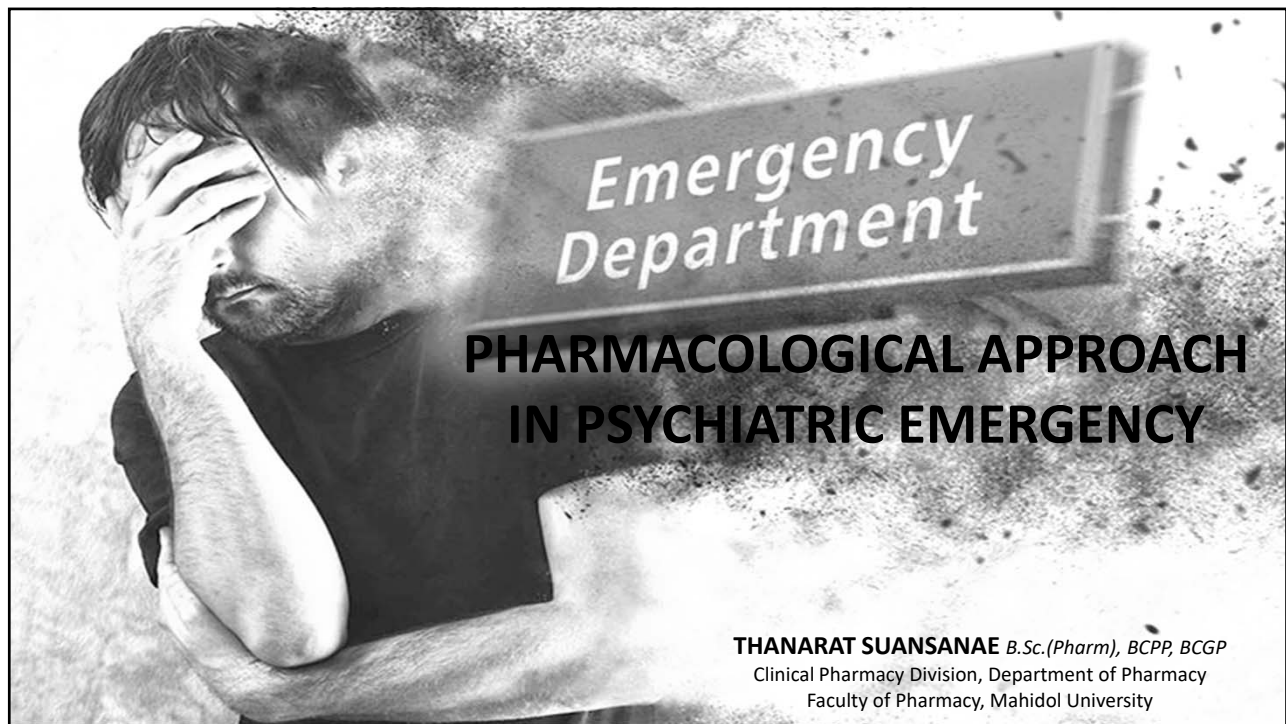




Psychiatric emergencies (PE)

- 🚑 “An acute disturbances in thought, behavior, mood, or social relationship which requires immediate intervention as defined by the patient, family, or social unit” (APA)
- 🚑 Immediate intervention requires to save the patient and/or others from imminent danger
- 🚑 Prevalence rate of PE in non-psychiatric institutions has been estimated at anywhere from 10% to 60%
 - Up to 50% of patients with PE have a coexisting medical disease

Wheat S, et al. Prim Care. 2016 Jun;43(2):341-54.; Mavrogiorgou P, et al. Dtsch Arztebl Int. 2011 Apr;108(13):222-30.

Types of psychiatric emergencies

- 🚑 Acute psychosis and mania (leading to dangerous behavior/thoughts)
- 🚑 Suicidal and depressed patients
- 🚑 Aggressive, agitation, violent or disruptive behavior and homicidal patients

สัญญาณเตือนการก่อความรุนแรง
1. ชีตข่วนหรือกรีดตัวเองเป็นรอยแผล
2. ส่งเสียงดังหรือตะโกนคำผู้อื่นด้วยคำหยาบคายรุนแรง
3. ช่มชู่จะทำร้ายผู้อื่น
4. ทำร้ายผู้อื่นจนได้รับบาดเจ็บ
5. พกพาหรือสะสมอาวุธโดยไม่สมเหตุสมผล
6. รื้อหรือขว้างปาข้าวของกระจัดกระจาย
7. ทำลายสิ่งของจนแตกหัก

Zeller S. Prim Psychiatry. 2010;17(6):35-41.; Wheat S, et al. Prim Care. 2016 Jun;43(2):341-54.

Treatment goals of emergency psychiatry

- 🚑 Treatment focuses on stabilization of the patient, then on specific symptoms and ultimately the cause of symptoms

- Exclude medical etiologies for symptoms
- Rapid stabilization of acute crisis
- Avoid coercion
- Treat in the least restrictive setting
- Form a therapeutic alliance
- Appropriate disposition and aftercare plan

Zeller S. Prim Psychiatry. 2010;17(6):35-41.; Wheat S, et al. Prim Care. 2016 Jun;43(2):341-54.

ลักษณะพฤติกรรมรุนแรง

- 🚑 พฤติกรรมรุนแรงทางคำพูด เป็นลักษณะคำพูดที่บ่งบอกถึงความต้องการที่จะทำร้ายผู้อื่น เช่น ตะโกนส่งเสียงดังด้วยความโกรธ ต่ำว่าด้วยคำหยาบ คายสาปแช่งอย่างรุนแรง ตะโกนว่ากล่าวตู่ถูกวิพากษ์วิจารณ์ ชูตะคอกผู้อื่นอย่างรุนแรง พูดด้วยน้ำเสียงห้วน ๆ กระแทกกระทั้น ช่มชู้คุกคาม
- 🚑 พฤติกรรมรุนแรงต่อร่างกายตนเอง เช่น ชก ตี หยิก ข่วน ดึงผม ใช้ศีรษะโขกพื้นผนัง ใช้กำปั้นชก กำแพง กรีดข้อมือ/แขน กินยาเกินขนาด
- 🚑 พฤติกรรมรุนแรงต่อร่างกายผู้อื่น เช่น ชกตอย ตบตีใช้อาวุธ/อุปกรณ์ต่าง ๆ ทำร้ายร่างกายผู้อื่น โดยทำให้เกิดรอยช้ำ บวม ฟกช้ำ กระตุกหัก มีบาดแผล
- 🚑 พฤติกรรมรุนแรงด้านสิ่งของ/ทรัพย์สิน เช่น ฉีกเสื้อผ้า พุบทำลาย/ขว้างปาข้าวของเครื่องใช้ เผาบ่าน

แนวทางการดูแลผู้ป่วยจิตเวชฉุกเฉิน (Acute Care) สำหรับหน่วยบริการสาธารณสุข (ระดับ A, S, M1 และ M2) ฉบับทดลองใช้ 2563.

Assessment of aggression

🚑 Overt Aggression Scale (OAS)

- OAS = 1 หมายถึง ผู้ป่วยมีพฤติกรรมก้าวร้าวรุนแรง พุดเสียงดัง แต่ยังสามารถรับฟัง เตือนแล้วสงบลงได้ เป็นต้น
- OAS = 2 หมายถึง ผู้ป่วยมีพฤติกรรมก้าวร้าวรุนแรงที่เริ่มควบคุมไม่ได้มีท่าทีที่อาจเกิด อันตรายต่อตนเอง ผู้อื่นและทรัพย์สิน
- OAS = 3 หมายถึง ผู้ป่วยมีพฤติกรรมก้าวร้าวรุนแรงที่ไม่สามารถควบคุมตนเองได้ เกิดอันตรายต่อตนเอง ผู้อื่นและทรัพย์สิน

ลักษณะพฤติกรรมก้าวร้าวรุนแรง	พฤติกรรม/ระดับความก้าวร้าวรุนแรง		
	3. ฉุกเฉิน (Emergency) OAS = 3 คะแนน	2. เร่งด่วน (Urgency) OAS = 2 คะแนน	1. กึ่งเร่งด่วน (Semi-urgency) OAS = 1 คะแนน
1. พฤติกรรมก้าวร้าวรุนแรงต่อตนเอง	ทำร้ายตนเองรุนแรง เช่น มีรอยขีด มีรอยกรีดลึก เลือดออก หรือมีการบาดเจ็บของอวัยวะภายใน หรือหมดสติ ฯลฯ	ขีดข่วนผิวหนัง ตีตนเอง ดึงผม โขกศีรษะ กรีดตัวเอง เป็นรอยขนาดเล็ก	
2. พฤติกรรมก้าวร้าวรุนแรงต่อผู้อื่นทั้งทางคำพูดและการแสดงออก	พูดข่มขู่จะทำร้ายผู้อื่นชัดเจน เช่น ฉันจะฆ่าแก ฯลฯ ทำร้ายผู้อื่นจนได้รับบาดเจ็บ เช่น ขีด เลือด บวม เกิดบาดแผลกระตุกหัก หรือเกิดการบาดเจ็บของอวัยวะภายใน หรือหมดสติ ฯลฯ	คำคำหยาบคาย ใช้คำรุนแรง แสดงท่าทางคุกคาม เช่น ถลกเสื้อผ้า ทำท่าต่อลม หรือกระชากคอเสื้อผู้อื่น ฟุ้งซัน ตะ แล็ก หรือดึงผม ผู้อื่นแต่ไม่ได้รับบาดเจ็บ	หงุดหงิด ส่งเสียงดังตะโกนด้วยความโกรธ หรือตะโกน คำผู้อื่นด้วยถ้อยคำไม่รุนแรง
3. พฤติกรรมก้าวร้าวรุนแรงต่อทรัพย์สิน	ทำ สิ่ง ของ แ ต ก หัก กระจกระบาย เช่น พุบ กระจก ขว้างแก้ว ฉาม มีด หรือสิ่งของที่เป็นอันตราย หรือจุดไฟเผา ฯลฯ	ขว้างปา ตะ พุบวัตถุหรือ สิ่งของ	ปิดประตูเสียงดัง รื้อข้าวของกระจกระบาย

