

FARMACOTERAPIA DEL DISTURBO BIPOLARE

Marco Sættoni*^o, Paolo Bartoletti^{o**}

*Dipartimento di Psichiatria NFB, Università di Pisa

^o Scuola di Psicoterapia Cognitiva SPC Grosseto

**Istituto di Psicologia e Psicoterapia Comportamentale e Cognitiva, IPSICO, Firenze

Riassunto

La terapia farmacologica è la componente centrale ed indispensabile del trattamento del disturbo bipolare: gli scopi specifici sono quelli di curare la sintomatologia attuale e di ridurre la frequenza, la gravità e le conseguenze delle ricorrenze, favorendo un miglioramento del funzionamento psicosociale della persona.

La distinzione fra forme bipolari e unipolari, fra bipolari I e bipolari II, stati misti e ciclotimia non rappresenta sufficientemente la grande eterogeneità dei disturbi dell'umore; per questo motivo da più di 20 anni alcuni autori suggeriscono di passare ad un concetto di spettro, ad una visione in *continuum* in cui, ad un estremo troviamo la depressione unipolare e, all'altro estremo, il disturbo bipolare I. In questa rassegna dei trattamenti farmacologici l'intervento è suddiviso in 4 fasi: terapia delle fasi depressive, terapia delle fasi espansive, terapia delle fasi miste, terapia di mantenimento e di profilassi.

Risulta evidente che è poco probabile che un solo farmaco possa risolvere tutti i problemi posti dal trattamento e quasi sempre si rendono necessarie "polifarmacoterapie". Fondamentale è un corretto riconoscimento delle caratteristiche fenotipiche della depressione per un uso corretto degli antidepressivi e l'evitamento di switch ipo- o maniacali o l'induzione di un decorso a cicli rapidi.

La costruzione di una buona alleanza terapeutica è cruciale per migliorare l'esito della terapia ed evitare il problema della non aderenza al trattamento.

Parole chiave: disturbo bipolare, farmaci, farmacoterapia, spettro, switch, alleanza terapeutica, compliance

PHARMACOTHERAPY OF BIPOLAR DISORDER

Abstract

Pharmacological therapy is the central and necessary component of bipolar disorder treatment: its specific aims are curing current symptomatology and produce a decrease in rate and reduce severity and consequences of recurrence, improving patient psychosocial functioning.

The distinction between bipolar and unipolar features, between bipolar I and II features, mixed episodes and cyclothimia is not representative of the wide heterogeneity of mood disorders; for this reason, since more than 20 years some authors have been suggesting to use the concept of spectrum, looking at the

problem as a *continuum*, with unipolar depression at one pole and bipolar I disorder at the opposite pole.

In this review of pharmacological treatments, a 4 phases-intervention are considered: depressive phase therapy, expansive phase therapy, mixed phase therapy and maintenance prophylaxis therapy.

It's now an evidence that a unique medication is unlikely to solve all the problems associated with treatment, and in almost all the cases "poli-pharmacotherapies" become necessary. To correctly recognize the phenotypic features of depression is of primary importance for a correct use of antidepressant and for avoiding ipo- or manic switching or rapid cycling induction.

Building up an effective therapeutic alliance is crucial for improving therapy outcome and avoiding the problem of lack of compliance to treatment.

Key words: bipolar disorder, medications, pharmacotherapy, spectrum, switch, therapeutic alliance, compliance

Premessa

Scopo di questo nostro contributo è fare il punto sullo stato dell'arte nella farmacoterapia del disturbo bipolare, quali farmaci sono a disposizione e quali sono i modi e i tempi di somministrazione. L'uso dei farmaci viene d'altra parte riconosciuto componente centrale ed indispensabile del trattamento e molti composti si sono rivelati efficaci nelle fasi acute della malattia, così come nella prevenzione delle ricadute; gli scopi specifici della terapia farmacologica del disturbo bipolare sono quelli di curare la sintomatologia attuale e di ridurre la frequenza, la gravità e le conseguenze delle ricorrenze, favorendo un miglioramento del funzionamento psicosociale della persona.

