

AU-CNS onlus



Helping people to understand
neuroscientific updates

Associazione per l'Utilizzo delle
Conoscenze Neuroscientifiche
a fini Sociali
Petrinara, Toscana - Pisa



G. De Lisio

Istituto di Scienze del Comportamento
"G. De Lisio"
Carrara - Pisa

Aggiornamenti in PSICHIATRIA

II

Diretti da
Giulio Perugi e Iero Marenmani

PACINI editore
MEDICINA

AU-CNS
Onlus

Aggiornamenti in PSICHIATRIA

supplemento a Heroin Addiction and Related Clinical Problems

Direttori Scientifici

GIULIO PERUGI - Pisa
ICRO MAREMMANI - Pisa

Comitato di Redazione

MATTEO PACINI - Carrara
SONIA LUBRANO - Pisa

Direttore Responsabile

ICRO MAREMMANI - Pisa

Comitato Scientifico Editoriale

MARCO BATTAGLIA - Milano
ROBERTO BRUGNOLI - Roma
GRAZIELLA DE MONTIS - Sassari
JOSEPH A. DELTITO - Rowayton, CT, USA
CARLA GAMBARANA - Siena
ANDREAS HERFURT - Muenster, G
MERCEDES LOVRECIC - Ljubljana, SLO
GABRIELE MASI - Pisa
LUCA PANI - Cagliari
PIER PAOLO PANI - Cagliari
GIORGIO PEREZ - Milano
SALVATORE SIGNORETTA - Carrara
FABRIZIO STARACE - Napoli
ALESSANDRO TAGLIAMONTE - Siena
CRISTINA TONI - Carrara

Segreteria

AU-CNS onlus
Via XX Settembre, 83
55045 - Pietrasanta, Lucca
Tel. 0584-790073
Fax 0584-72081
E-mail: aucns.onlus@inwind.it

Istituto di Scienze del Comportamento
"G. De Lisio"
Viale Monzoni, 3
54031 - Carrara
Tel. e Fax 0585-855388
E-mail: iscdelisisio@virgilio.it

Edizione

Pacini Editore S.p.A.
Via Gherardesca, 1
56121 Ospedaletto (Pisa)
Tel. 050-313011
Fax 050-3130300

AU-CNS onlus
Via XX Settembre, 83
55045 - Pietrasanta, Lucca
Tel. 0584-790073
Fax 0584-72081
E-mail: aucns.onlus@inwind.it

Aggiornamenti in Psichiatria

Supplemento alla rivista Heroin Addiction & Related Clinical Problems Vol 6(1)-2004

Registrazione del Tribunale di Pisa n° 5 del 9-3-2000

© 2004 Tutti i diritti sono riservati.

Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo (comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore

Finito di stampare nel mese di Febbraio 2004 presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Pisa

Aggiornamenti in PSICHIATRIA

I NUOVI ANTIEPILETTICI NEL
TRATTAMENTO DEL DISTURBO
BIPOLARE

Giulio Perugi
Giuseppe Ruffolo

Istituto di Scienze del Comportamento "G. De Lisio"
Carrara, Pisa
Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie
Università di Pisa

ISC
AU-CNS onlus

I NUOVI ANTIEPILETTICI NEL TRATTAMENTO DEL DISTURBO BIPOLARE

Giulio Perugi ^{1,2}, Giuseppe Ruffolo ¹.