แนวทางการดูแลผู้ป่วยจิตเวชฉุกเฉิน (Acute Care) สำหรับหน่วยบริการสาธารณสุข (ระดับ A, S, M1 และ M2) ฉบับทดลองใช้ 2563.

Pharmacologic strategies of acute psychosis, mania, and agitated or homicidal

- 🚑 The “ideal” medication should calm without over-sedate and has no or little effects on comorbidities
- 🚑 Generally, **oral or inhaled formulations should be preferred** over IM routes in mildly agitated cooperative patients
 - If rapid intervention or sedation is required, parenteral medications should be used
 - *Intravenous treatments should be avoided*
- 🚑 Always combined with non-pharmacologic strategies (behavioral intervention, CBT, ECT)

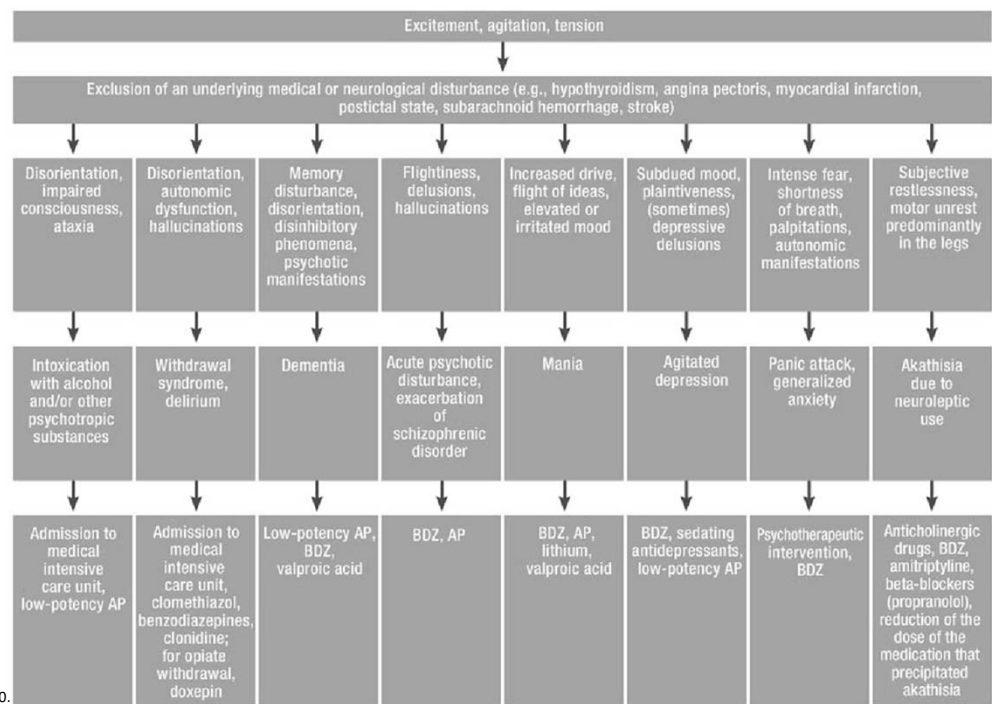
Garriga M, et al. World J Biol Psychiatry. 2016;17(2):86-128.

General approach to medications by suspected diagnosis as proposed by consensus guidelines

Suspected cause	Oral medications		Parenteral medications	
	First line	Second line	First line	Second line
Medical	None	TA, BZD	-	TA, BZD, BZD+AA
Substance				
Stimulants	BZD	BZD+TA, TA	BZD	BZD+TA, TA
Alcohol	-	BZD	-	BZD
Hallucinogen	-	BZD, BZD+TA	BZD	BZD+TA
Opioids	None recommended	None recommended	None recommended	None recommended
Primary psychiatric				
Unknown, no data	BZD	BZD+TA, BZD+AA	-	BZD
Schizophrenia	BZD+TA, BZD+AA	Ris, TA, Olan	BZD+TA	TA
Mania	BZD+TA, BZD+AA	TBZD, TA, Ris, Olan	BZD+TA, BZDF	TA
Depression with psychosis	-	BZD+AA, BZD+TA, BZD, Ris	BZD+TA	BZD
Personality disorder	-	BZD	-	BZD, BZD+TA
PTSD	BZD	-	BZD	BZD+TA

Wheat S, et al. Prim Care. 2016 Jun;43(2):341-54.

Acute treatment of psychomotor excitement and agitation



Mavrogiorgou P, et al.
Dtsch Arztebl Int. 2011 Apr;108(13):222-30.

Preferred medications for comorbid medical conditions

Medical Condition	Preferred Medication	Alternate Medication	Avoid
Chronic obstructive pulmonary disease	TA	AA	BNZ
Cardiac (arrhythmia or abnormal conduction)	BNZ	TA AA	—
Delirium	TA	AA	—
Dementia	AA TA	—	—
Elderly	AA	TA	BNZ
History of akathisia	BNZ AA	—	TA
History of tardive dyskinesia, neuroleptic malignant syndrome, dystonia, parkinsonian symptoms	BNZ	AA	TA
Mental retardation/developmental delay	AA	—	—
History for drug seeking, abuse, or dependence	—	AA TA	BNZ
History of seizures	BNZ	AA	—
Elevated blood alcohol and symptoms of withdraw	BNZ	—	—

Allen MH, et al. Postgrad Med. 2001 May;(Spec No):1-88; quiz 89-90.

Medications for agitation and psychosis

🧠 Benzodiazepines (BZD)

- Diazepam, 5–10 mg po q 30–60 minutes (average dose, 20–60 mg)
- Lorazepam, 1–3 mg po or IM q 30–60 minutes

🧠 Typical Antipsychotics (TA)

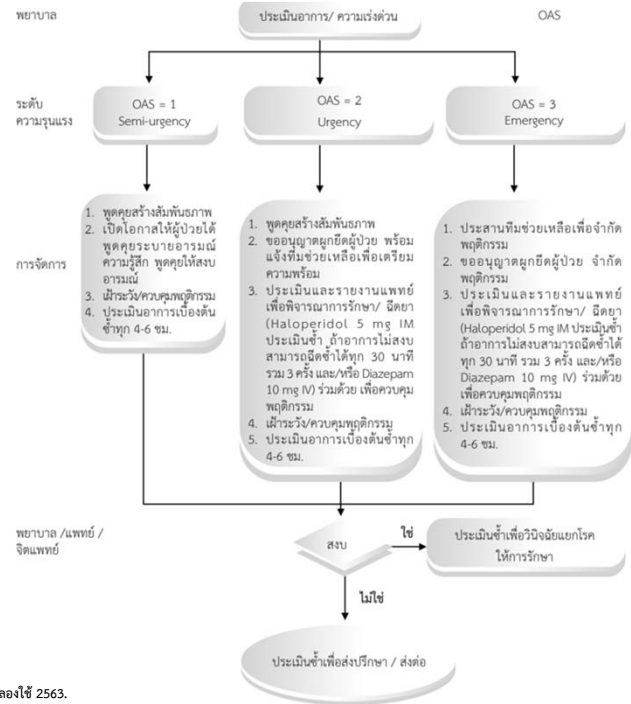
- Haloperidol, 5–10 mg po or 5 mg IM every 30–60 minutes (average dose, 10–20 mg)

🧠 Atypical Antipsychotics (AA)

- Olanzapine, 5–10 mg po or 10 mg IM
- Ziprasidone, 20–40 mg po bid or 10 mg IM q 2 hours or 20 mg IM q 4 hours
- Risperidone, 2 mg po daily, increase by 1–2 mg q 24 hours until goal 4–8 mg; 25 mg IM q 2 weeks, start with po and continue oral for 3 weeks
- Quetiapine, 25–50 mg po bid, increase by 25–50 mg bid until goal of 300–400 mg daily

Allen MH, et al. Postgrad Med. 2001 May;(Spec No):1-88; quiz 89-90.