Nell'affrontare un tema del genere ci pare però opportuna una precisazione sulla psicopatologia dei disturbi dell'umore ed il loro inquadramento nosografico nei sistemi classificativi internazionali. Questi evidenziano due gruppi sindromici, quello dei disturbi depressivi ricorrenti e quello dei disturbi bipolari. I primi si distinguono dai secondi per l'assenza in anamnesi di episodi maniacali, ipomaniacali o misti ovvero sia i disturbi bipolari si caratterizzano, dal punto di vista psicopatologico, per il verificarsi di fasi di umore euforico, gioioso, spesso anche irritabile, con aumento dei livelli di energia, logorrea, aumento dell'autostima, impulsività, disinibizione comportamentale, ridotto bisogno di sonno, aumento dell'attività sessuale. Quando l'intensità del quadro clinico compromette il funzionamento sociale o lavorativo o si rende necessaria l'ospedalizzazione si parla di episodio maniacale altrimenti di episodio ipomaniacale; si parla di disturbo bipolare I quando agli episodi depressivi si alternano episodi maniacali e di disturbo bipolare II quando si alternano quelli ipomaniacali. Se abbiamo una simultanea presenza di sintomi depressivi e sintomi espansivi si parla di stati misti; mentre quando si passa continuamente da episodi di flessione timica ad episodi di eccitamento si parla di ciclotimia.

Questa distinzione fra forme bipolari e unipolari, fra bipolari I e bipolari II, stati misti e ciclotimia non è solo accademica perché come vedremo esistono profonde differenze sul piano della risposta ai trattamenti farmacologici ma purtroppo non è sufficiente a rappresentare la grande eterogeneità dei disturbi dell'umore. Da più di 20 anni alcuni autori (Akiskal et al. 1979; Akiskal e Pinto 1983; Cassano et al. 2004) suggeriscono perciò di passare ad un concetto di spettro, ad una visione in *continuum* in cui, ad un estremo troviamo la depressione unipolare e, all'altro estremo, il disturbo bipolare I. Anche nei soggetti con una storia di depressione ricorrente ed anamnesi negativa per episodi maniacali o ipomaniacali si trovano d'altronde assai spesso elementi della componente espansiva del tono dell'umore il cui riconoscimento è basila-

re per una corretta impostazione del trattamento farmacologico.

In questa rassegna dei trattamenti farmacologici disponibili alla luce delle linee guida internazionali costruite secondo il modello della medicina basata sulle prove di efficacia (APA 2002), pur mantenendo una visione classica della suddivisione dei disturbi dell'umore, faremo, quando necessario, riferimento anche agli aspetti di "spettro dei disturbi dell'umore" e suddivideremo il tutto in:

- 1) terapia delle fasi depressive;
- 2) terapia delle fasi espansive;
- 3) terapia delle fasi miste;
- 4) terapia di mantenimento e di profilassi.

La terapia delle fasi depressive

Non esistono sostanziali differenze di presentazione clinica della depressione fra forme unipolari e forme bipolari e i farmaci antidepressivi (AD) a disposizione sono ugualmente efficaci nel ridurre la sofferenza depressiva, ma nel continuum dei disturbi dell'umore, quanto più ci spostiamo verso la situazione dei bipolari I tanto più dobbiamo essere cauti nell'impiego di questi medicinali per evitare il rischio di viraggi in fase espansiva.

Si può dire che la storia dell'uso di antidepressivi inizia con la fine degli anni cinquanta e la scoperta di specifici effetti sul tono dell'umore dell'imipramina. Nelle decenni successive l'armamentario farmacologico dello psichiatra si è notevolmente arricchito ed alla famiglia dei tricyclici, cui appartiene l'imipramina, si sono poi aggiunte altre tipologie, come gli inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO), gli inibitori selettivi del reuptake¹ della serotonina (SSRI), della noradrenalina, inibitori misti del reuptake (serotonina e noradrenalina, serotonina e dopamina, ecc.). Non è questa la sede per una rassegna sistematica di tutte queste classi farmacologiche e ci limitiamo ad alcune brevi considerazioni oltre che riportare una tabella riassuntiva dei farmaci antidepressivi commercializzati in Italia (tab. 1).

