

Bologna, 28 febbraio 2017

Seminario

Verso contenzione zero

Giovanni Piraccini

U.O. Servizio psichiatrico di diagnosi e cura di Cesena

Un trattamento farmacologico per essere appropriato deve tenere conto di:

- Indicazioni (patologia)/controindicazioni (condizioni patologiche, parafisiologiche etc.)
- Posologia (gravità)/parametri soggettivi (antropometrici, anagrafici, di genere)
- Modalità (posologia e via)/tempo di somministrazione

Il buon uso del farmaco e le competenze

Richiedono:

formazione (continua)

aggiornamento (continuo)

uso di strumenti * e siti dedicati (costante)

* Sistemi di supporto alle decisioni

- up to date
- Micromedex
- Cochrane library
- Trip Database
- Letteratura (on line)



Il trazodone prescritto nelle agitazioni dell'anziano demente (senza EBM) non è privo di effetti collaterali

- Abnormal gait
- Amnesia
- Aphasia
- Confusion
- Coordination problem
- Disorientated
- Dizziness
- Dystonia
- Excitement
- Headache
- Hypesthesia
- Insomnia
- Memory impairment
- Migraine
- Motor speech disorder
- Myoclonus
- Neuroleptic malignant syndrome
- Paresthesia
- Parkinsonism
- Reduced concentration
- Seizure
- Serotonin syndrome
- Somnolence
- Tremor

• Psychiatric Effects

- Agitation
- Delirium
- Dream disorder
- Feeling angry
- Feeling nervous
- Mania
- Panic attack
- Suicidal thoughts
- Suicide

micromedex

the cochrane library

Trazodone for agitation in dementia

Georgina Martín-Torres², Mario Fioravanti³, John Grimley Evans^{1,*}

19 JUL 2004

- All unconfounded, double-blind, randomised controlled trials, comparing trazodone with placebo in managing behavioural and psychiatric symptoms (except depression) in any type of dementia...
- **Compared with placebo, the use of trazodone was not associated with statistically significant benefits for behavioural manifestations as measured by various rating scales...**
- **There is insufficient evidence to recommend the use of trazodone as a treatment for behavioural and psychological manifestations of dementia...**

Indicazioni: disturbi depressivi con o senza componente ansiosa

Trazodone

Cardiovascular Effects
Dermatologic Effects
Endocrine/Metabolic Effects
Gastrointestinal Effects
Hematologic Effects
Hepatic Effects
Immunologic Effects
Musculoskeletal Effects
Neurologic Effects
Ophthalmic Effects
Otic Effects
Psychiatric Effects
Renal Effects
Reproductive Effects
Respiratory Effects
Other

- **Cardiovascular Effects**

Bradyarrhythmia
Cardiac dysrhythmia
Edema
Heart block
Hypertension
Hypotension
Orthostatic hypotension
Prolonged QT interval
Syncope
Tachycardia
Torsades de pointes

La **sertralina** da molti è considerata una sostanza con poche/nulle interazioni (ma non è così) e prescritta nell'anziano di default