¹ *Istituto di Scienze del Comportamento "G. De Lisio", Pisa*

² *Dipartimento di Psichiatria NFB, Università di Pisa*

RIASSUNTO

La disponibilità di nuovi antiepilettici ha consentito di ampliare l'armamentario terapeutico a disposizione per il trattamento dei disturbi dell'umore. Oxcarbazepina, gabapentin, lamotrigina e topiramato hanno fornito risultati promettenti nel trattamento delle forme refrattarie di Disturbo Bipolare, in monoterapia così come in associazione con stabilizzanti classici, antipsicotici ed antidepressivi. Inoltre, alcuni di essi presentano una migliore tollerabilità con un profilo di effetti collaterali favorevole che, a parità di efficacia e maneggevolezza, può consentire di migliorare significativamente la compliance dei pazienti nei confronti della farmacoterapia. Allo stesso tempo, l'ampliamento della gamma di strumenti terapeutici efficaci e sicuri per la depressione bipolare appare una chiara priorità clinica, vista la crescente consapevolezza dei rischi di viraggi e di aumento della ciclicità associati all'impiego a lungo termine di antidepressivi. Alcuni nuovi antiepilettici sono risultati promettenti in questo senso e le ricerche future dovranno specificarne il ruolo e delinearne la sequenza ottimale d'utilizzazione, così come le migliori associazioni da impiegare nei pazienti resistenti.

Parole chiave: Antiepilettici, oxcarbazepina, lamotrigina, gabapentin, topiramato, disturbo bipolare

SUMMARY

The availability of new antiepileptic drugs enlarged the treatment options for mood disorders. Promising results have been reported in the treatment of refractory bipolar disorders with oxcarbazepine, gabapentin, lamotrigine and topiramate, either in monotherapy or in combination (add-on) with classic mood stabilizers, antipsychotics and antidepressants. Moreover, some new antiepileptics are well tolerated and show less side effects in comparison with traditional mood stabilizers. In this way it might be possible to improve the compliance to the long term drug treatment. Finally, new antiepileptics seem to represent an effective and safe option for the treatment of bipolar depression. This is a clinically relevant possibility in consideration of the increased risk of switching and cyclicity associated with the employment of antidepressants. Further research is necessary in order to improve our knowledge on the clinical use of these drugs, their indications, the sequence of their utilisation, as well as their employment in combination with other drugs.

Keywords: Antiepileptics, oxcarbazepine, lamotrigine, gabapentin, topiramate, bipolar disorder

INTRODUZIONE

Il Disturbo Bipolare è una malattia comune, colpisce dal 2 al 5% della popolazione, interessa tutto l'arco della vita e si associa ad un elevato tasso di morbilità e mortalità. L'esordio avviene più spesso durante l'adolescenza o l'età giovanile; nel tempo, le fasi di malattia tendono a divenire via via più frequenti, con in-

tervalli liberi progressivamente più brevi, spesso con sintomatologia residua interepisodica di gravità variabile. Nelle fasi avanzate di malattia il deterioramento sul piano del funzionamento individuale e sociale può essere rilevante e la risposta ai trattamenti psicofarmacologici è meno favorevole. E' quindi facilmente comprensibile

la necessità d'interventi terapeutici volti non solo alla gestione degli episodi acuti, ma anche alla profilassi delle ricadute a medio e a lungo termine.

I sali di litio hanno rappresentato per diversi anni l'unico trattamento specifico per le fasi d'eccitamento maniacale e per la prevenzione a lungo termine delle ricorrenze. A pochi anni

(Maj e coll., 1989; Post e coll., 1993). Successivamente vennero identificati altri sottogruppi caratterizzati da una scarsa risposta ai sali di litio; essi comprendevano pazienti con stato misto, rapida ciclicità, con andamento di malattia caratterizzato dalla successione depressione-manica-intervallo libero, con assenza di familiarità per disturbo bipolare, presenza di disturbi

Tabella 1. Limiti del Litio nel trattamento del Disturbo Bipolare	
▪	Efficace nel 60-70% dei quadri maniacali classici caratterizzati da euforia-grandiosità (meno del 40% di tutti gli episodi maniacali che giungono oggi all'osservazione clinica)
▪	Efficacia minore (percentuali di risposta di circa il 30%) negli Stati Misti (16-67% dei campioni clinici) e nei pazienti con 4 o più cicli all'anno (Rapidi-Ciclici: 10% dei quadri bipolari)
▪	A lungo termine può comparire tolleranza all'effetto terapeutico e profilattico
▪	Molti pazienti hanno scarsa compliance perché intolleranti agli effetti collaterali (sintomi cognitivi, aumento ponderale, tremori etc.)
▪	Controindicato in pazienti con: insufficienza renale, infarto acuto del miocardio, disturbi del ritmo e della conduzione cardiaca, scompenso cardiaco, ipotiroidismo, epilessia temporale, miastenia grave.