Allo stato attuale gli AD più impiegati sono sicuramente i cosiddetti SSRI come sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, citalopram (ed il suo derivato S-citalopram), paroxetina, seguiti da composti ad azione mista, serotoninergica e noradrenergica come venlafaxina, mirtazapina e duloxetina. Tutti questi composti si sono dimostrati assai più maneggevoli dei vecchi tricyclici ed IMAO, con minori effetti collaterali sia nel breve che nel medio-lungo termine ma pongono comunque alcuni problemi assai rilevanti anche nell'ottica di un terapeuta cognitivo-comportamentale. Ci riferiamo in particolar modo a quella sorta di eccessivo distacco emotivo-affettivo che può confondersi poi con aspetti di apatia ed anedonia e che è frequentemente osservato nei soggetti da lungo tempo in trattamento. Altri effetti collaterali di rilievo clinico sono l'aumento del peso corporeo che si esplica attraverso vari meccanismi ma soprattutto attraverso un maggior appetito ed una maggiore ricerca di carboidrati (pane, pasta, dolci, ecc.) e le disfunzioni sessuali come riduzione del desiderio sessuale e ritardo orgasmico fino a quadri di anorgasmia. Ma nella terapia della depressione bipolare l'effetto collaterale avverso più temuto

¹ Per inibizione del reuptake si intende il meccanismo con cui il farmaco blocca il ritorno del neurotrasmettitore dal vallo sinaptico all'interno della cellula aumentando così la disponibilità dello stesso per il recettore postsinaptico.

Tabella 1: farmaci antidepressivi

Classe farmacologica	Molecola	Meccanismo d'azione	Dosaggi mg/die
Triciclici	Amitriptilina	Inibizione del reuptake (5HT>Na)	75-250
	Clomipramina	Inibizione del reuptake (5HT>Na)	75-250
	Desipramina	Inibizione del reuptake (5HT<Na)	75-250
	Dotiepina	Inibizione del reuptake (5HT=Na)	75-100
	Imipramina	Inibizione del reuptake (5HT<Na)	75-250
	Nortriptilina	Inibizione del reuptake (5HT<Na)	75-150
	Trimipramina	Inibizione del reuptake (5HT<Na)	75-250
IMAO	Tranilcipromina	Inibizione del catabolismo 5HT, NA e DA	10-30
SSRI	Citalopram	Inibizione selettiva della ricaptazione della serotonina	20-60
	Fluoxetina	Inibizione selettiva della ricaptazione della serotonina	20-60
	Fluvoxamina	Inibizione selettiva della ricaptazione della serotonina	100-300
	Paroxetina	Inibizione selettiva della ricaptazione della serotonina	20-60
	Sertralina	Inibizione selettiva della ricaptazione della serotonina	50-200
SNRI	Venlafaxina	Inibizione della ricaptazione di 5HT e (dose dipendente) di NA	75-375
	Duloxetina	Inibizione della ricaptazione di 5HT e di NA	30-120
	Mirtazapina	Blocco autorecettori alfa-2, blocco postsinaptico 5HT-2a 5HT3	15-45
NARI	Reboxetina	Inibizione selettiva della ricaptazione di NA	4-12
Atipici	Maprotilina	Inibizione ricaptazione prevalente di NA	50-150
	Mianserina	Blocco recettori presinaptici alfa-2	60-120
	Trazodone	Inibizione ricaptazione prevalente di 5HT e blocco recettori postsinaptici 5HT2	75-300
	Viloxazina	Inibizione ricaptazione prevalente di NA	200-400
	Ademetionina	Azione sui meccanismi post-sinaptici di traduzione di segnale	400-1600
	Nefazodone	Inibizione ricaptazione selettiva di 5HT e blocco recettori postsinaptici 5HT2	300-600