- **Da up to date**
- [C] Agents with Antiplatelet Properties
- [D] Alcohol (Ethyl)
- [X] Amodiaquine
- [C] Amphetamines
- [C] Analgesics (Opioid)
- [C] Anticoagulants
- [D] Antidepressants (Serotonin Reuptake Inhibitor/Antagonist)
- [C] Antiemetics (5HT3 Antagonists)
- [C] Antipsychotic Agents
- [C] Apixaban
- [D] ARIPiprazole
- [C] Aspirin
- [C] Beta-Blockers
- [C] Blood Glucose Lowering Agents
- [B] BuPROPion
- [D] BusPIRone
- [D] CarBAMazepine
- [C] Cephalothin
- [D] Cilostazol
- [D] Cimetidine
- [D] Citalopram
- [D] Clopidogrel
- [C] CloZAPine
- [C] CNS Depressants
- [C] Collagenase (Systemic)
- [C] CYP2C19 Substrates
- [C] Cyproheptadine
- [C] Dabigatran Etxilate
- [X] Dapoxetine
- [C] Darunavir
- [C] Dasatinib
- [C] Deoxycholic Acid
- [C] Desmopressin
- [D] Dextromethorphan
- [X] Disulfiram
- [A] Donepezil
- [X] Dosulepin
- [C] Edoxaban
- [C] Efavirenz
- [C] Erythromycin (Systemic)
- [C] Fosphenytoin
- [C] Galantamine
- [C] Glucosamine
- [C] Grapefruit Juice
- [D] Herbs (Anticoagulant/Antiplatelet Properties)
- [D] Highest Risk QTc-Prolonging Agents
- [C] Ibritumomab
- [C] Ibrutinib
- [X] Iobenguane I 123
- [C] Ioflupane I 123
- [C] Limaprost
- [X] Linezolid
- [D] Lithium
- [X] MAO Inhibitors
- [C] Metaxalone
- [X] Methylene Blue
- [X] Methylene Blue
- [D] Metoclopramide
- [C] MetyroSINE
- [D] MIFEPRIStone
- [C] Moderate Risk QTc-Prolonging Agents
- [C] Multivitamins/Fluoride (with ADE)
- [C] Multivitamins/Minerals (with ADEK, Folate, Iron)
- [C] Multivitamins/Minerals (with AE, No Iron)
- [C] NSAID (COX-2 Inhibitor)
- [D] NSAID (Nonselective)
- [C] Obinutuzumab
- [C] Omega-3 Fatty Acids
- [C] Pentosan Polysulfate Sodium
- [C] Pentoxifylline
- [C] Perhexiline
- [C] Phenytoin
- [X] Pimozide
- [B] Pirfenidone
- [C] Propafenone
- [C] Prostacyclin Analogues
- [B] QTc-Prolonging Agents (Indeterminate Risk and Risk Modifying)
- [C] RisperIDONE
- [C] Rivaroxaban
- [C] Salicylates
- [C] Serotonin Modulators
- [C] Tedizolid
- [C] Thiazide and Thiazide-Like Diuretics
- [C] Thrombolytic Agents
- [C] Thyroid Products
- [C] Tipranavir
- [D] TiZANidine
- [C] Tositumomab and Iodine I 131 Tositumomab
- [C] TraMADol
- [D] Tricyclic Antidepressants
- [X] Tryptophan
- [X] Urokinase
- [C] Vitamin E (Systemic)
- [C] Vitamin K Antagonists

Antipsicotici FGA & SGA

Si basano sul paradigma (improbabile) delle stereotipie apomorfinico - indotte nel ratto e dei suoi successivi aggiustamenti

Effetti collaterali

- Extrapiramidali (parkinsonismo – akatisia)
- Alfa litici (ipotensione ortostatica)
- Endocrini (azione ADH simile, azione sulla PRL)
- Pro aritmici
- Anti colinergici
- Dismetabolici
- Sulla crasi ematica
- SNV (es. scialorrea)
- Distrofiche su SNC (diminuzione di BDNF?)

In acuto: “effetto coperchio”

Spesso devastanti per la qualità di vita (frequentemente) in acuto e (quasi sempre) in cronico



Rischi in acuto



- Torsioni di punta (in gran parte dose dipendenti) FA potenzialmente fatali
- SNM (in gran parte dose dipendente) potenzialmente fatale.
- Accidenti cardio e cerebrovascolari acuti (potenzialmente fatali)
- Cadute (potenzialmente fatali)
- Abbassamento della soglia di convulsività (cadute)
- Sindrome anticolinergica (più frequente con i c.d. a bassa potenza)
- Akatisia / Akatisia psichica → rischi di condotte (anche estreme) auto ed etero dirette

Il QT è influenzato da (alcuni) canali del K, ma anche da quelli (alcuni) del Na e del Ca: associare sostanze psicotrope può risultare pericoloso (possibile rischio di amplificazione dell'effetto oltre che di somma algebrica)

- Somma algebrica (FD)
 - **Effetto additivo** (stesso meccanismo d'azione)
 - **Sommazione** (meccanismo d'azione diverso)
- L'effetto è amplificato rispetto alla somma algebrica (FD e FC)
 - **Sinergismo** (effetto farmacologico qualitativamente simile; ognuno amplifica l'azione dell'altro)
 - **Potenziamento** (effetto farmacologico qualitativamente differente, solo uno esplica l'azione farmacologica; il secondo potenzia l'azione del primo)



Attenzione alle “doppiette-triplette-multiplete”

Table 3. Pharmacological binding profile of the antipsychotics included in this study.