dalla sua introduzione il litio, eventualmente in associazione ad antidepressivi o neurolettici, ha assunto il ruolo di terapia standard del Disturbo Bipolare (Schou e coll., 1973) infatti veniva ritenuto generalmente molto efficace, con tassi di risposta stimati attorno al 70% o anche superiori. Queste osservazioni sono state tuttavia messe in dubbio man mano che, nella pratica clinica, venivano sottoposti al trattamento con litio pazienti che generalmente erano esclusi dagli studi clinici per la presenza di disturbi fisici o mentali in comorbidità, oppure di altre condizioni di frequente rilievo che si caratterizzano per la scarsa risposta ai trattamenti (Goodwin e Jamison, 1990; Post, 1990; Post e coll., 1990). Un ottimismo eccessivo sull'efficacia del litio derivò, inoltre, dai criteri di selezione per gli studi clinici di mantenimento; questi ultimi, infatti, includevano in larga misura pazienti con periodi di remissione interepisodica relativamente lunghi, venendo così escluse le forme più gravi, croniche o con decorso a cicli rapidi o continui (Prien e coll., 1973). Periodi d'osservazione più lunghi rivelarono inoltre l'esistenza di un sottogruppo di pazienti in cui il litio, dopo una buona risposta iniziale, dimostrava una perdita d'efficacia, apparentemente determinata da un meccanismo di tolleranza farmacodinamica

somatici o di abuso di sostanze, esordio precoce della malattia maniaco-depressiva (Post, 1990; Post e coll., 1990; 1996; 1997) (Tabella 1).

Con il passare del tempo sono venute alla luce anche le problematiche direttamente connesse all'impiego delle terapie aggiuntive con antidepressivi e neurolettici. Diversi autori (Kukopulos e coll., 1980; Wehr e Goodwin, 1987; Altschuler e coll., 1995; Post e coll., 1997) hanno avuto modo di sottolineare la non rara incapacità dei sali di litio nel prevenire alcuni viraggi maniacali o l'accelerazione dei cicli causati dall'uso di antidepressivi, evenienza, questa, particolarmente frequente in quei soggetti che fin dall'inizio presentano un andamento di malattia a cicli rapidi o continui. Anche l'uso di neurolettici, sia a breve che a lungo termine, presenta numerosi svantaggi, potendo indurre un aumento di gravità, frequenza e durata degli episodi depressivi (Kukopulos e coll., 1980; Ahlfors e coll., 1981). La presenza di effetti extrapiramidali in acuto e la comparsa di discinesie tardive nel lungo termine costituiscono, inoltre, un problema rilevante, dato che i pazienti bipolari risultano particolarmente suscettibili a questo tipo di effetti collaterali, con

un'incidenza del 20-40% (Hunt e Silversto-

ne, 1991; Sernayak e Woods, 1993). L'acatisia e l'appiattimento affettivo indotti da neurolettici possono, inoltre, ridurre l'adesione del paziente alle terapie.

La crescente consapevolezza dei limiti del trattamento con litio e delle conseguenze negative di tale terapia, eventualmente potenziata con neurolettici ed antidepressivi, ha dato impulso alla ricerca di trattamenti alternativi. In questo senso il riconoscimento delle capacità stabilizzanti dell'umore di alcuni antiepilettici ha permesso di allargare considerevolmente lo spettro di opzioni per il trattamento in acuto e a lungo termine (Tabella 2). Alcuni antiepilettici come la Carbamazepina (CBZ) ed il Valproato (VPA) sono entrati nell'uso corrente ed hanno affiancato il litio nel trattamento della mania e degli stati misti, nonché nella profilassi delle ricadute. Nonostante CBZ e VPA rappresentino delle alternative al litio valide e relativamente maneggevoli per il trattamento delle varie fasi della malattia maniaco-depressiva, i problemi che si incontrano nell'impiego di questi composti sono molteplici. Alcuni pazienti mostrano resistenza assoluta o parziale a tali farmaci, anche se usati in combinazione. In particolare alcuni quadri clinici caratterizzati da grande instabilità di decorso e da cronicità (ultra-rapidi ciclici, stati misti cronici, forme bipolari con sintomi psicotici incongrui, etc) risultano resistenti o mostrano risposte parziali con persistenza di sintomi residui (Tabella 3). Tra gli effetti collaterali che limitano maggiormente la compliance