แนวทางการดูแลผู้ป่วยจิตเวชฉุกเฉิน ตามระดับความรุนแรง



แนวทางการดูแลผู้ป่วยจิตเวชฉุกเฉิน (Acute Care) สำหรับหน่วยบริการสาธารณสุข (ระดับ A, S, M1 และ M2) ฉบับทดลองใช้ 2563.

Injectable antipsychotics

Immediate release injection

ชื่อสามัญ/ชื่อการค้า	ความแรง	รูปภาพ
Fluphenazine injection Phamazine®	25 mg/ml	

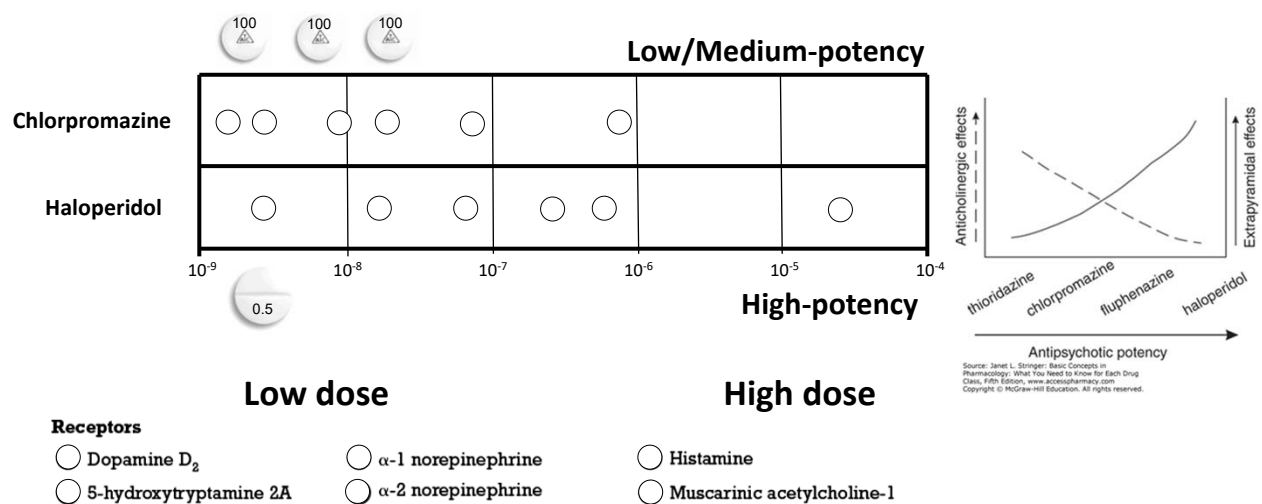
ชื่อสามัญ/ชื่อการค้า	ความแรง	รูปภาพ
Haloperidol inj	5 mg/ml	

Long acting injection (LAI)

● Oil-based solution

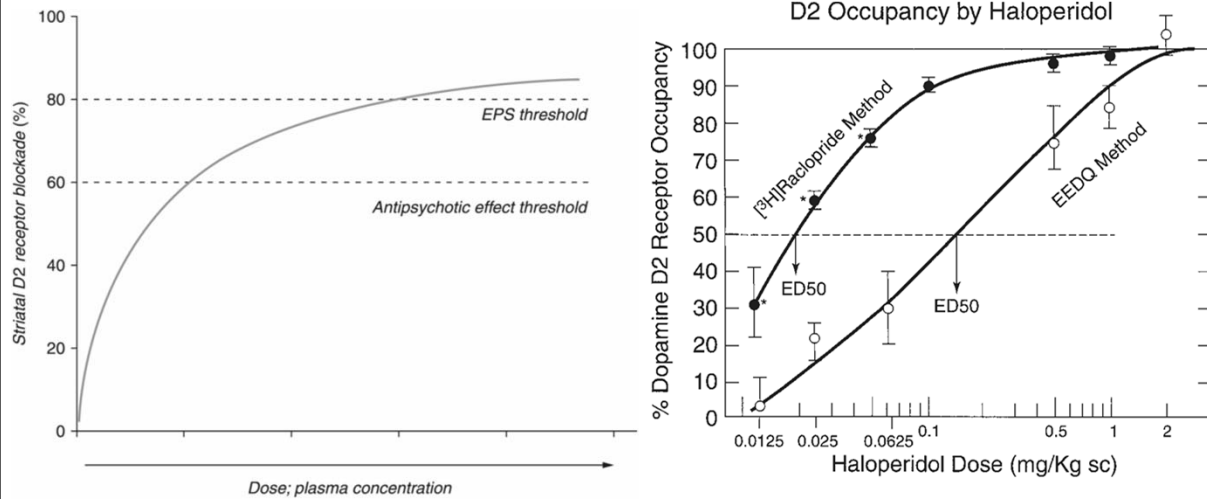
● Water-based nanoparticle suspension

Binding affinities of chlorpromazine and haloperidol for different neuroreceptors



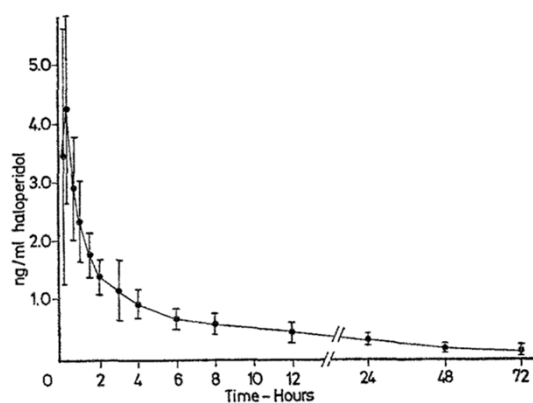
Preskorn SH. J Psychiatr Pract 2005;11:258-61.

Desired D₂ receptor occupancy for therapeutic response



Kapur S, et al. Neuropsychopharmacology. 2000 Nov;23(5):595-8.

Plasma level profile of haloperidol 2 mg in man following intramuscular administration



- $T_{\max}$ 20 min after intramuscular administration
- Elimination $T_{1/2}$ has a mean half-life of 20.74 ± 4.6 h with a range from 12.8 to 35.5 h

Cressman WA, et al. Eur J Clin Pharmacol. 1974;7(2):99-103.

Mean haloperidol plasma concentration–time profiles after intravenous, intramuscular, and intranasal administration of haloperidol 2.5 mg in the four volunteers

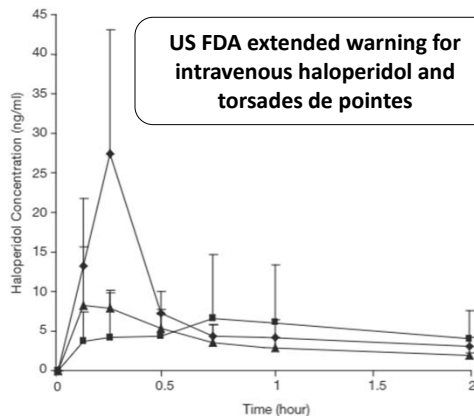


Figure 1. Mean haloperidol plasma concentration–time profiles from 0–2 hours after intravenous (◆), intramuscular (■), and intranasal (▲) administration of haloperidol 2.5 mg in the four volunteers. Bars represent SD.

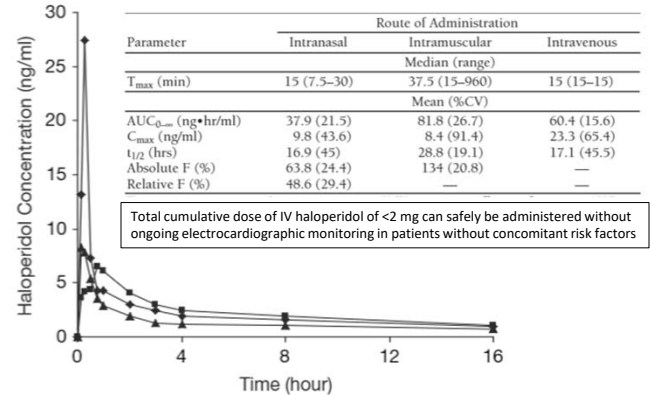


Figure 2. Mean haloperidol plasma concentration–time profiles from 0–16 hours after intravenous (◆), intramuscular (■), and intranasal (▲) administration of haloperidol 2.5 mg in the four volunteers .

Miller JL, et al. Pharmacotherapy. 2008 Jul;28(7):875-82.