Compound	5-HT _{1A}	5-HT _{2A}	5-HT _{2C}	5-HT ₃	5-HT ₆	5-HT ₇	α ₁	α ₂	β	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	H ₁	M ₁	M ₂	M ₃	σ ₁	DAT	NET	SERT	Ca ²⁺	hNav1.5 ^(*)	hERG ^(**)	
Amisulpride	<5	6.36	5.90	<5	5.34 [†]	7.24 [†]	<5	6.90	<5	<5	8.25	8.52	6.00	<5	<5 [†]	<5 [†]	<5 [†]	<5	<5	<5	<5 [†]	<5	<5 [†]	<5	<5
Amisulpride	5.03	9.12	8.70	6.52	7.31	6.35	7.30	5.99	5.02 [†]	6.19	7.31	7.95	7.88	7.60	6.32	5.60 [†]	5.63 [†]	5.27 [†]	5.41	8.35	6.54	<5 [†]	5.24	5.77	
Aripiprazole	8.06	7.91	7.21	6.30	6.35	7.59	7.05	7.11	6.82	5.85	8.63	8.41	6.39	7.36	5.17	5.11	5.24	7.19 [†]	5.49	5.68	6.26	<5	6.27 [†]	5.95	
Azenapine	8.15	9.65	9.85	5.72	9.60	9.93	9.00	8.20	5.30	8.82	8.79	8.94	8.82	8.51	5.19	<5	<5	5.71	6.00	6.00	6.00	<5	6.20 [†]	6.52	
Bromperidol	5.60	7.39	5.30	5.43	<5 [†]	6.64 [†]	7.35	5.57	5.30	6.55	8.95	8.22	7.65	6.01	5.12	5.74	5.15	7.24	5.78	5.07	<5	5.98	6.65 [†]	7.98	
Chlorpromazine	5.82	8.36	7.63	6.00	7.53	7.47	8.54	6.44	<5	6.94	8.10	8.46	7.51	7.78	7.13	6.56	7.22	6.51	5.76	7.72	7.33	<5	5.55	5.82	
Clozapine	6.66	8.21	7.75	6.40	8.02	7.18	7.99	7.20	<5	6.88	6.83	6.49	7.49	8.39	8.23	7.09	7.59	5.06	<5	5.57	5.61	<5	<5	5.85	
Droperidol	7.13 [†]	8.94	6.96	5.38	5.44 [†]	8.35 [†]	8.98	6.01	5.36 [†]	6.19	9.60	9.25 [†]	9.08	5.60	<5 [†]	<5 [†]	<5 [†]	5.65	<5 [†]	5.04 [†]	<5 [†]	5.29 [†]	<5	7.49	
Haloperidol	5.77	6.94	5.20	5.07	5.25	6.64	7.85	5.74	<5	7.39	8.68	8.23	7.92	5.98	5.44	5.23	5.06	8.60	5.62	5.19	5.52	6.00	5.64	7.03	
Levomopromazine	6.04	8.85	7.67	6.06	7.02 [†]	7.52 [†]	9.24	6.23	<5 [†]	6.59	7.68	7.80	7.19	6.70	6.90	6.55	6.60 [†]	6.43	5.39	<5	5.55	<5 [†]	5.82 [†]	5.82	
Mesoridazine	6.30	8.20	6.80	<5 [†]	6.42	7.14	8.70	5.79	<5 [†]	7.34	7.85	8.59	8.04	8.74	7.80	7.17	7.05	6.12 [†]	<5	<5	<5	<5 [†]	5.14	6.31	
Olanzapine	5.77	8.44	7.90	6.70	8.18	6.84	6.39	6.47	<5	7.28	7.69	7.40	7.50	8.63	7.67	7.12	7.19	5.30	<5	5.35	5.94	<5	<5	6.64	
Paliperidone	6.24	9.07	7.32	5.12	5.68	8.00	8.00	7.49	5.30	6.20	8.45	8.28	7.53	7.64	5.06 [†]	5.06 [†]	5.06 [†]	5.84	5.52	5.52	5.52	5.36	5.10 [†]	5.89	