sono problemi di impatto clinico rilevante, tali da limitare le possibilità di trattamento adeguato. Infine è opportuno ricordare che fenomeni di tolleranza a lungo termine all'effetto stabilizzante dell'umore sono stati riportati anche per CBZ, VPA, sia se usati in monoterapia che in combinazione (Post e coll., 1993; 1990; 1993). Nei modelli animali di tolleranza agli effetti della CBZ sulle crisi da kindling amigdaloido, questa risulta crociata con il VPA (Weiss e coll., 1993). Rimane da valutare se questo meccanismo possa giustificare la comparsa di tolleranza crociata a vari antiepilettici nel trattamento a lungo termine nel disturbo bipolare. La tolleranza sembra più evidente in alcuni pazienti che riassumono trattamenti stabilizzanti dopo un periodo più o meno lungo di sospensione. Da queste osservazioni si evince chiaramente come la disponibilità di nuovi composti dotati di un diverso profilo d'efficacia e di effetti collaterali, offra prospettive importanti e consenta di ampliare l'armamentario terapeutico a disposizione del clinico. Tra i nuovi antiepilettici, oxcamazepina, gabapentin, lamotrigina e topiramato sono risultati particolarmente promettenti.

OXCARBAZEPINA

L'Oxcamazepina (OXC) ha una struttura chimica simile a quella di CBZ, per questo motivo viene talvolta definita come il 10-cheto analogo della CBZ. quest'ultima. Sebbene le differenze strutturali possano sembrare minime,

Tabella 2. Meccanismo d'azione degli antiepilettici impiegati nel Disturbo Bipolare

	Canali del Sodio	Potenziamento GABA	Blocco aa eccitatori
Carbamazepina	++	-	-
Acido Valproico	++	?/+	?/+
Oxcamazepina	++	?	?
Gabapentin	+/?	-	-
Lamotrigina	++	-/?	?
Topiramato	++	+/?	+

e rendono problematico l'impiego a lungo termine degli stabilizzanti tradizionali, due sembrano quelli di maggior rilievo: l'aumento ponderale ed i disturbi cognitivi. Tutti gli stabilizzanti classici presentano in misura più o meno rilevante questi effetti ed in alcuni casi obesità e difficoltà nelle performance cognitive costitui-

queste sono alla base del diverso profilo metabolico dei due farmaci. Al contrario della CBZ, l'OXC ha uno scarso effetto induttivo sul sistema del citocromo P450 e non è metabolizzata con formazione dell'epossido ad azione neurotossica. L'OXC, inoltre, è rapidamente e massicciamente convertita nel metabolita attivo 10-

Tabella 3. Predittori di risposta insufficiente agli stabilizzanti tradizionali (Sali di Litio, Carbamazepina, Valproato)

▪ Mania cronica (forme maniacali atipiche)
▪ Stati Misti
▪ Decorso a cicli rapidi
▪ Presenza di sintomi psicotici incongrui
▪ Familiarità negativa per disturbi dell'umore
▪ Comorbidità con disturbi mentali o malattie fisiche
▪ Abuso di alcol o sostanze
▪ Disturbo bipolare secondario
▪ Presenza di alterazioni EEGrafiche
▪ Decorso Mania-Depressione-Intervallo libero
▪ Decorso a cicli continui

idrossimonoderivato (MDH), responsabile della maggior parte degli effetti antiepilettici. Queste caratteristiche rendono l'OXC un farmaco più maneggevole, con minori interazioni farmacologiche, con migliore tollerabilità e con minore neurotossicità della CBZ (Beydoun e Kutluay, 2001) (Tabella 4). OXC è un profarmaco con breve emivita rapidamente e quasi completamente convertita a MHD che ha una emivita di circa 9 ore. L'escrezione è prevalentemente renale (> 95%).