Side effects and cautions of antipsychotics

Side Effects	First-Generation Antipsychotics			Second-Generation Antipsychotics						
	Haloperidol	Perphenazine	Molindone ^a	Risperidone	Olanzapine	Quetiapine	Aripiprazole	Ziprasidone	Paliperidone	Clozapine
Acute Parkinson Syndrome	+++++	++++	++++	++++	++	-	++	++	++++	-
Akathisia	+++++	++++	++++	++	++	++	++++	+++	++	++
Diabetes Mellitus	++	++	+	++	+++++	++++	+	+	++	+++++
Diabetes Insipidus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
↑ Lipid Levels	+	++	+	++	++++	+++	+	+	++	++++
Neutropenia	+	+	+	+	+	+	+	+	+	++++
Orthostatic hypotension	+	++	++	++	++++	++++	+	-	++	+++++
↑ Prolactin level	++++	++++	++++	+++++	+++	-	-	++	+++++	-
↓ Prolactin level	-	-	-	-	-	-	++++	-	-	-
↑ QT interval	+	++	++	++	+	++	+	++++	++	++
Sedation	+	++	++	++	++++	++++	+	+	++	+++++
Seizures	+	+	+	+	+	+	+	+	+	++++
Tardive Dyskinesia	++++	++++	+++	+	+	+	+	+	+	-
Withdrawal Dyskinesia	++++	+++	+++	++	+	+	++++	++	++	++
Weight Gain	++	++++	+	++++	+++++	++++	++	++	+++	+++++

Carlisle LL, et al. Pediatr Clin N Am 2011;58:205-18.

Abbreviations: ↓, decreased; ↑, increased; -, none; + to +++++, mild to severe.
^a No longer available as of June 2010.

Extrapyramidal side effects of antipsychotics

EPE	Clinical Characteristics	Onset ^a	Cause	Treatment
Acute dystonia	Muscle spasms, usually in eyes, face, neck, and throat	Hours to days	Hyperdopaminergic or hypodopaminergic state	Benzotropine or diphenhydramine i.v., i.m., or p.o.; prophylaxis with anticholinergics in high-risk patients
Pseudoparkinsonism	Bradykinesia or akinesia, tremor, rigidity	Weeks to months	Dopamine depletion, imbalance of dopamine and acetylcholine in extrapyramidal system	Anticholinergics or amantadine, lowering the antipsychotic dosage, changing to lower-potency or atypical antipsychotic
Akathisia	Subjective feeling of restlessness and anxiety, plus objective signs of repetitive or restless motor activity (e.g., rocking)	Days to weeks	Blockade of dopamine receptors in midbrain and mesocortical regions, increase in norepinephrine in limbic region	Beta-blockers, anticholinergics, benzodiazepines, clonidine?, amantadine?, lowering the antipsychotic dosage, changing to lower-potency or atypical antipsychotic

^aApproximate time of onset after start of therapy.

Holloman LC, and Marder SR. Am J Health-Sys Pharm 1997;54:2461-77.

Medication used to treat EPS

Medication	Daily Oral Dose (mg)	Indication(s)	Adverse Effects
Anticholinergics		Acute dystonias, pseudoparkinsonism, akathisia, prophylaxis of dystonias	Dry mouth, blurred vision, urinary retention, constipation, tachycardia, memory problems
Benzotropine mesylate	1-6		
Biperiden hydrochloride	2-16		
Procyclidine hydrochloride	5-30		
Trihexphenidyl hydrochloride	5-15		
Diphenhydramine hydrochloride	50-300		
Dopaminergic agent		Pseudoparkinsonism	Dizziness, insomnia, nervousness, anxiety, impaired concentration
Amantadine hydrochloride	100-400		
Benzodiazepines		Akathisia, acute dystonias	Drowsiness, ataxia, confusion, dizziness
Lorazepam	1-8		
Diazepam	2-40		
Clonazepam	1.5-6		
Beta-blockers		Akathisia	Bradycardia, hypotension, dizziness, drowsiness, depression
Propranolol hydrochloride	30-120		
Metoprolol tartrate	50-400		

These drugs have short half-life, thus 2-3 times daily is required

Holloman LC, and Marder SR. Am J Health-Sys Pharm 1997;54:2461-77.

Neuroleptic malignant syndrome (NMS)

- NMS is an uncommon but serious and potentially fatal complication of therapy
- It is a syndrome of EPS, hyperthermia, altered consciousness, and autonomic changes (tachycardia, unstable BP, incontinence)

Medications that can cause neuroleptic malignant syndrome

Class	Medications
Neuroleptic agents	Aripiprazole, chlorpromazine, clozapine, fluphenazine, haloperidol, olanzapine, paliperidone, perphenazine, quetiapine, risperidone, thioridazine, ziprasidone, amisulpride, zotepine
Antiemetic agents	Domperidone, droperidol, metoclopramide, prochlorperazine, promethazine

Box 1: Neuroleptic medications associated with neuroleptic malignant syndrome (NMS)*

Typical neuroleptics	Atypical neuroleptics
• Haloperidol (+++)	Clozapine (+)
• Chlorpromazine (++)	Olanzapine (+)
• Fluphenazine, long acting (++)	Quetiapine (+)
• Fluphenazine (++)	Risperidone (+)
• Levomepromazine (+)	
• Loxapine (+)	

*+ = rarely associated with NMS, +++ = more commonly associated with NMS.^{1,8-14}

CMAJ 2003;169(5):439-42.

Clinical manifestation of NMS

Physical findings

- Abnormal blood pressure (typically hypertension)*
- Altered level of consciousness*
- Chorea
- Diaphoresis*
- Fever (temperature > 38.5°C)*
- Generalized tonic-clonic seizures
- Muscle rigidity*
- Mutism

- Opisthotonos†
- Positive Babinski's sign
- Tachycardia*
- Tachypnea*
- Trismus‡

Laboratory findings

- ↑ Creatine kinase level*
- Leukocytosis, with shift to the left*
- Myoglobinuria*
- ↑ Transaminase levels

*Common finding.

†Extreme hyperextension of the body in which the head and heels are bent backward and the body is bowed forward.

‡Motor disturbance of the trigeminal nerve, especially spasm of the masticatory muscles, with difficulty in opening the mouth.

Stage:	I	II	III	IV	V
Symptoms:	Rigidity, tremor	Rigidity, mutism, stupor	Mild rigidity, catatonia or confusion, T ≤ 38°C, HR ≤ 100 bpm	Moderate rigidity, catatonia or confusion, T 38–40°C, HR 100–120 bpm	Severe rigidity, catatonia or confusion, T ≥ 40°C, HR ≥ 120 bpm

CMAJ 2003;169(5):439-42.

Proposed treatment algorithm for NMS spectrum-related symptoms

Woodbury Stage ^a	Clinical Presentation	Supportive Care	First-Line Interventions	Second-Line Interventions
Stage I: drug-induced parkinsonism	Rigidity; tremor	Reduce or switch antipsychotics	Anticholinergic agents	
Stage II: drug-induced catatonia	Rigidity; mutism; stupor	Discontinue, reduce, or switch antipsychotics	Lorazepam (1–2 mg i.m. or i.v. every 4–6 hr)	
Stage III: mild, early NMS	Mild rigidity; catatonia or confusion; temperature $\leq 38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F); heart rate ≤ 100 bpm	Discontinue antipsychotics, carefully monitor for progression, correct risk factors	Lorazepam (1–2 mg i.m. or i.v. every 4–6 hr)	
Stage IV: moderate NMS	Moderate rigidity; catatonia or confusion; temperature $38\text{--}40^{\circ}\text{C}$ ($100.4\text{--}104^{\circ}\text{F}$); heart rate 100–120 bpm	Discontinue antipsychotics, manage fluids, initiate cooling measures, correct risk factors, provide intensive care	Lorazepam (1–2 mg i.m. or i.v. every 4–6 hr), bromocriptine (2.5–5 mg p.o. or by nasogastric [NG] tube every 8 hr), or amantadine (100 mg p.o. or by NG tube every 8 hr)	Consider electroconvulsive therapy (6–10 bilateral treatments)
Stage V: severe NMS	Severe rigidity; catatonia or coma; temperature $\geq 40^{\circ}\text{C}$ (104°F); heart rate ≥ 120 bpm	Discontinue antipsychotics, manage fluids, initiate cooling measures, correct risk factors, provide intensive care	Dantrolene (1–2.5 mg/kg body weight i.v. every 6 hr for 48 hr, tapered), bromocriptine (2.5–5 mg p.o. or by NG tube every 8 hr), or amantadine (100 mg p.o. or by NG tube every 8 hr)	Consider electroconvulsive therapy (6–10 bilateral treatments)

Am J Psychiatry 2007;164(6):870-6.

Receptor binding profiles of atypical antipsychotic drugs

											
Drug	D2 Antag.	D2 PA	D3	5HT1A PA	5HT2A Antag	5HT2C	5HT7	α1	α2	NRI	SRI
Aripiprazole		+++	+++	+++	+++	++	+++				
Asenapine	+++		+++	++	++++	++++	++++	+++	+++		
Clozapine	++		+	+	++	++	++	++	++		
Iloperidone	++		++	++	++++	++	+	++++	++		
Lurasidone	+++		?	+++	+++		++++	++			
Olanzapine	++		++		+++	++	+	++			
Paliperidone	+++		+++	+	++++	++	+++	+++	++		
Quetiapine	++		+	+	+	*	+	+++	+	++*	
Risperidone	+++		+++	+	++++	++	+++	+++	++		
Ziprasidone	+++		++	++	++++	++++	+++	+++		++	+

Binding affinities based on data from the National Institutes of Mental Health Psychoactive Drug Screening Program online Ki database. +Ki $\geq 100\text{nM}$; ++Ki $\geq 10\text{nM}$; +++Ki $\geq 1\text{nM}$; ++++Ki $< 1\text{nM}$. Note that a higher Ki is indicative of a lower binding affinity.