Pantofuridol	6.89 [†]	7.25	5.68	<5 [†]	5.30	5.30	6.55	5.83 [†]	<5 [†]	6.09	8.10	8.64 [†]	7.51	5.47	5.70 [†]	5.18 [†]	5.95 [†]	7.37	6.41 [†]	6.02 [†]	6.39 [†]	7.40	6.30 [†]	6.95	
Periclitazhe	6.30	9.30	7.76 [†]	5.39	7.01 [†]	6.94 [†]	8.18	6.46	<5 [†]	8.00	7.88	7.72	7.17	7.16	<5 [†]	<5 [†]	<5 [†]	6.52	5.76 [†]	5.70 [†]	<5 [†]	<5 [†]	<5 [†]	6.14	
Perphenazine	5.77	8.48	6.88	5.90	7.04	7.38	8.00	6.42	<5 [†]	7.58	9.11	8.74	6.57	8.21	5.23	5.19	5.23	7.98	5.89	6.13	6.21	<5 [†]	5.61 [†]	6.00	
Pimozide	6.46	7.43	5.80	5.53	7.15	9.30	7.02	6.07	5.71 [†]	5.35	8.19	8.32	7.65	6.45	5.91 [†]	5.64 [†]	5.71	5.67	7.16	6.43	7.13	7.22	5.77	8.19	
Pipamperone	5.95	8.20	6.64	5.06	6.22	6.46	7.17	6.33	5.08	5.98	6.85	6.25	8.09	5.68	<5 [†]	<5 [†]	<5 [†]	7.16	5.15	5.15	6.00	5.12	5.65 [†]	6.31	
Prochlorperazine	5.23	8.14	6.91	5.82	6.82	5.17	8.09	5.77	<5 [†]	6.60	8.54	8.63	6.38	7.72	6.11	5.85	5.53 [†]	7.00	6.23	6.29	6.03	<5 [†]	6.13 [†]	6.11	
Quetiapine	6.57	6.70	5.82	5.64	5.88	6.92	7.74	6.05	5.30	6.25	6.32	6.40	5.60	7.80	6.68	6.21	5.50	6.66	<5	<5	5.26	<5	5.30 [†]	5.24	
Risperidone	6.50	9.39	7.68	5.06	5.71	8.37	7.85	7.67	<5	6.84	8.36	8.01	7.91	7.51	<5	<5	<5	5.49	<5	<5	5.27	<5	<5	6.69	
Sertindole	6.45	9.53	8.62	5.50	8.51	7.55	7.68	6.43	5.30	7.70	8.27	8.18	7.76	6.50	6.20	5.53	5.57	7.02	6.70	6.17	5.96	5.43	5.28	7.22	
Sulpiride	<5	5.32	<5	<5	5.30	5.30	<5	<5	<5	<5	7.14	7.51	5.78	<5	<5 [†]	<5 [†]	<5 [†]	<5	<5	<5	<5	<5 [†]	<5 [†]	<5	
Thioridazine	6.79	7.72	7.28	5.89	7.24	7.00	8.22	6.42	<5	7.25	7.88	8.02	5.70	7.77	8.19	7.58	7.61	6.28	5.85	5.84	6.13	<5	5.46	6.70	
Trifluoperazine	<5	7.99	6.42	5.92	6.84	6.54	7.65	6.02	<5 [†]	7.16	8.73	9.35	6.88	7.20	5.89	5.66	6.00	6.99	6.24	5.52	6.09	<5 [†]	5.13	5.85	
Ziprasidone	7.95	9.04	8.43	6.40	7.09	8.33	8.08	6.77	5.59	8.47	8.09	8.01	7.00	7.39	5.59	5.29	5.14	6.96	7.12	7.23	6.43	<5	<5	6.79	
Zotepine	6.50	8.58	8.54	6.41	8.09	8.07	8.19	6.91	5.15	7.56	8.05	8.01	7.64	8.83	7.74	6.85	7.14	6.32	5.63	7.70	6.28	<5	5.89 [†]	6.68	
Zuclopenthixol	5.95 [†]	8.68	7.90 [†]	<5 [†]	7.08 [†]	6.82 [†]	8.62 [†]	6.39	<5 [†]	7.85	8.40	8.61 [†]	7.24 [†]	7.40	<5 [†]	<5 [†]	<5 [†]	6.82	6.51 [†]	5.86 [†]	<5 [†]	<5 [†]	<5 [†]	5.38 [†]	6.12