è ovviamente il passaggio ad una fase di eccitamento ed in questo senso il rischio si considera elevato con i triciclici (oscilla tra il 6 ed il 50% in relazione al principio attivo e alla durata di terapia), intermedio con venlafaxina (13%) e bupropione (11%), minimo con gli SSRI. Nel caso del disturbo bipolare I viene quindi consigliato dalle varie linee guida internazionali di evitare l'uso di AD e trattare l'episodio depressivo direttamente con Sali di litio o lamotrigina (un antiepilettico stabilizzante dell'umore che vedremo più avanti). Ma la situazione più insidiosa è con i bipolari II o comunque quando ci spostiamo verso il polo depressivo del nostro spettro dove, come già accennato, la quantità di elementi bipolari presenti può rendere complicato l'uso degli AD; in questi casi può essere difficile discriminare fra una naturale gioia ed uno stato di subeccitamento. Il paziente avverte una sensazione di pieno benessere psicofisico e il più delle volte giunge alla nostra osservazione non lamentando una sofferenza sul piano timico ma solo per la presenza di un disturbo in comorbidità (per esempio crisi di panico o manifestazioni di tipo ossessivo-compulsivo) oppure perché spinto dalle persone a lui più vicine che hanno notato un aumento dei livelli di energia e delle attività, l'ottimismo, la disinibizione comportamentale, la maggiore irritabilità. Questi soggetti spesso considerano uno stato normale quello dell'ipomaniacalità e la inseguono costantemente, spesso con condotte di abuso o di *sensation seeking* (da non sottovalutare il dato che praticamente la metà dei pazienti bipolari II ha un abuso di sostanze secondo Weissmann et al. 1978) e le conseguenze sull'adattamento sociale e lavorativo possono essere altrettanto invalidanti di quelle osservate nel disturbo bipolare I. Il riconoscimento degli stati ipomaniacali non è così scontato come ben evidenziato da Hantouche et al. (1998) con una ricerca multicentrica in cui 250 soggetti con diagnosi di episodio depressivo maggiore secondo i criteri del manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali dell'associa-

Farmacoterapia del Disturbo Bipolare

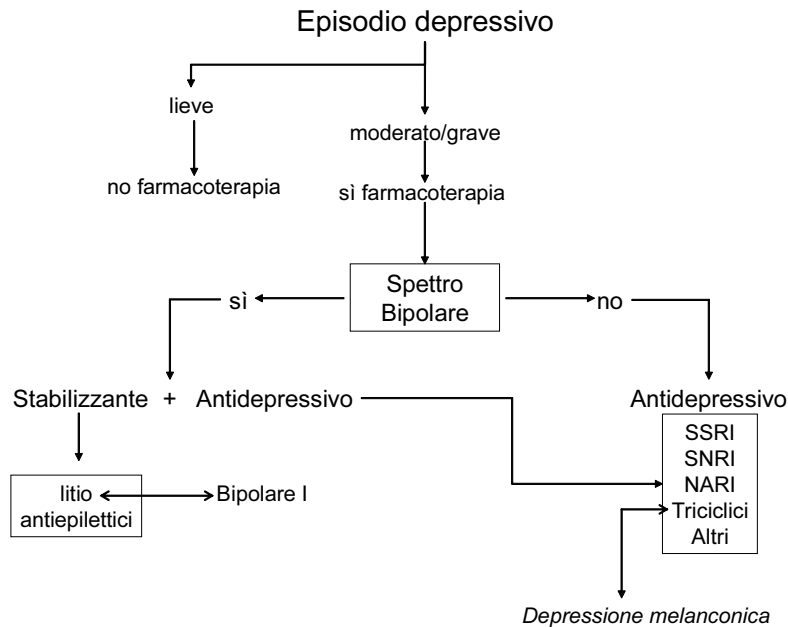
zione degli psichiatri americani (DSM-IV, APA 1994) sono stati sottoposti, da parte di psichiatri, prima ad una intervista strutturata secondo gli stessi criteri e in un secondo momento ad un questionario che includeva anche una checklist per i sintomi ipomaniacali ed il questionario per i temperamenti affettivi. Ebbene, in prima battuta la diagnosi di bipolare II avveniva nel 22% per poi salire al 40% utilizzando criteri più accurati.

L'uso degli AD nelle forme bipolari è sconsigliato anche a causa della frequente osservazione dell'induzione dei cosiddetti cicli rapidi ovvero all'intensificarsi della frequenza delle oscillazioni del tono dell'umore sia in senso depressivo che in senso espansivo; si definisce disturbo bipolare a cicli rapidi la condizione morbosa in cui si verificano almeno quattro episodi l'anno (depressivi, maniacali, ipomaniacali, misti).