*Represents the binding affinity of norquetiapine, the active metabolite of quetiapine.

Morrisette DA, Stahl SM. Drug Discov Today Ther Strateg 2011;8:3-9.

Side effect profiles of atypical antipsychotics

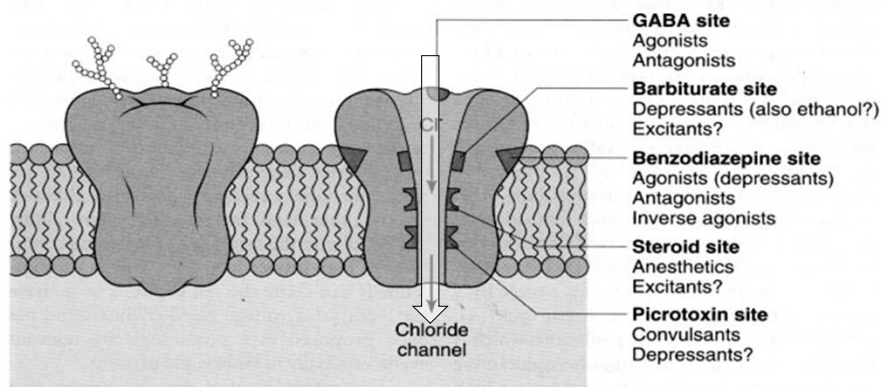
	EPS/ Tardive Dyskinesia	Prolactin Elevation	Weight Gain	Glucose Abnormalities	Lipid Abnormalities HDL LDL	QTc Prolongation	Sedation	Hypotension	Anti-cholinergic
asenapine	+	+	+	0	0	+	++	+	0
clozapine ^a	0	0	+++	+++	+++	0	+++	+++	+++
olanzapine	+	+	+++	+++	+++	0	++	+	++
quetiapine ^b	0	0	++	++	++	0	+++	++	++
iloperidone	0	+	+	0	0	++	+	+++	0
lurasidone ^c	+	+	0	0	0	0	+	0	0
paliperidone	++	+++	++	++	++	++	+	++	0
risperidone	++	+++	++	++	++	+	+	+	0
ziprasidone	+	+	0	0	0	++	+	0	0
aripiprazole ^d	+	0	0	0	0	0	0	0	0

0 = no risk or rarely causes side effects at therapeutic dose
 + = mild or occasionally causes side effects at therapeutic dose
 ++ = sometimes causes side effects at therapeutic dose
 +++ = frequently causes side effects at therapeutic dose

^aAlso causes agranulocytosis, seizures, and myocarditis
^bAlso carries warning about potential development of cataracts
^cAdministering at night reduces risk of side effects
^dAlso causes nausea and occasional vomiting
 Dark shading: considered clinically relevant

Copyright © 2012 Neuroscience Education Institute. All rights reserved.

GABA-A receptor: Target of action of benzodiazepines



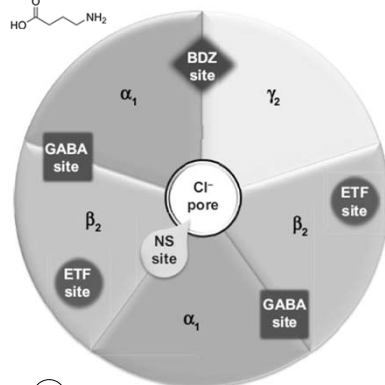
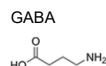
Increases intracellular chloride levels

Increases transmembrane polarity

Makes the occurrence of action potential more difficult

Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical Aspects. 6th editions. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins ; 1999.

Binding sites on the positive allosteric GABA_A receptor modulators



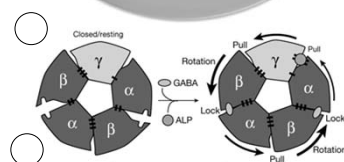
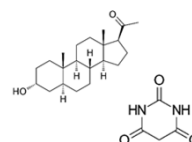
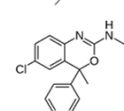
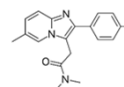
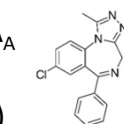
Positive allosteric modulator (PAM) of GABA_A receptor

● Benzodiazepines (BDZ)

● Non-BDZ

• Z-drugs: Zolpidem

• Benzoxazine class: Etifoxine



Neurosteroids

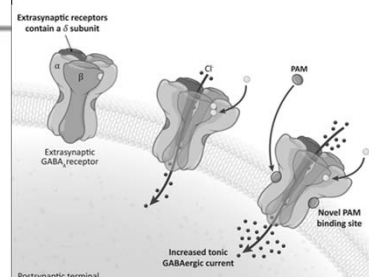
Barbiturates

Nuss P. Neuropsychiatr Dis Treat 2019;15:1781-95.

Pharmacological effects of benzodiazepines and Z-drugs

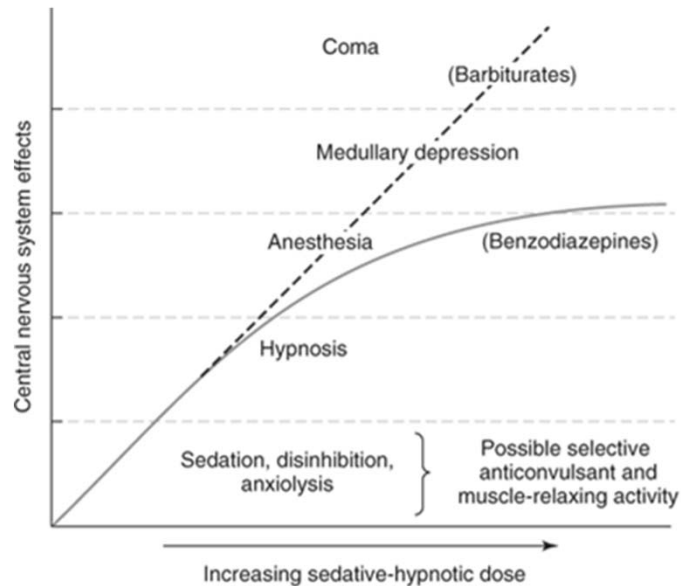
Benzodiazepines

	α1	α2	α3	α5
Sedation / Dependence	+	-	-	-
Anterograde amnesia	+	ND	ND	ND
Anticonvulsant activity	+	-	-	-
Anxiolysis	-	+	-	-
Myorelaxation	-	+	+	+



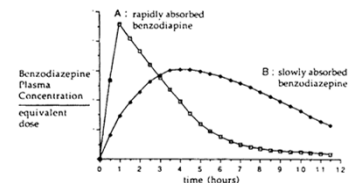
Rudolph U. Benzodiazepines. In Encyclopedia of Molecular Pharmacology 2008.

Dose-related pharmacological effects of BZD



Absorption of benzodiazepines

- BZDs are usually well absorbed by the gastrointestinal tract after oral administration (more lipophilic agents generally have the highest rates of absorption and fastest onset of clinical effects)
- After IV administration, BZDs quickly distribute to the brain and central nervous system
- BZD activity is terminated by redistribution
- Following IM injection, absorption of BZDs are varied
 - Diazepam or chlordiazepoxide is slow and erratic absorption
 - Lorazepam or midazolam appears to be rapid and complete absorption
- After sublingual administration of lorazepam, it is well absorbed and reaching peak levels in 60 minutes