La terapia con OXC dovrebbe essere iniziata gradualmente, in quanto una titolazione veloce può aumentare il rischio di comparsa di effetti collaterali dose-dipendenti. La dose iniziale di 300 mg/die può essere aumentata fino al raggiungimento della risposta terapeutica ottimale: il range posologico è compreso fra 600 e 2400 mg/die in due o tre somministrazioni. Il meccanismo di azione della OXC, non è completamente noto, tuttavia, il farmaco, analogamente alla CBZ, provoca un blocco dei canali del sodio voltage-gated - dipendenti riducendone la frequenza di scarica. L'OXC determinerebbe, inoltre, un incremento della conduttanza agli ioni K^+ ed una modulazione delle correnti Ca^{2+} voltage-gated -dipendenti. Sembra dunque lecito ipotizzare meccanismi d'azione simili per entrambi i composti.

La disponibilità di studi controllati relativi all'impiego di OXC nel trattamento del Disturbo Bipolare è al momento piuttosto limitata, tuttavia, i dati attualmente disponibili in proposito, appaiono alquanto promettenti (Tabella 5). Una delle prime osservazioni riportate in letteratura

è quella di Velikonja e Heinrich (1984) che avevano impiegato OXC a dosaggi di 900 mg/die, in associazione a neurolettici, in 10 pazienti con diagnosi di "sindrome maniacale" o "psicosi schizoaffettiva". Al termine dell'osservazione in tutti i soggetti è stato possibile registrare un miglioramento della sintomatologia espansiva e psicotica, maggiore rispetto alla terapia con soli neurolettici. La prima sperimentazione controllata, in doppio cieco e cross-over è quella riportata da Emrich (1985) che aveva trattato con OXC a dosaggi compresi fra 1800 e 2100 mg/die 6 soggetti con diagnosi di "psicosi maniforme" (criteri I.C.D. 9), riportando un miglioramento significativo della sintomatologia maniacale ed una buona tollerabilità del farmaco. Sulla base di tali risultati incoraggianti sono stati intrapresi due studi multicentrici internazionali della durata ciascuno di 2 settimane, in doppio cieco e di confronto fra OXC, aloperidolo e sali di litio in pazienti in fase maniacale acuta (Emrich, 1990). Nel primo (OXC versus aloperidolo) sono stati reclutati 42 pazienti in fase maniacale, 38 dei quali sono risultati valutabili. Il dosaggio medio di OXC è stato di 2400 mg/die, quello di aloperidolo di 42 mg/die. Al termine delle 2 settimane di osservazione, entrambi i principi attivi erano risultati efficaci nel ridurre la sintomatologia maniacale, misurata attraverso l'impiego della scala di Bech-Rafaelson. Per quanto riguarda l'incidenza delle reazioni avverse, questa è risultata essere tre volte superiore nei soggetti trattati con aloperidolo (n=35) rispetto a quelli che avevano ricevuto OXC (n=10). Nella seconda sperimentazione

Tabella 4. Interazioni farmacologiche di OXC e CBZ con farmaci psicotropi

	Oxcarbazepina	Carbamazepina
Valproato	NCS	↓ VPA ↑ Epossido
Aloperidolo	NCS	↓ Aloperidolo
Clorpromazina	NCS	↓ Clorpromazina
Olanzapina, Clozapina	NCS	↓ Olanzapina ↓ Clozapina
Benzodiazepine	NCS	↓ Benzodiazepine
TCA	NCS	↓ TCA
Litio	NCS	↑ Tossicità Litio
Fluoxetina	NCS	↑ CBZ
Nefazodone	NCS	↑ CBZ

TCA: antidepressivi tricyclici; NCS = non clinicamente significative

(OXC versus sali di litio) sono stati reclutati 58 soggetti in fase maniacale, 52 dei quali valutabili ai fini dello studio (28 trattati con OXC e 24 con litio). Il dosaggio medio è stato di 1400 mg/die per l'OXC e di 1100 mg/die per il sali di litio. Anche in questo caso, al termine della sperimentazione, entrambi i farmaci si sono dimostrati efficaci nel migliorare la sintomatologia espansiva e ben tollerati. Gli effetti collaterali più comunemente riportati dai pazienti trattati con OXC sono stati ipotensione (n=2) e scialorrea (n=2).