All data refer to affinities (pK_i) obtained in competitive binding assays except that for functional current blockade of hNav1.5 and hERG channels (pIC₅₀). † Affinity values expressly determined in the present study according methods detailed in Supplementary information (Table S3); † Affinity for non-selective muscarinic receptors; † Data hNav1.5 channel current blockade (pIC₅₀) obtained from patch-clamp studies in CHO cells stably transfected with recombinant human channel (Harmer et al., 2011) except otherwise pointed out; † Affinity (pK_i) to tetrodotoxin-sensitive voltage-gated Na⁺ channels; † Data for hERG referred to as hERG potassium channel current blockade (pIC₅₀) obtained from patch-clamp studies in HEK293 cells stably transfected with recombinant channel; All data available in NCBI PubChem Compound (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound/>), IUPHAR-DB (<http://www.iuphar-db.org/>), BindingDB (<http://www.bindingdb.org/>), Psychoactive Drug Screening Program (<http://pds.purdue.edu/pds.php>) or Thomson Reuters IntegritySM ([http://integrity/xs/xd/](http://integrity.thomson-pharma.com/integrity/xs/xd/)).

Stress, agitazione à Adrenalina

- QT/QTc
- HRV



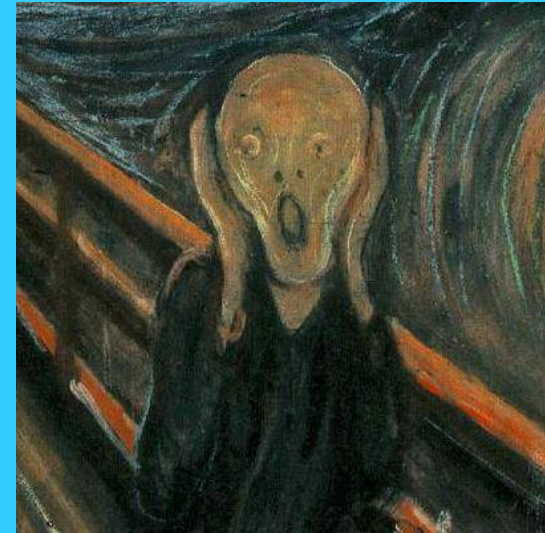
High risk

Defibrillazione precoce

- La rianimazione cardiorespiratoria e la defibrillazione effettuate nei primi cinque minuti dopo la perdita di coscienza consente percentuali di sopravvivenza comprese tra il 49 e il 75%. Per ciascun minuto di ritardo prima della defibrillazione le possibilità di sopravvivenza alla dimissione si riducono del 10-12%
- Italian Resuscitation Council e European Resuscitation Council 2010