Altra considerazione importante è sull'efficacia. Le indagini metanalitiche e vari trial clinici suggeriscono che i vari antidepressivi hanno pari efficacia nel risolvere la sintomatologia depressiva, per cui la scelta del tipo di farmaco avverrà sulla base del singolo paziente, sugli effetti collaterali previsti, le preferenze del soggetto e i costi (Geddes et al. 2003). È però necessario utilizzare il farmaco con tempi e dosi adeguati. Come sottolineano Kaplan e Sadock (2001), il più comune errore medico che porta all'insuccesso del tentativo terapeutico con un antidepressivo è l'uso di una dose troppo bassa per un periodo troppo breve. Si devono generalmente aspettare almeno quattro settimane dall'inizio del trattamento prima di valutare l'efficacia e comunque stabilizzare i miglioramenti ottenuti con terapia di mantenimento di almeno 4-6 mesi fatta salva ovviamente l'assenza di fasi espansive.

Una proposta di algoritmo decisionale potrebbe essere la seguente (fig. 1). Passo primo di

Figura 1: *algoritmo del trattamento farmacologico dell'episodio depressivo*



fronte ad un quadro depressivo è la valutazione della necessità o meno di un intervento farmacologico, consigliato quando l'intensità è definibile da moderata a grave, il che, tradotto in termini psicometrici, potrebbe per esempio corrispondere ad un punteggio alla Hamilton Depression Rating Scale superiore a 19-20 (*The Hamilton Rating Scale for Depression*, Hamilton 1960).

Secondo passo è la ricerca degli aspetti di bipolarità; se questi sono di minima entità o trascurabili, riteniamo ragionevole iniziare un trattamento con un antidepressivo, in genere della classe degli SSRI perché come già sottolineato sono vantaggiosi sul piano della maneggevolezza ma se le caratteristiche dell'episodio sono quelle della classica melancolia ci sono indicazioni all'uso dei vecchi triciclici.

In caso di non risposta si passa all'utilizzo degli AD ad inibizione "mista" o a varie associazioni. Se sono presenti elementi significativi dello spettro bipolare si impone l'associazione fra AD e stabilizzante del tono dell'umore; nel caso del disturbo bipolare I è preferibile soprassedere sull'uso dell'antidepressivo e, come già detto, utilizzare solo una terapia con stabilizzanti. L'uso del litio, considerati gli importanti effetti collaterali, dovrebbe essere limitato ai soggetti con diagnosi di disturbo bipolare I.

La terapia delle fasi espansive (ipomaniacali, maniacali)

Obiettivo specifico della terapia farmacologica in queste fasi di alterazione del tono dell'umore è ovviamente il ritorno più rapido possibile alle condizioni di eutimia e i farmaci con specifica azione antimaniacale sono innanzi tutto gli antagonisti dopaminergici o antipsicotici o neurolettici, cui si associano le benzodiazepine (BDZ) o ansiolitici, per contenere le dosi e la tossicità degli antipsicotici e gli stabilizzanti timici (antiepilettici e litio quando l'episodio è francamente maniacale).

L'uso degli antipsicotici nel disturbo bipolare è assai diffuso; in un campione di 320 pazienti con disturbo bipolare, Toni et al. (2000) hanno trovato una prevalenza *lifetime* di assunzione di neurolettici pari al 67% e solo il 12% dei soggetti ospedalizzati per mania non veniva trattato con antipsicotici. Abbiamo però purtroppo da rilevare che i pazienti con disturbo bipolare paiono più sensibili agli effetti collaterali avversi di questi farmaci, in particolare mostrano più frequentemente discinesie tardive (movimenti involontari ed incoercibili di protrusione della lingua e delle labbra, di masticazione e di suzione, ecc. che insorgono dopo una prolungata assunzione) e gravi episodi psicotici in seguito alla riduzione o sospensione ancora dopo un lungo periodo di uso. Inoltre il diabete (così come l'obesità, l'ipertensione e il tabagismo) è più frequente nei pazienti con disturbi dell'umore che nella popolazione generale e con gli antipsicotici di nuova generazione le alterazioni della glicemia non sono infrequenti.

La tendenza attuale è comunque quella di trattare gli episodi espansivi con gli antipsicotici di nuova generazione come olanzapina, clozapina, risperidone, quetiapina, aripiprazolo rispetto ai classici clorpromazina, aoperidolo, tioridazina, clotiapina, ecc. (vedi la figura 2 per un elenco degli antipsicotici disponibili), per la minore incidenza (quasi assenza) degli effetti collaterali come il parkinsonismo (rigidità, bradicinesia, tremore a riposo), le distonie acute (contrazioni ritmiche, periodiche dei muscoli assiali che si manifestano con crisi oculogire, retrocollo, apertura forzata della bocca, protrusione e/o intrusione della lingua) e l'acatisia (esperienza soggettiva di disagio motorio, consistente nell'impossibilità di star seduti, nel bisogno incessante di alzarsi e muoversi, stirarsi le gambe, battere i piedi, muovere il corpo).