In una ricerca condotta in aperto OXC ha mostrato un'efficacia sovrapponibile a quella di CBZ sulle condotte aggressive in pazienti psicotici cronici ricoverati in ospedale giudiziario; OXC appariva inoltre meglio tollerata della CBZ e mostrava minori interazioni con i neurolettici (Vertiainen e coll., 1994).

Gli effetti antidepressivi di OXC non stati valutati in modelli animali, ma al momento non sono stati condotti studi clinici.

Due studi controllati hanno paragonato l'efficacia profilattica del farmaco rispetto al litio. Il primo studio, nel quale l'OXC è stata utilizzata a dosaggi di 900 mg/die, ha mostrato un miglioramento marcato con riduzione dei cicli paragonabile a quello ottenuto con il litio (Cabrera e coll., 1986). Il secondo ha riscontrato ricadute più frequenti con l'OXC rispetto ai soggetti che assumevano litio (Wildegube, 1990). I soggetti che ricevevano OXC erano, però, più anziani e più gravi rispetto a coloro che ricevevano sali di litio. Un terzo studio infine ha riportato la riduzione d'intensità dei sintomi, ma non la riduzione in frequenza degli episodi durante il tratta-

mento con CBZ e OXC (Greil e coll., 1985). Più recentemente, Reinstein e coll. (2001) hanno portato a termine uno studio prospettico della durata di 10 settimane che aveva lo scopo di mettere a confronto l'efficacia "stabilizzante" di OXC e Valproato (VPA) in 42 pazienti con diagnosi di Disturbo Bipolare o Disturbo Schizoaffettivo, Tipo Bipolare, tutti precedentemente trattati con il solo valproato. Al "Baseline" 23/42 pazienti sono passati a ricevere VPA; sono state effettuate valutazioni sull'intero campione per mezzo della Clinician Administered Rating Scale for Mania (CARS-M) al "baseline", alla 5 e 10 settimana. Dall'analisi dei risultati è emersa l'efficacia comparabile fra OXC e VPA nella terapia di mantenimento del Disturbo Bipolare; OXC, inoltre, ha indotto incremento ponderale in una percentuale significativamente inferiore di pazienti rispetto al VPA. Sebbene OXC abbia un'ottima tollerabilità, sono stati osservati alcuni effetti collaterali. I fenomeni allergici, in special modo le reazioni cutanee, sono meno frequenti con OXC che con fenitoina e CBZ, sono in genere lievi anche se sono stati osservati casi isolati di sindrome di Stevens-Johnson. Circa il 75% dei pazienti che presenta rash cutaneo in corso di trattamento con CBZ non presenta reazioni cutanee se trattata con OXC. L'incidenza di iponatriemia (< 135 mEq/L) è del 23% ed una riduzione dei livelli sierici di sodio al di sotto di 125 mEq/L è stata osservata nel 2,5% dei pazienti ed era asintomatica. Solo nello 0,4% dei pazienti è stato necessario sospendere la terapia. Fattori di rischio riconosciuti per l'iponatriemia sono l'età elevata (il rischio è superiore in pazienti anziani > 65 anni), pazienti con polidipsia