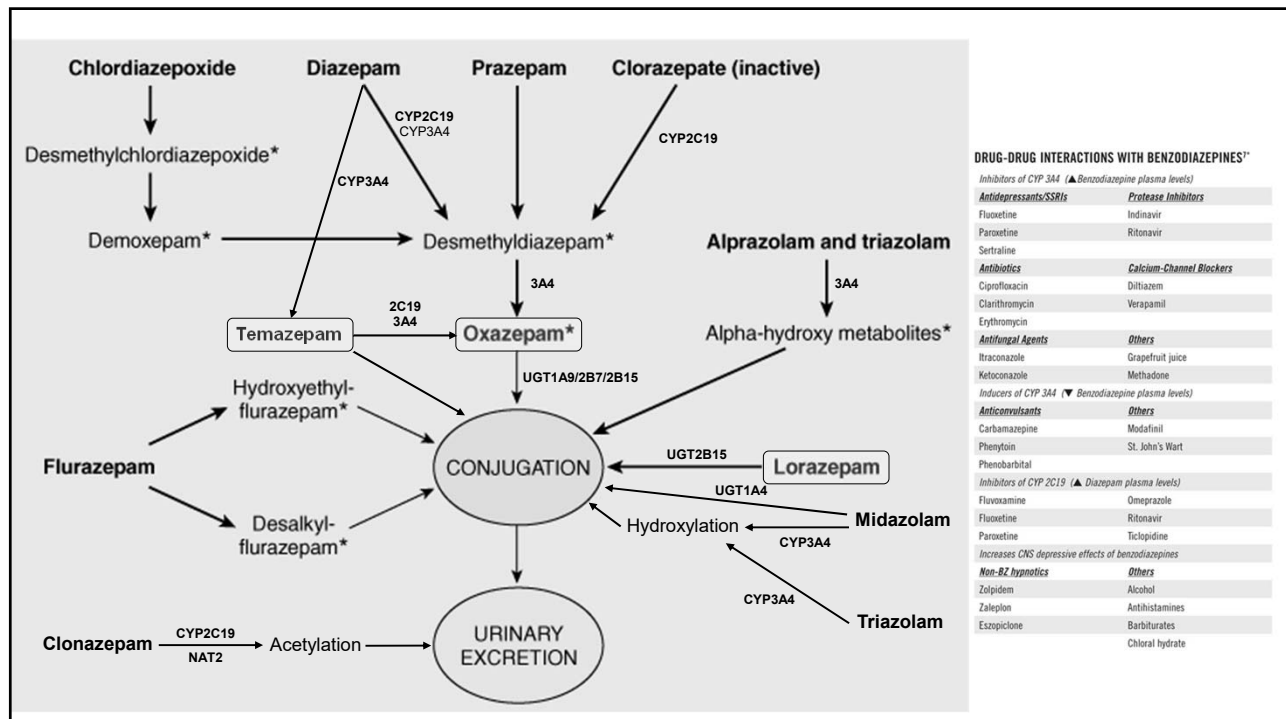


Griffin CE, et al. Ochsner J. 2013 Summer; 13(2): 214-223.

Pharmacokinetics of benzodiazepines

- BZDs and their metabolites are highly protein bound
- They are widely distributed in the body and preferentially accumulate in lipid-rich areas such as the central nervous system and adipose tissue
- Most BZDs are oxidatively metabolized by the cytochrome P450 enzymes (phase I), conjugated with glucuronide (phase II), and excreted almost entirely in the urine

Griffin CE, et al. Ochsner J. 2013 Summer; 13(2): 214-223.



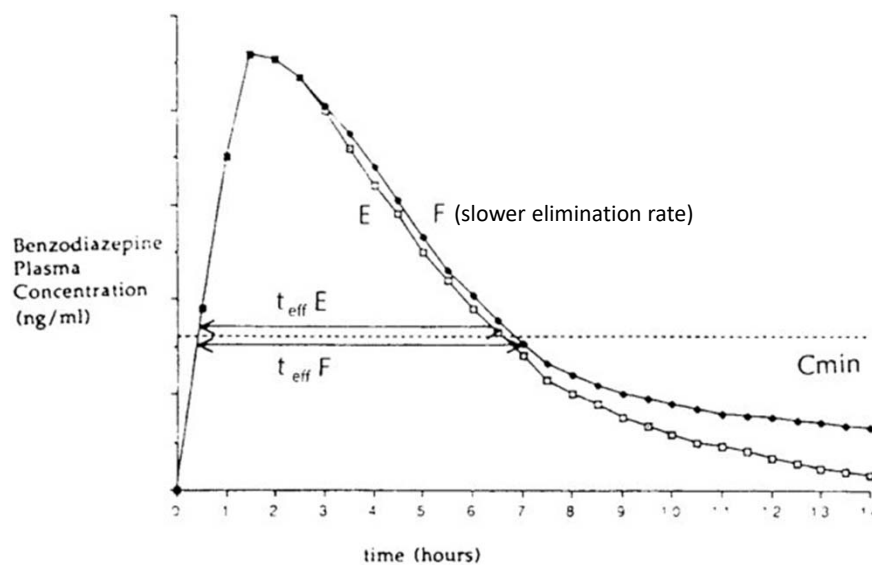
Pharmacology of commonly prescribed BZDs

Drug	Protein Binding (%)	Half-Life Range (hr)	Major Active Metabolites (half-life in hr)	Time to Peak Plasma Concentration (hr)	Primary Elimination
<i>Long half-life</i>					
Chlordiazepoxide (Librium)	Very high (96)	5-30	Desmethychlordiazepoxide (18) Demoxepam (14-95) Desmethyldiazepam (40-120) Oxazepam (5-15)	0.5-4	Renal (1-2), 3%-6% as conjugate
Clorazepate (Tranxene)	Desmethyldiazepam : Very high (95-98)	30-100	Desmethyldiazepam (40-120) Oxazepam (5-15)	0.5-2	Renal; fecal
Diazepam (Valium)	Very high (98)	20-80	Desmethyldiazepam (40-120) Temazepam (8-15) Oxazepam (5-15)	1-2 (Injection: intramuscular, 0.5-1.5; intravenous, within 0.25) (Sterile emulsion: intramuscular, >2; intravenous, 0.13-0.25) (Rectal gel: 1.5)	Renal
Flurazepam (Dalmane)	Desalkylflurazepam: Very high (97)	2.3	Desalkylflurazepam (47-100) N-1-hydroxyethylflurazepam (2-4)	0.5-1	Renal
<i>Short to intermediate half-life</i>					
Alprazolam (Xanax)	High (80)	6.3-26.9	None	1-2	Renal
Bromazepam (Lectopam)	High (70)	8-19	None	1-4	Renal
Clonazepam (Klonopin)	High (85)	18-50	None	1-2	Renal (<2)
Lorazepam (Ativan)	High (85)	10-20	None	1-6 (Intramuscular, 1-1.5; sublingual, 1)	Renal
Oxazepam (Serax)	Very high (97)	5-15	None	1-4	Renal; fecal
Temazepam (Restaril)	Very high (96)	8-15	None	1-2	Renal (<1)

Modified from Stoelting RK, Hillier S. *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:140-153 and Barash PG, et al. *Clinical Anesthesia*. 6th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2009:586-588.

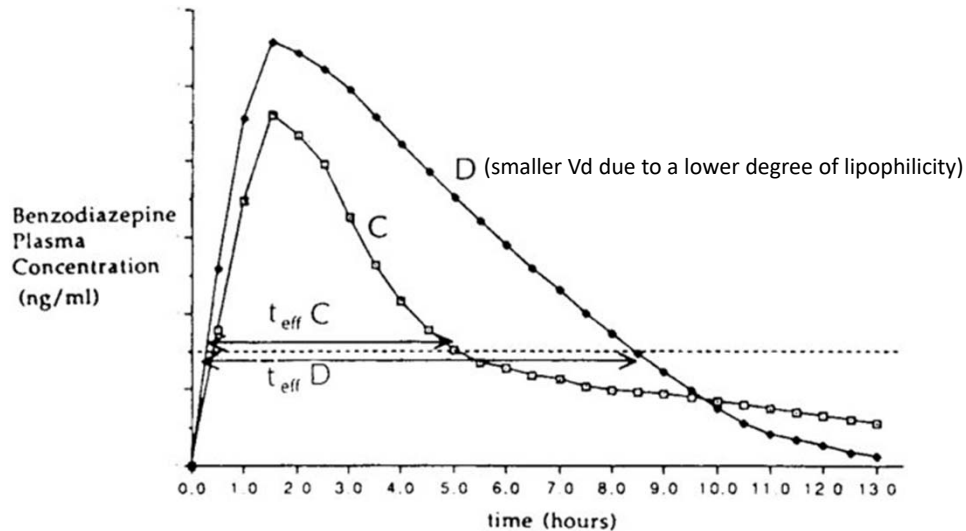
Griffin CE, et al. *Ochsner J*. 2013 Summer; 13(2): 214-223.

Effect of elimination rate on duration of action of BZDs



Chouinard G, et al. *Cell Mol Neurobiol*. 1999 Aug;19(4):533-52.

Effect of lipophilicity and volume of distribution on duration of action of BZDs



Chouinard G, et al. Cell Mol Neurobiol. 1999 Aug;19(4):533-52.