Figura 2: antipsicotici

Antipsicotici

Tipici

- Aloperidolo (Serenase, Haldol)
- Bromperidolo (Impromen)
- Clorpromazina (Largactil, Prozin)
- Perfenazina (Trilafon)
- Clotiapina (Entumin)
- Pimozide (Orap)
- Flupentixolo (Clopixol)
- Tioridazina (Melleril)
- Pipamperone (Piperonil)

Atipici

- Clozapina (Leponex)
- Risperidone (Belivon, Risperdal)
- Olanzapina (Zyprexa)
- Quetiapina (Seroquel)
- Aripiprazolo (Abilify)

L'uso degli antipsicotici presenta spesso un importante problema, quale l'aumento del peso corporeo con tutte le complicazioni che ne derivano (sofferenza cardiovascolare e dell'apparato osteoarticolare). L'aumento di peso è legato a molteplici meccanismi quali l'aumento dell'appetito correlato a sua volta al blocco dei recettori istaminergici, serotoninergici (sottotipo c) e dopaminergici, la spiccata appetizione per i carboidrati, la frequente secchezza delle fauci e la maggiore necessità d'ingestione di bevande, la riduzione del consumo energetico e l'inibizione della mobilizzazione delle riserve di grasso a causa del blocco dei recettori noradrenergici, lo sviluppo di resistenza alla leptina, ormone che favorisce il consumo dei grassi corporei.

Fra gli antiepilettici di validata efficacia nel trattamento degli episodi espansivi si ricordano innanzi tutto il valproato di sodio e la carbamazepina mentre per i composti di più recente introduzione (oxcarbazepina, lamotrigina, topiramato, gabapentin, pregabalin) i dati, seppure promettenti, necessitano di ulteriori verifiche cliniche. L'efficacia del litio è sostenuta da numerose evidenze sperimentali; è stato comunque osservato che l'efficacia antimaniacale si verifica in questi casi dopo una latenza terapeutica di 3-6 settimane.

La terapia delle fasi miste

Gli episodi di alterazione del tono dell'umore non hanno sempre una chiara tonalità depressiva o ipomaniacale o maniaca e nella letteratura psicopatologica classica, alla quale si rimanda, si trovano ampie descrizioni dei cosiddetti "stati misti" caratterizzati dalla presenza contemporanea di sintomi di opposta polarità. I quadri di più comune riscontro si caratterizzano per la forte ansia, la logorrea, il desiderio e le idee di morte, la disforia, la presenza di idee autolesive associate a tensione, agitazione, spiccata impulsività autoaggressiva cui ne consegue un alto rischio di suicidio. Sono più frequenti nel sesso femminile e spesso si associano a manifestazioni psicotiche. Come aveva già riportato Kraepelin (1913), cui si deve la prima descrizione organica degli stati misti, la presenza di episodi siffatti peggiora la prognosi sia a breve che a lungo termine.

Si tratta di condizioni in cui si predilige l'impiego di antiepilettici stabilizzanti del tono dell'umore per il frequente riscontro di scarsa efficacia del litio in tali situazioni; fra questi valproato, carbamazepina e oxcarbazepina sono i più indicati dalle linee guida internazionali. La carbamazepina ha, a differenza del litio, un effetto sedativo e una rapidità di azione simile a quella dei neurolettici. L'uso degli antidepressivi deve essere particolarmente cauto per il rischio di una accentuazione della fenomenica ansiosa. Gli antipsicotici ugualmente devono essere attentamente calibrati per evitare un aggravamento della componente depressiva ma in particolare perfenazina e simili fra i neurolettici tradizionali e olanzapina e quetiapina fra i nuovi antipsicotici paiono essere un valido presidio per il trattamento delle fasi miste.