Tabella 5. OXCARBAZEPINA
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Buon profilo farmacocinetico (non sembra indurre il sistema del citocromo P 450), minori interazioni farmacologiche rispetto alla Carbamazepina. Interazioni con contraccettivi orali
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Migliore tollerabilità e minore neurotossicità rispetto alla Carbamazepina (non è metabolizzata con produzione di un epossido con effetti neurotossici) No anemia aplastica. Minori reazioni dermatologiche anche in pazienti che le hanno presentate con carbamazepina. Pochi effetti collaterali dei quali i più comuni sono quelli neurologici: sedazione, confusione e visione offuscata (pochi effetti collaterali anche nei pazienti anziani).
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Compresse divisibili da 300, 600 mg; iniziare con 300 mg/die. L'incremento della dose (ogni 2-3 giorni) in accordo con la risposta e gli eventuali effetti collaterali.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ In monoterapia il range posologico è di 600-1200 mg/die, in politerapia di 900-3000 mg/die
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Non è richiesta la monitoraggio dei livelli plasmatici.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effetto antimaniacale acuto: superiore al placebo, sovrapponibile ai sali di litio, carbamazepina ed aloperidolo.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effetto antidepressivo acuto: possibile, dati scarsi.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effetto antiansia: possibile, dati scarsi.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effetto positivo negli stati misti (sia sulla componente eccitamento che sulla disforia e sull'aggressività).
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Viraggi: non sono riportati.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Profilassi a lungo termine di episodi depressivi e maniacali: probabile efficacia; paragonabile al litio nei pochi studi condotti.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effetto antipsicotico acuto: possibile, dati scarsi.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rapidità d'azione: possibile l'impiego in add-on; è possibile effettuare una terapia di carico fin dall'inizio ("loading therapy").

psicogena e l'associazione con farmaci che possono ridurre i livelli di Sodio (es diuretici). E' possibile la correzione dell'iponatriemia asintomatica mediante riduzione graduale dell'apporto di liquidi.

Per quanto riguarda l'alterazione dei parametri di laboratorio, sporadicamente sono stati osservati lievi incrementi dei principali indici di funzionalità epatica E' stata osservata inoltre una possibile, lieve, riduzione dei leucociti (<1%), delle concentrazioni plasmatiche di sodio, acido urico e T4; rarissima la trombocitopenia, mentre, ad oggi, non sono noti casi di anemia aplastica promossi da OXC.

Poiché OXC induce un sottogruppo di

CYP450, il 3A, responsabile della metabolizzazione dei contraccettivi orali, è possibile l'eventualità di una perdita di efficacia di questi ultimi.

In generale, gli studi clinici sono concordi nel riportare una tollerabilità tendenzialmente migliore della OXC rispetto alla fenitoina, al VPA ed alla CBZ. Gli effetti collaterali più comuni, quali stanchezza, sonnolenza, cefalea, vertigini ed atassia, sono in genere iniziali e tendono a scomparire con la riduzione della dose.

GABAPENTIN

Il Gabapentin (GBP) (Tabella 6) è un nuovo farmaco anticonvulsivante con indicazione specifica per la terapia aggiuntiva dell'epilessia complessa parziale farmaco-resistente. Dal punto di vista chimico si tratta di un analogo strutturale dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA).

Il farmaco viene ben assorbito dopo somministrazione orale grazie al meccanismo di trasporto intestinale degli L-aminoacidi (L-leucina ed L-fenilalanina). Esiste una correlazione lineare fra concentrazione plasmatica di GBP e dose somministrata, almeno a dosaggi terapeutici. A dosi elevate tale correlazione tende a scomparire, verosimilmente in funzione di una diminuzione della percentuale di assorbimento: il sistema di trasporto transintestinale di GBP è infatti saturabile. Nell'uomo GBP non subisce alcun processo di metabolizzazione, tanto che viene escreto immutato con le urine; il farmaco, inoltre, non determina alcuna induzione di enzimi microsomiali epatici, né interferisce con il metabolismo di altri anticonvulsivanti o di altri farmaci in genere. In considerazione di queste proprietà, il controllo dei dosaggi plasmatici in corso di trattamento appare superfluo, a meno di una patologia renale. Dopo somministrazione orale, GBP viene in gran parte escreto immutato con le urine; una piccola quantità, evidentemente non assorbita, è eliminata con le feci. Nei soggetti con funzione renale compromessa, si rendono necessari aggiustamenti del dosaggio in funzione dei valori di clearance della creatinina: questi ultimi sono correlati linearmente con quelli di clearance renale del GBP; il farmaco può essere somministrato anche a soggetti in emodialisi, visto che questo processo lo rimuove dal sangue. Il GBP, inoltre, non modifica le concentrazioni plasmatiche della CBZ e del suo metabolita 10-11 epossido, del fenobarbital, della fenitoina e del VPA. Allo stesso modo, i parametri farmacocinetici del farmaco non vengono modificati dai più classici agenti antiepilettici, che possono, dunque, essere somministrati contemporaneamente e senza alcun rischio di interazione. GBP non induce modificazioni dei parametri farmacocinetici di un contraccettivo orale di impiego corrente (2.5 mg di noretindrone e 50 microgrammi di etinilestradiolo).

