione della linguetta di attivazione (o prima che la luce verde si spenga) per evitare la disattivazione automatica dell'inalatore;
3. espirazione. Tenere il dispositivo lontano dalla bocca e espirare a fondo per svuotare i polmoni;
4. inspirazione. Inspirare attraverso il boccaglio del di-

spolitivo con una inalazione stabile e profonda. **IMPORTANTE:** Controllare che la luce verde si spenga dopo che il paziente ha effettuato l'inalazione;

5. trattenere il respiro. Estrarre il boccaglio dalle labbra e trattenere brevemente il respiro. Nota: se la luce verde rimane accesa dopo che il paziente ha effettuato l'inalazione, istruire il paziente affinché ripeta i passaggi da 3 a 5.

VALUTAZIONE CLINICA DEL PAZIENTE AGITATO E UTILIZZO DI LOXAPINA NEL TRATTAMENTO DELL'AGITAZIONE LIEVE-MODERATA

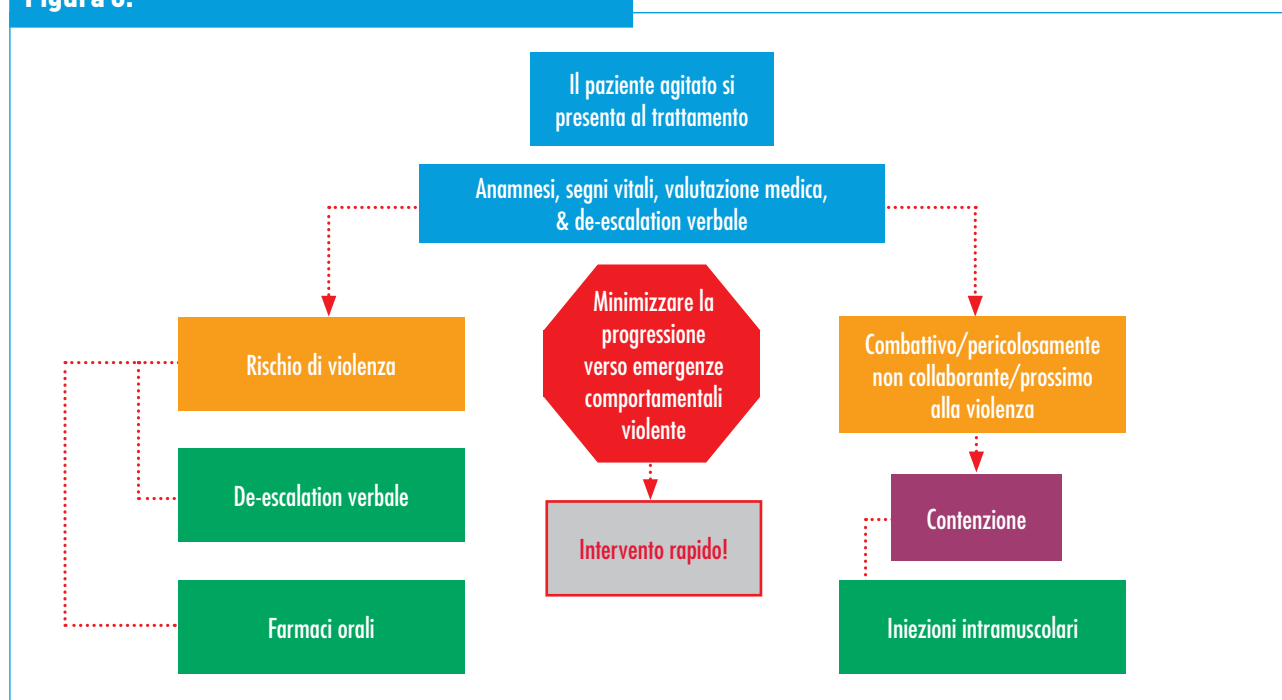
Come visto in precedenza, la valutazione e la gestione dell'agitazione psicomotoria rappresenta un problema complesso. In effetti, il quadro stesso dell'agitazione psicomotoria racchiude in sé una grande varietà di aspetti clinici. Lo schema che segue fornisce un algoritmo operativo-decisionale che include in maniera sintetica le raccoman-

dazioni fornite dal consiglio di esperti selezionato dalla World Federation of Societies of Biological Psychiatry (Fig. 6) (Bruch & Zeller, 2008; Citrome, 2008).