La terapia di mantenimento e di profilassi

Nella farmacoterapia dei disturbi dello spettro bipolare, la prevenzione delle ricadute è la scommessa più importante e difficile da vincere nonostante siano disponibili vari farmaci. Certo è che una buona consapevolezza di malattia, un'adeguata adesione alla terapia prescritta ed un monitoraggio attento della stessa sono obiettivi preliminari indispensabili da raggiungere per poter giudicare l'efficacia stabilizzante nel tempo. Gli interventi di psicoeducazione sono così determinanti per migliorare l'esito delle farmacoterapie.

Nell'esposizione della terapia di profilassi conviene tenere distinto il disturbo bipolare I dagli altri quadri per la specificità d'intervento in tale contesto, come già accennato, dei sali di litio. Quali sono vantaggi e svantaggi di questa terapia? Un decorso del disturbo caratterizzato dal ciclo mania-depressione-eutimia e poi di nuovo mania-depressione-eutimia è particolarmente sensibile agli effetti positivi del litio mentre non lo sono gli stati misti (Maj 1990; Ghaemi e Goodwin 2001). Il trattamento con litio riduce il rischio suicidario di circa otto volte (Tondo et al. 1998); il litio sarebbe dotato di un effetto neuroprotettivo e neurotrofico misurabile attraverso la concentrazione corticale di N-Acetil-Aspartato valutata tramite la risonanza magnetica spettroscopica (già dopo 4 settimane di terapia aumentano i livelli dell'NAA). Il litio induce assai frequentemente una situazione di ipotiroidismo e può ridurre la funzionalità renale, inibisce il normale funzionamento dell'insulina con inevitabili ripercussioni sul metabolismo degli zuccheri; quando sospeso, è seguito da una recrudescenza del disturbo e, soprattutto, dallo sviluppo di una certa resistenza per cui se nuovamente assunto, si assiste spesso ad una spiccata latenza d'azione. La terapia con il litio esige un attento e specifico controllo medico con dosaggi periodici dello stesso nel sangue (la cosiddetta litiemia che deve restare fra i valori di 0,5 e 1,0 mEq/l) per evitare fenomeni di accumulo ed intossicazione che si esprimono con nausea, vomito, diarrea, sapore metallico in bocca, astenia muscolare e fini tremori alle estremità, atassia, e, soprattutto, poliuria e polidipsia (segni inequivocabili di intossicazione).

L'alternativa al litio è costituita innanzi tutto dagli antiepilettici e dagli antipsicotici atipici, inizialmente commercializzati per il trattamento delle forme schizofreniche e le psicosi resistenti ed ultimamente studiati anche per la prevenzione delle ricadute affettive. Nella figura 3 sono elencati gli antiepilettici utilizzabili nella prevenzione delle ricadute da soli nelle varie forme dello spettro bipolare o in associazione ai Sali di litio quando non sufficienti da soli a controllare il decorso di un disturbo bipolare I.

Fra questi, i dati più forti di efficacia sono per il valproato, la carbamazepina, l'oxcarbazepina e la lamotrigina. Le insidie di questi farmaci sono innanzi tutto la tendenza all'aumento del peso corporeo ed una variabile compromissione delle capacità attentive e di concentrazione. La dose consigliata di valproato è di 20-30 mg/kg di peso corporeo al giorno per raggiungere un livello

Figura 3: antiepilettici stabilizzanti del tono dell'umore

Gli antiepilettici

- Carbamazepina (*Tegretol*®)
- Oxcarbazepina (*Tolep*®)
- Valproato (*Depakin*®)
- Lamotrigina (*Lamictal*®)
- Topiramato (*Topamax*®)
- Gabapentin (*Neurontin*®)
- Pregabalin (*Lyrica*®)

nel siero fra 50 e 125 mg/mL. Per la carbamazepina il dosaggio medio di mantenimento è approssimativamente 1000mg/giorno, ma può variare da 200 a 1600 mg/giorno nella pratica clinica di routine; la concentrazione nel siero tra 4 ed 12 µg/ml è generalmente consigliata. La lamotrigina ha l'interessante proprietà di esercitare un'azione antidepressiva tanto da essere considerata di prima scelta nella terapia acuta della depressione bipolare ma pare ugualmente valida come terapia profilattica, il suo impiego necessita di particolare attenzione per il rischio di eruzione cutanea seria, rischio approssimativamente dello 0.3% in adulti e dell'1% nei bambini. La somministrazione di lamotrigina dovrebbe essere di 25 mg/giorno per le prime due settimane, e successivamente, di 50 mg per la terza e quarta settimana. Successivamente, è possibile aggiungere 50 mg/settimana fino alle dosi di 200-400 mg al giorno.