Clinical pharmacology of BZDs

Benzodiazepine	Chemical class	Approximate dose equivalence	Time to peak plasma levels (hr) ¹	Adult dosage			Methods of administration and supplied forms	Active substances in blood (β half-life)	Lipophilicity ¹
				Single dose (mg)	Usual daily dose (mg/day)	Maximal dose (mg/day)			
Chlordiazepoxide	2-Keto	10	1-4	5-25 ²	15-60	100 ³	po: 5/10/25 mg im, iv: 50 mg/ml (100 mg in 2-ml amps)	Chlordiazepoxide (7-30) Desmethylichlordiazepoxide (10-30) Desmethyldiazepam (30-100)	
Diazepam	2-Keto	5	0.5-1.5	2-10	4-40	60	po: 2/5/10 mg im, iv: 10 mg in 2-ml amps	Desmethyldiazepam (30-60) Diazepam (14-100)	1.00
Oxazepam	3-OH	15	2-4	10-30	30-60	120	po: 10/15/30 mg	Desmethyldiazepam (30-100) Oxazepam (5-20)	0.79 0.45
Flurazepam ⁴	2-Keto	30	0.5-1.5		15-30 HS		po: 15-30 mg	Desalkylflurazepam (40-100) Hydroxyethylflurazepam (2-4) (Flurazepam aldehyde) (1-2)	0.56 0.20
Clorazepate	2-Keto	7.5	0.5-2.5	3.75-22.5	7.5-30	90	po: 3.75/7.5/30 mg	Desmethyldiazepam (30-100)	0.79
Clonazepam	7-Nitro	0.25	1-2	0.5-2	1-10	30	po: 0.5/2 mg	Clonazepam (20-80)	0.28
Lorazepam	3-OH	1	1-5	0.5-2	2-6	10	po: S/L, 0.5/1/2 mg im, iv: 4 mg/ml (4-ml amps)	Lorazepam (10-20)	0.48
Triazolam ⁵	Triazolo	0.25	1-5		0.125-0.5 HS		po: 0.125/0.25 mg	Triazolam (2-6)	0.64
Temazepam ⁶	3-OH	30	2-3		15-30 HS		po: 15/30 mg	Temazepam (5-20) Diazepam (14-100)	1.00
Ketazolam	2-Keto	15	2-3	15-30			po: 15/30 mg	Desmethyldiazepam (30-100) Desmethyldiazepam (30-100)	0.79
Nitrazepam ⁷	7-Nitro	10	1-5		5-10 HS		po: 5/10 mg	Nitrazepam (20-40)	0.29
Bromazepam	2-Keto	3	1-4	3-6	6-18	60	po: 1.5/3/6 mg	Bromazepam (8-19)	0.24
Alprazolam	Triazolo	0.5	1-2	0.25-1	0.75-4	10	po: 0.25/0.5 mg	Alprazolam (6-20)	0.54
Midazolam	Imidazo	2	0.3-0.5		im ⁸ : 0.07-0.08 mg/kg (up to 5 mg in adults) (iv ⁹ : 0.03-0.035 mg/kg) (or 2.0-2.5 mg in adults)		im: 1 mg/ml (vials of 2.5 & 10 ml) iv: 5 mg/ml (vials of 1, 2, 5, & 10 ml)	1-Hydroxymethylmidazolam (1-4)	1.54

⁴ The information was derived from values from the sources referred to in footnote g. Values chosen represent those with the greatest degree of consensus and/or our own experience.

⁵ Only approved indication is for HS sedation.

⁶ Values are for po doses except for midazolam, where the stated value is for an im dose. Im lorazepam and midazolam are well absorbed, whereas im diazepam and chlordiazepoxide are variably and inconsistently absorbed. Iv forms of chlordiazepoxide, diazepam, lorazepam, and midazolam all reach peak plasma levels between 15 sec and a few minutes.

⁷ im dose is 25-100 mg, with a maximum of 300 mg.

⁸ For preanesthetic use only (see CPS for complete dosage information).

⁹ Relative to diazepam.

¹⁰ References: Gelenberg, 1983; Baldessarini, 1985; Grenblatt et al., 1982, 1983a, b, 1985; Harvey, 1985; Jochimsen and Breimer, 1984; McEvoy, 1989; CPS, 1989; Salzman, 1980; Shaefer, 1987; Cook, 1986; Kales et al., 1985; Hyman, 1988; Cooper, 1982; Smith and Wesson, 1985; Ochs et al., 1987; Klotz et al., 1980; Rickels, 1985.

Chouinard G, et al. Cell Mol Neurobiol. 1999 Aug;19(4):533-52.

Classification of benzodiazepines by potency and plasma half-life

Better choice for tapering off Long (>24 h) Plasma half-life Short (≤ 12 h) Less accumulation Easier metabolized in patients with liver impairment	Chlordiazepoxide 25 mg [10-30 h][#] Nitrazepam 10 mg [18-57 h] Clorazepate 15 mg [50-180 h][#] Diazepam 10 mg [20-70 h][#] Flurazepam 20 mg [74 h][#] Prazepam 20 mg [25-200 h][#] Quazepam 7.5 mg [53 h]	Clonazepam 0.5 mg [19-60 h] Bromazepam 3 mg [8-30 h] Flunitrazepam 1 mg [18-36 h][#]	High risk to develop adverse effects Less withdrawal reactions
	Oxazepam 20 mg [5-10 h]* Temazepam 20 mg [5-10 h]* Halazepam 20 mg [14 h]	Alprazolam 0.5 mg [12-15 h] Lorazepam 1 mg [10-20]* Triazolam 0.5 mg [2-4 h] Estazolam 0.5 mg [18 h] Lormetazepam 1 mg [10-12 h] Etizolam 1 mg [2-4 h] Midazolam 0.25 mg [2-6 h]	More rebound effects & withdrawal reactions Better sedative/hypnotic/anxiolytic
	Low (less potent)	High (potent)	

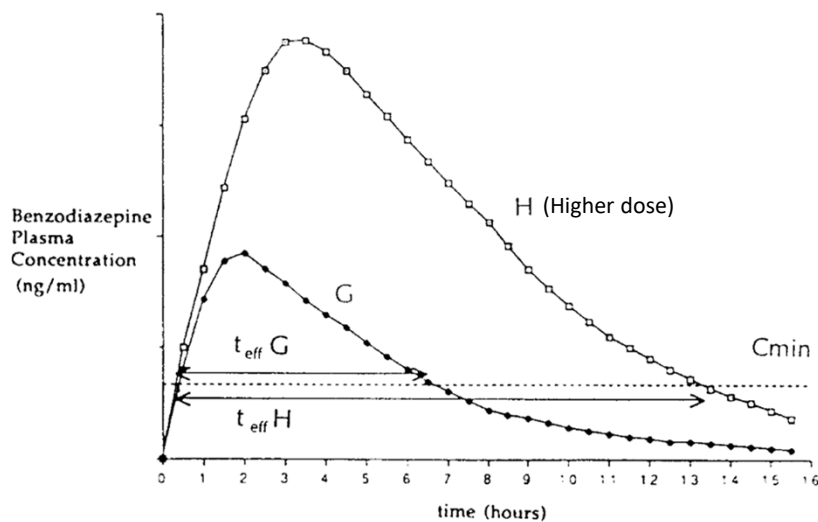
* Metabolized by phase II metabolism pathway

[#] Has active metabolites

Affinity for benzodiazepine binding site (potency)

Adapted from Prekorn SH. J Psychiatry Pract 2015;21:436-41.c

Effect of the dosage on duration of action of BZDs



Chouinard G, et al. Cell Mol Neurobiol. 1999 Aug;19(4):533-52.

Medications for agitation and psychosis

📋 Benzodiazepines (BZD)

- Diazepam, 5–10 mg po q 30–60 minutes (average dose, 20–60 mg)
- Lorazepam, 1–3 mg po or IM q 30–60 minutes

📋 Typical Antipsychotics (TA)

- Haloperidol, 5–10 mg po or 5 mg IM every 30–60 minutes (average dose, 10–20 mg)

📋 Atypical Antipsychotics (AA)

- Olanzapine, 5–10 mg po or 10 mg IM
- Ziprasidone, 20–40 mg po bid or 10 mg IM q 2 hours or 20 mg IM q 4 hours
- Risperidone, 2 mg po daily, increase by 1–2 mg q 24 hours until goal 4–8 mg; 25 mg IM q 2 weeks, start with po and continue oral for 3 weeks
- Quetiapine, 25–50 mg po bid, increase by 25–50 mg bid until goal of 300–400 mg daily

Allen MH, et al. Postgrad Med. 2001 May;(Spec No):1-88; quiz 89-90.

พฤติกรรมการณ์ฆ่าตัวตาย (Suicidal Behavior)

📋 การกระทำใด ๆ ก็ตามที่จะทำให้เกิดอันตรายรุนแรงแก่ตนเองจนถึงแก่ความตายได้โดยพฤติกรรม การณ์ฆ่าตัวตายนั้นมักจะมีองค์ประกอบต่าง ๆ เช่น ความคิดฆ่าตัวตาย (suicidal ideation) พฤติกรรมขู่ฆ่าตัวตาย (suicide threats) พยายามฆ่าตัวตาย (suicide attempts) ไปจนถึงการฆ่าตัวตายสำเร็จ (completed suicide)

- การฆ่าตัวตาย (suicide) หมายถึง การกระทำของบุคคลที่ส่งผลให้ตนเองเสียชีวิตด้วยฝีมือตนเอง
- ความคิดฆ่าตัวตาย (suicidal ideation) หมายถึง ความคิดเกี่ยวกับการฆ่าตัวตาย โดยอาจมีความคิดและมีการวางแผนการกระทำร่วมด้วย แต่ยังไม่ได้ลงมือกระทำ
- การพยายามฆ่าตัวตาย (suicide attempts) หมายถึง การกระทำต่อตนเองโดยมุ่งหวังให้เสียชีวิต แต่ไม่สำเร็จ
- การทำร้ายตนเอง (self-harm) หมายถึง การตั้งใจทำร้ายตนเองให้บาดเจ็บ โดยส่วนใหญ่ไม่ได้ประสงค์ให้เสียชีวิต
- แสร้งกระทำการฆ่าตัวตาย (suicide gestures) หมายถึง การพยายามฆ่าตัวตาย/ทำร้ายตนเองที่ไม่รุนแรง ไม่ตั้งใจจะทำให้เสียชีวิต อาจไม่ได้รับบาดเจ็บหรือบาดเจ็บเล็กน้อย พฤติกรรมดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าผู้กระทำยังอยากมีชีวิตอยู่ต่อไปและต้องการความช่วยเหลือ
- การฆ่าตัวตายสำเร็จ (completed or committed suicide) หมายถึง ผู้กระทำมีความคิดตั้งใจที่จะจบชีวิตของตนเอง และกระทำสำเร็จ

แนวทางการดูแลผู้ป่วยจิตเวชฉุกเฉิน (Acute Care) สำหรับหน่วยบริการสาธารณสุข (ระดับ A, S, M1 และ M2) ฉบับทดลองใช้ 2563.