Akatisia

Estrema sofferenza, sensazione di tormento



Ma anche estrema rabbia ed aggressività



La sindrome neurolettica maligna

- Incidenza
- 0,2% ed il 3,23% dei soggetti in trattamento
- **...il trattamento con antipsicotici ad alta potenza o ad alte dosi e una neurolettizzazione rapida, sono fattori comunemente ritrovati nelle anamnesi di pazienti che sviluppano SNM...**
- Mortalità 10-20 %
- su 1000 ricoveri, ipotizzandone il 50% costituito da stati di agitazione (riacutizzazioni psicotiche, eccitamenti maniacali, intossicazioni da psicostimolanti etc.), si stima quindi che, con un'incidenza di circa il 2% (0,2-3,23%), si dovrebbero attendere 10 SNM con 1,5 (circa il 15% di mortalità) decessi (tre ogni due anni), su 500 ricoveri si potrebbe stimare un rischio di 0,75 decessi/anno (tre ogni quattro anni) solo per SNM;
- a questi vanno aggiunte le altre possibili complicanze (torsioni di punta, cadute, accessi ischemici, stati di male, embolie polmonari etc.) con potenziali complicanze letali con un rischio stimabile di, approssimativamente, il 5/6 decessi per mille ricoveri.



benzodiazepine

- Depressione respiratoria
- Cadute
- Accessi ischemici (azione deprimente la PA)

Stati confusionali
Agitazione paradossa
Aggressività



IPR - Indice di Priorità di Rischio

- Permette di “pesare” gli errori classificandoli per priorità
- Risultato del prodotto di
 - Gravità (G) scala 1 - 10
 - Probabilità (P) scala 1 - 10
 - Rilevabilità (R) scala **10 - 1**
- Range 1-1000
- **Indice di priorità di rischio (RPN) = $P \times G \times R$**

Probabilità che si verifichi un evento avverso

Generica

(per un determinato farmaco)

- $P(\text{generica}) = D \times V$
(Probabilità = Dose x Velocità di titolazione).