Considerazioni finali

Questo piccolo contributo di revisione sulle possibilità d'intervento farmacologico nei disturbi dello spettro bipolare evidenzia innanzi tutto che è poco probabile che un solo farmaco possa risolvere tutti i problemi posti dal trattamento e quasi sempre si rendono necessarie "polifarmacoterapie". E' poi basilare un corretto riconoscimento delle caratteristiche fenotipiche della depressione per un uso corretto degli antidepressivi e l'evitamento di switch ipo- o maniacali o l'induzione di un decorso a cicli rapidi. La significativa prevalenza di effetti collaterali avversi, nel breve, medio e lungo termine e la necessità di un attento e continuo controllo medico impongono la costruzione di una buona alleanza terapeutica, anche per ridurre gli elevati livelli di non aderenza al trattamento (circa la metà dei soggetti con disturbo bipolare non assume adeguatamente i trattamenti prescritti, Greenhouse et al. 2000) e migliorare l'esito della terapia.

Marco Saettoni, Paolo Bartoletti

Bibliografia

- Akiskal HS, Khani M, Scott-Strauss A (1979). Cyclothymic temperamental disorders. *Psychiatric Clinics of North America* 2, 527-554.
- Akiskal HS, Pinto A (1983). Familiarity of temperament in bipolar disorder: support for a genetic spectrum. *Journal of Affective Disorders* 85,1-2, 153-168.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed.* Washington, DC.
- American Psychiatric Association (2002). Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* 159.
- Cassano GB, Rucci P, Frank E, Fagiolini A, Dell'Osso L, Shear MK (2004). The Mood Spectrum in Unipolar and Bipolar Disorders: arguments for a unitary approach. *Am J Psychiatry* 161, 1264-9.
- Geddes JR, Carney SM, Davies C (2003). Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 361, 9358, 653-61.
- Ghaemi SN, Goodwin FK (2001). Long-term naturalistic treatment of depressive symptoms in bipolar illness with divalproex vs. lithium in the setting of minimal antidepressant use. *J Affect Disord* 65, 3, 281-7.
- Greenhouse WJ, Meyer B, Johnson SL (2000). Coping and medication adherence in bipolar disorder. *J Affect Disorders* 59, 3, 237-41.
- Hamilton M (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 25, 56-62.
- Hantouche EG, Akiskal HS, Lancrenon S, Allilaire JF, Sechter D, Azorin JM, Bourgeois M, Fraud JP, Châtenet-Duchêne L (1998). Systematic clinical methodology for validating bipolar-II disorder: data in mid-stream from a French national multi-site study (EPIDEP). *J Affect Disorders* 50, 2-3, 163-73.
- Kaplan HI, Sadock BJ (2001). *Psichiatria. Manuale di Scienze del Comportamento e Psichiatria Clinica.* VIII Ed. 2 vol. Centro Scientifico Internazionale, Torino.
- Kraepelin E (1913). *Psichiatrie. Ein Lehrbuch für studierend und Ärzte.* Ottava Edizione, JA Barth Leipzig.
- Maj M (1990). Clinical prediction of response to lithium prophylaxis in bipolar patients: the importance of the previous pattern of course of the illness. *Clin Neuropharmacol* 13, Suppl 1, S66-70.
- Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, Floris G (1998). Lithium maintenance treatment: Depression and mania in bipolar I and II disorders. *Am J Psychiatry* 155, 638-45.
- Toni C, Perugi G, Frare F, Mata B, Vitale B, Mengali F, Recchia M, Serra G, Akiskal HS (2000). A prospective naturalistic study of 326 panic-agoraphobic patients treated with antidepressants. *Pharmacopsychiatry* 33, 4, 121-31.
- Weissman M, Myers J (1978). Affective disorders in a U. S. urban community. *Archives of General Psychiatry* 35,1, 304-311.

Indirizzo per la corrispondenza

Dott. Marco Saettoni, Studio di Psicoterapia SPC Grosseto, Via Lanza 26, Grosseto, Tel. 333 4857859, e-mail marcosaettoni@yahoo.it