Patients with suicidal thoughts and behaviors

- 👤 50% of patients who committed suicide had been seen by their primary care physician within 1 month of their death
- 👤 20% of adults who die by suicide visited their primary care physician within 24 hours of their death
- 👤 Key points of assessment of suicidal patient
 - History
 - Current circumstances
 - Mental state
 - Suicidal thinking
 - Suicidal behaviors

Practice guideline for the assessment and treatment of patients with suicidal behaviors. Am J Psychiatry. 2003 Nov;160(11 Suppl):1-60.

Risk factors for eventual suicide

- | | |
|---------------------------------|---|
| 👤 Male sex | 👤 Depression |
| 👤 Age greater than 60 | 👤 Schizophrenia |
| 👤 Widowed or divorced | 👤 Substance abuse |
| 👤 White or Native American | 👤 History of suicide attempts or ideation |
| 👤 Lives alone | 👤 Feelings of hopelessness |
| 👤 Unemployed/financial problems | 👤 Panic attacks |
| 👤 Recent adverse event | 👤 Severe anxiety |
| | 👤 Severe anhedonia |

Sood TR, Mcstay CM. Emerg Med Clin North Am. 2009 Nov;27(4):669-83, ix.

M.I.N.I.-Suicide

ให้คัดลอกแบบประเมินนี้ไปใช้ตามเกณฑ์ที่คะแนนในช่องคะแนน และให้ใส่เครื่องหมาย ✓ ในช่อง ☐ ซึ่งเกี่ยวกับการฆ่าตัวตาย

ข้อ	ประเมินคำถาม	ไม่มี	ใช่	คะแนน	คะแนน	คะแนน	คะแนน
ในช่วง 1 เดือนที่ผ่านมา							
C1	คุณเคยได้รับบาดเจ็บ หรือมี อาการว่า "ใช่" หรือไม่	0	0				
C1a	ในอุบัติเหตุหรืออื่น ๆ คุณมีความวิตกกังวลถึงสิ่งที่ทำหรือจะทำหรือไม่ ไม่ว่าโดยตัวคุณเองหรือที่ผู้อื่นบอกกล่าว หรือไม่ ถ้าตอบ "ใช่" ให้คะแนน 0	0	0				
C1b	ในอุบัติเหตุหรืออื่น ๆ คุณตั้งใจจะฆ่าตัวตายหรือไม่	0	0				
C2	คุณคิดว่าตัวเองเป็นอันตรายหรือไม่ อาจให้ตัวเองตายหรือไม่	0	1				
C3	คุณอยากทำร้ายตัวเองหรือผู้อื่นหรือไม่	0	2				
C4	คุณมีความคิดฆ่าตัวตายหรือไม่	0	6				
จะกล่าวถึงเกณฑ์ที่ คุณสามารถทนต่อความเสี่ยง หรือบอกได้ว่าคุณจะไม่กระทำที่เสี่ยงหรือไม่ ถ้าตอบว่า "ใช่" ให้คะแนน 8 ถ้าตอบว่า "ใช่" ให้คะแนนตามระดับความเสี่ยงต่อความคิดฆ่าตัวตาย ความถี่ ความ ความถี่ของความคิดฆ่าตัวตาย มาก ☐ น้อย ☐ บ่อย ☐ นาน ☐							
C5	คุณมีแผนการฆ่าตัวตายหรือไม่	0	8				
C6	คุณได้เตรียมการที่จะทำร้ายตัวเองหรือพยายามฆ่าตัวตาย โดยคุณคาดหวังหรือตั้งใจจะฆ่าตัวตายหรือไม่	0	9				
C7	คุณได้ทำร้ายตัวเอง เมื่อต้องการจะฆ่าตัวตายหรือไม่	0	4				
C8	คุณเคยพยายามฆ่าตัวตายหรือไม่	0	10				
ในขณะพยายามฆ่าตัวตายครั้งนั้น คุณหวังว่าจะตายหรือไม่ ☐ ถ้าตอบ "ใช่" ให้คะแนน 10 ☒ ถ้าตอบ "ไม่" ให้คะแนน 0 คุณคาดหวังว่าจะได้มีชีวิตหรือไม่ ☐ ถ้าตอบ "ใช่" ให้คะแนน 10 ☐ ถ้าตอบ "ไม่" ให้คะแนน 0							
ตลอดชีวิตที่ผ่านมา							
C9	คุณเคยพยายามฆ่าตัวตายมาก่อนหรือไม่	0	4				
ข้อ C2-C9 ตอบว่า "ใช่" อย่างน้อย 1 ข้อ ให้คะแนน 10 ถ้าตอบว่า "ใช่" ให้คะแนนตาม ข้อที่ตอบว่า "ใช่" ตั้งแต่ข้อ C2-C9 และ รวมคะแนนขึ้นเป็นคะแนนความเสี่ยงต่อความคิดฆ่าตัวตาย ตามระดับคะแนนในการตอบข้อนี้							
คะแนนรวม (1-8 = ต่ำ, 9-16 = ปานกลาง, > 17 = มาก) ระดับ ผู้ประเมิน							
เขียนให้ทราบถึงความเสี่ยงในข้อข้างต้นนี้ จากผลการประเมินความเสี่ยงต่อการฆ่าตัวตายของผู้ป่วยในขณะบันทึกในสมุดบันทึกนี้ คะแนน 100 จะคือ MLD ☐ ถึงสุดการติดตาม ☐ คะแนน 100 จะคือ ปานกลาง ขึ้นไป ☐ ติดตามต่อไป ☐							

M.I.N.I.-Suicide

แบบประเมินมี 12 ข้อ 4 องค์ประกอบ

ระดับความเสี่ยงแบ่งเป็น 4 ระดับ

● มาก (17 คะแนน ขึ้นไป)

● ปานกลาง (9-16 คะแนน)

● เล็กน้อย (น้อยกว่า 8 คะแนน)

Suicide treatment plan based on risk

Low Risk: Urgent

- Involve team and social support
- Medication: selective serotonin reuptake inhibitor, sleeping aid
- Close follow-up and community resources
- Remove medications, firearms, knives, and so forth

Moderate Risk: Crisis

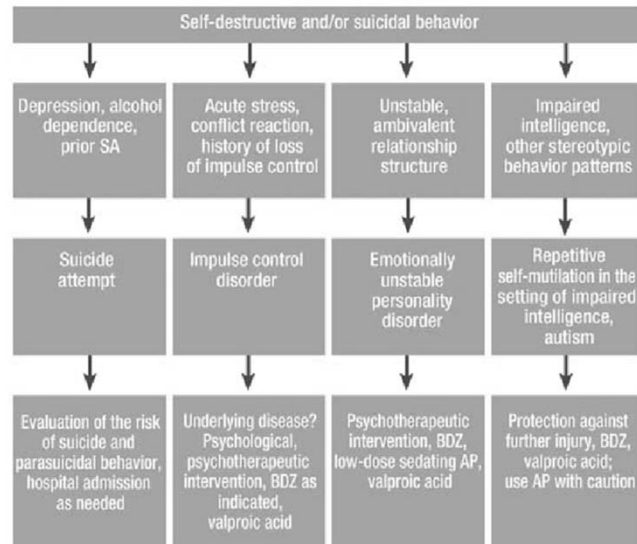
- Safety plan: "watch"
- Intensive outpatient treatment
- Medication: selective serotonin reuptake inhibitor, sleeping aid
- Remove harm

High Risk: Emergency

- Inpatient treatment
- Petition for involuntary admission

Practice guideline for the assessment and treatment of patients with suicidal behaviors. Am J Psychiatry. 2003 Nov;160(11 Suppl):1-60.

Acute treatment of self-destruction and suicidal behavior



Mavrogiorgou P, et al. Dtsch Arztebl Int. 2011 Apr;108(13):222-30.

Conclusion

- 📍 Psychiatric emergencies as an acute disturbance of thought, behavior, or mood that require prompt intervention to prevent imminent danger
- 📍 Management of psychiatric emergencies is first dependent on whether the patient is a potential harm to themselves or others, and other factors affecting urgency
- 📍 Medications used focus first on calming the patient and then specific treating the disease/cause of the psychiatric symptoms
 - Benzodiazepines
 - Antipsychotics (either typical or atypical agents)