Quando ci troviamo di fronte a un paziente con agitazione psicomotoria che richiede un trattamento, due sono gli interventi d'importanza fondamentale: il primo è rappresentato da una valutazione clinica globale del paziente che preveda la raccolta di dati anamnestici, la rilevazione dei parametri vitali e lo svolgimento degli esami strumentali necessari a una identificazione delle sue condizioni delle possibili ipotesi eziologiche. Il secondo è rappresentato dall'attuazione di tecniche di de-escalation verbale volte a rassicurare il paziente, a calmarlo, a ridurre gli stimoli che causano distress, a raggiungere un livello di comunicazione con il paziente, etc.

Sempre secondo l'algoritmo, si deve provvedere a una valutazione dell'intensità dell'agitazione. Come discusso in precedenza, l'intensità dell'agitazione psicomotoria si distribuisce lungo un continuum che va da intensità lievi a intensità gravi e che, a sua volta, si riflette in diversi livelli di collaboratività del paziente. Se il soggetto con agitazione presenta una potenziale aggressività ma è ancora sufficientemente collaborativo, si possono attuare sia strategie di de-escalation verbale che un approccio

Figura 6.



farmacologico con farmaci per via orale. Se, al contrario, il soggetto con agitazione è già aggressivo, oppositivo, violento, si rendono spesso necessarie procedure di natura più invasiva, fra le quali la contenzione e l'utilizzo di farmaci per via intramuscolare.

Ciò che però, in questa visione dimensionale dell'agitazione psicomotoria, risulta fondamentale per una gestione efficace di questa condizione è il suo andamento nel tempo. In genere, l'agitazione insorge con quadri lievi che possono andare incontro a una rapida esacerbazione (Allen et al., 2001). Questo tipo di decorso rende cruciale la disponibilità di interventi precoci, utilizzabili quando è ancora presente un certo grado di collaborazione da parte del paziente e che limitino la naturale tendenza dell'agitazione psicomotoria a precipitare in quadri sempre più gravi.

Interventi precoci di questo tipo dovrebbero garantire una rapida insorgenza di azione (per impedire l'evoluzione verso quadri più gravi) e una bassa invasività (per evitare l'impatto negativo delle procedure invasive sul vissuto del paziente). Le terapie orali, pur efficaci, presentano bassa invasività ma una lenta insorgenza di azione, mentre i trattamenti somministrabili per via intramuscolare sono certamente efficaci, ma troppo invasivi e, come tali, scarsamente accettati dai pazienti.

In conclusione, l'agitazione psicomotoria rappresenta una sindrome che può manifestarsi nel contesto di diverse condizioni cliniche psichiatriche e non. Essa può rapidamente aumentare di intensità, rendendo l'intervento precoce un elemento cruciale nel suo trattamento. Quando possibile, l'uso dei mezzi di contenzione del paziente dovrebbe essere evitato.

La gestione del paziente con agitazione psicomotoria richiede un approccio verbale (con tecniche di de-escalation) e, quando necessario, un approccio farmacologico con benzodiazepine o antipsicotici (nella maggior parte dei casi). In quest'ultimo caso, la somministrazione può avvenire:

- per os (lenta, ma non invasiva);
- per via intramuscolare (rapida, ma invasiva);
- per via inalatoria (rapida e non invasiva).

Proprio quest'ultimo approccio, reso possibile dalla disponibilità di loxapina in formulazione inalatoria, è stato impiegato negli ultimi due anni in molti paesi (fra cui la Spagna) con risultati positivi e pienamente soddisfacenti. L'efficacia della loxapina inalatoria (Staccato®) è dimostrata nell'agitazione psicomotoria da lieve a moderata nel disturbo bipolare e nella schizofrenia. La loxapina inalatoria rappresenta un trattamento non invasivo a rapida insorgenza di azione che deve essere somministrato in ambito ospedaliero o a esso assimilabile. Il suo utilizzo, inoltre, non comporta un impatto farmaco-economico eccessivo, considerato che la sua posologia prevede un massimo di due somministrazioni giornaliere per paziente e che non si tratta di un trattamento a lungo termine o di mantenimento. Naturalmente, il suo impiego è controindicato nei pazienti con attuale quadro clinico di asma e/o BPCO scompensate e, ovviamente, nei pazienti con allergia documentata a loxapina e/o amoxapina.