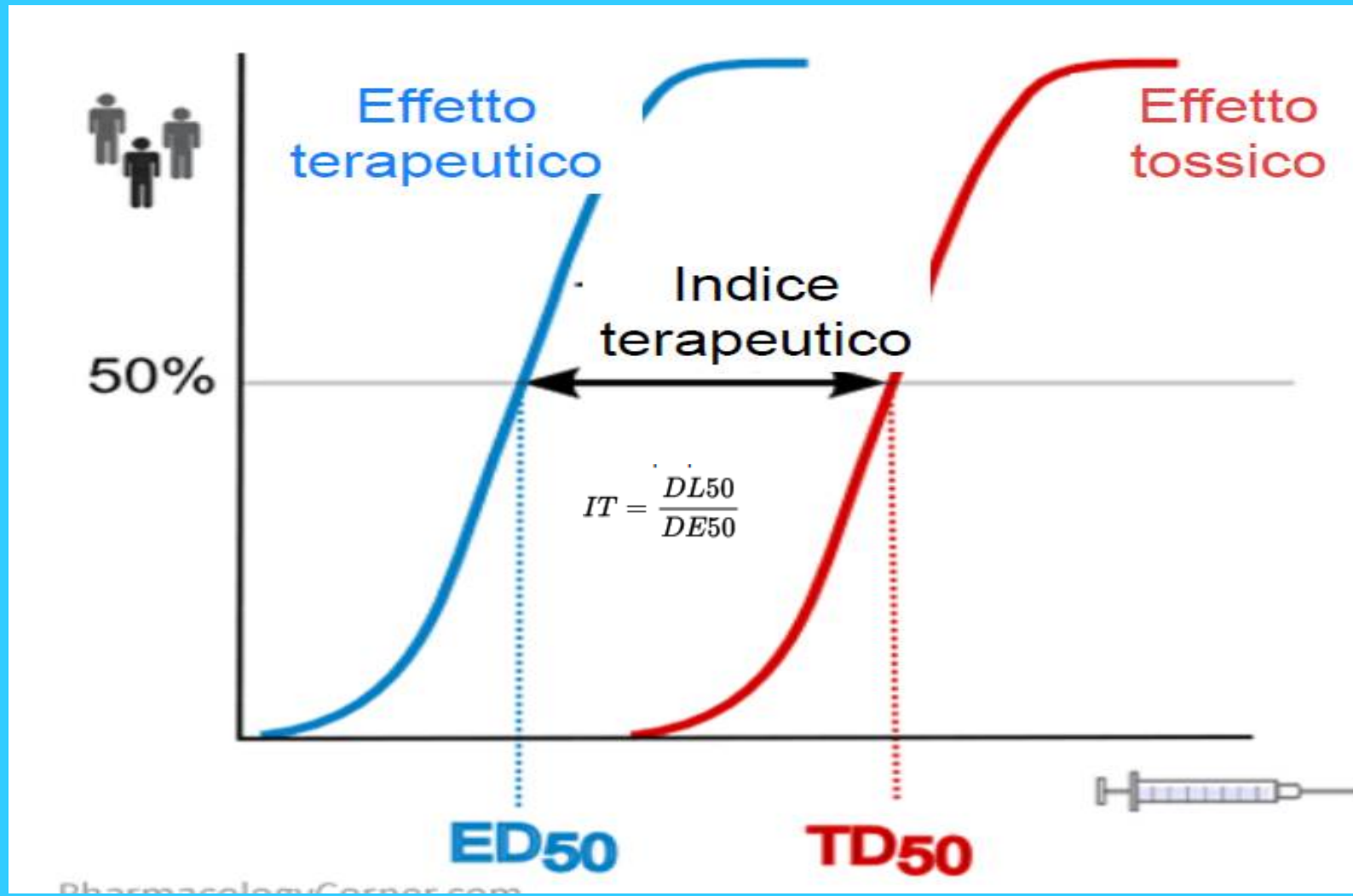
Specifica

(per un determinato farmaco in un determinato soggetto)

- $P(\text{Specifica}) = (D \times V) \times K^{-1}$
- **NB: non applicabile se controindicazioni farmaco/soggetto: $K \geq 0$**

- $K = \prod_{i=1}^n t_i = (t_1 + t_2 + t_3 \dots t_n)$

sommatoria dei fattori (t) di tolleranza individuale; es: comorbidità, interazioni, età, peso, sesso, funzionalità d'organo, diatesi allergiche, via di somministrazione...



ED₅₀ The "median effective dose" is the dose that produces a quantal effect (all or nothing) in 50% of the population that takes it (median referring to the 50% population base)

TD₅₀ the **median toxic dose** of a drug or toxin is the dose at which toxicity occurs in 50% of cases.

Indice terapeutico

$$IT = \frac{TD_{50} \text{ effetto tossico}}{ED_{50} \text{ effetto desiderato}}$$

TD_{50} : dose tossica

LD_{50} : dose letale

$$\text{Certain safety factor} = \frac{LD_1}{ED_{99}}$$

- the *effective* dose is the amount and frequency that produces the *desired* effect, which can vary, and can be greater or less than the therapeutically effective dose. The *Certain Safety Factor* is the ratio of the lethal dose to 1% of population to the effective dose to 99% of the population (LD1/ED99). This is a better safety index than the LD50 for materials that have both desirable and undesirable effects, because it factors in the ends of the spectrum where doses may be necessary to produce a response in one person but can, at the same dose, be lethal in another.

L'indicatore più appropriato di appropriatezza
Il parametro beneficio/rischio

$$BRa = \frac{LE + FR}{FT^{-1}}$$

BRa: Rapporto Beneficio Rischio aspecifico

(un determinato farmaco per una determinata patologia)

IT: Indice Terapeutico

LE: Livello delle Evidenze

FR Forza delle Raccomandazioni

$$BRs = BRa \times (G/V \times D) \times K$$

$$BRs = \frac{LE + FR}{FT^{-1}} \times \frac{G}{V \times D} \times K$$

Rapporto Beneficio Rischio specifico

(Un determinato farmaco per una determinata patologia, di una determinata gravità, in un determinato soggetto)

- G: gravità del caso
- K: tolleranza (presumibile) del soggetto
 - NB non applicabile se controindicazioni farmaco/soggetto: $K \hat{=} 0$
- D: Posologia del farmaco
- V: velocità di titolazione

Per sapere tutto su di un farmaco

<http://www.ema.europa.eu/ema/>