Per le sue caratteristiche di rapida efficacia, maneggevolezza, non invasività, sicurezza e tollerabilità, la loxapina inalatoria si pone oggi come un'opzione terapeutica valida e innovativa per il trattamento dell'agitazione psicomotoria lieve-moderata nella schizofrenia e nel disturbo bipolare.

Bibliografia

- Allen MH, Currier GW, Hughes DH, et al. *The Expert Consensus Guideline Series. Treatment of behavioral emergencies*. Postgrad Med 2001;(Spec No):1-88.
- Battaglia J. *Pharmacological management of acute agitation*. Drugs 2005;65:1207-22.
- Bruch S, Zeller S. Agitation I. *Overview of agitation and violence*. In: Glick RL, Berlin JS, Fishkind AB, et al., editors. *Emergency psychiatry: principles and practice*. Lippincott Williams & Wilkins 2008.
- Citrome L. *Agitation III: Pharmacologic treatment of agitation*. In: Glick RL, Berlin JS, Fishkind A, et al., eds. *Emergency psychiatry: principles and practice*. Lippincott Williams & Wilkins 2008.
- Dinh K, Myers DJ, Glazer M, et al. *In vitro aerosol characterization of Staccato® Loxapine*. Int J Pharm 2011;403:101-8.
- EMA EPAR. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002400/WC500139407.pdf. European Medicines Agency, European Public Assessment Reports. 2012.
- FDA NDA. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/apple/2012/022549Orig1s000ltr.pdf. Food and Drug Administration, New Drug Application - 2012.
- Fernandez Gallego V, Murcia Perez E, Sinisterra Aquilino J, et al. *Management of agitated patients in the emergency department*. Emergencias 2009;21:121-32.
- Garriga M, Pacchiarotti I, Kasper S, et al. *Assessment and management of agitation in psychiatry: Expert consensus*. World J Biol Psychiatry 2016;17:86-28.
- Glatt SJ, Faraone SV, Tsuang MT. *Association between a functional catechol O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: meta-analysis of case-control and family-based studies*. Am J Psychiatry 2003;160:469-76.
- Hoptman MJ, Volavka J, Johnson G, et al. *Frontal white matter microstructure, aggression, and impulsivity in men with schizophrenia: a preliminary study*. Biol Psychiatry 2002;52:9-14.
- Horacek J, Bubenikova-Valesova V, Kopecek M, et al. *Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia*. CNS Drugs 2006;20:389-409.
- Keating GM. *Loxapine inhalation powder: a review of its use in the acute treatment of agitation in patients with bipolar disorder or schizophrenia*. CNS Drugs. 2013;27:479-89.
- Lindenmayer JP. *The pathophysiology of agitation*. J Clin Psychiatry 2000;61(Suppl 14):5-10.
- Natesan S, Vanderspek S, Nobrega JN, et al. *Contrasting loxapine to its isomer isloxapine—the critical role of in vivo D2 blockade in determining atypicality*. Schizophr Res 2005;77:189-99.
- Popovic D, Nuss P, Vieta E. *Revisiting loxapine: a systematic review*. Ann Gen Psychiatry 2015;14:15.
- Richelson E. *Neuroleptic affinities for human brain receptors and their use in predicting adverse effects*. J Clin Psychiatry 1984;45:331-6.
- Spyker DA, Munzar P, Cassella JV. *Pharmacokinetics of loxapine following inhalation of a thermally generated aerosol in healthy volunteers*. J Clin Pharmacol 2010;50:169-79.
- Thomas CS, Lewis S. *Which atypical antipsychotic*. Br J Psychiatry 1998;172:106-9.
- Vanelle JM, Olié JP, Lévy-Soussan P. *New antipsychotics in schizophrenia: the French experience*. Acta Psychiatr Scand Suppl 1994;380:59-63.
- Wilson MP, Pepper D, Currier GW, et al. *The psychopharmacology of agitation: consensus statement of the American Association for Emergency Psychiatry Project Beta psychopharmacology workgroup*. West J Emerg Med 2012;13:26-34.