Sia il meccanismo d'azione antiepilettico del GBP che quello su alcuni disturbi mentali non sono ancora conosciuti. Il composto agi-

sce comunque a vari livelli, anche se nessuno di questi ipotetici meccanismi è stato associato con sicurezza alle sue proprietà terapeutiche. GBP possiede un'azione modulante sul sistema GABA-ergico differente da quella di tutti gli altri composti. Infatti, GBP non interagisce in maniera diretta con i recettori GABA-A o GABA-B, né interferisce col reuptake del GABA. La sua azione si estrinseca essenzialmente in un aumento della sintesi e del rilascio del GABA, come evidenziato da molteplici studi sia in vitro che in vivo. L'aumento della sintesi si esplicherebbe attraverso un incremento dell'attività dell'acido glutammico decarbossilasi (GAD). Quest'ultimo rappresenta un enzima chiave nella sintesi del GABA. GBP possiede inoltre un'attività inibente il rilascio di neurotrasmettitori monoaminergici in vitro; se somministrato a volontari sani, determina un aumento della concentrazione corporea di serotonina. L'attività modulante su questi neurotrasmettitori potrebbe essere responsabile delle proprietà analgesiche, ansiolitiche e stabilizzanti il tono affettivo. GBP è dotato anche di un'attività antinocicettiva centrale verificata sperimentalmente nell'animale. È stato ipotizzato che esso agisca bloccando la sensibilizzazione dei neuroni delle corna dorsali del midollo spinale attraverso un'azione sugli aminoacidi eccitatori implicati in questo processo.

L'impiego di GBP in patologie d'interesse psichiatrico è stato motivato dall'osservazione di proprietà ansiolitiche ed antidepressive nel corso di studi su pazienti con epilessia farmaco-resistente. Impiegato come terapia aggiuntiva in pazienti bipolari I e II con risposta inadeguata ad almeno ad uno degli stabilizzanti classici, per un periodo di 4 settimane GBP a dosaggi compresi fra 1600 e 4800 mg/die, ha indotto una risposta "marcata" o "moderata" nel 90% dei casi, nell'80% dopo un solo mese nel 10% dopo tre mesi di trattamento. Il 50% dei pazienti responsivi hanno mantenuto la risposta per un periodo di follow up di 7 mesi. Fra gli effetti collaterali più frequenti la sedazione e l'atassia (McElroy e coll., 1997).

In uno studio retrospettivo su pazienti bipolari risultati poco responsivi ai precedenti tentativi terapeutici con sali di litio, CBZ e VPA a dosaggi adeguati, GBP è stato utilizzato a dosaggi compresi fra 200 e 3500 mg/die con una stabilizzazione dell'umore rilevata nel 90% dei pazienti; inoltre, nel 27% si è avuto anche un miglioramento della memoria e dell'attenzione, nel 20% un aumento dell'energia e nel 23%

Tabella 6. GABAPENTIN

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Eccellente profilo farmacocinetico (non è metabolizzato a livello epatico, non si lega alle proteine plasmatiche, escrezione renale), assenza di interazioni farmacologiche.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ben tollerato con pochi effetti collaterali dei quali i più comuni sono quelli neurologici: sedazione, confusione e visione offuscata (pochi effetti collaterali anche nei pazienti anziani).
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Capsule da 100, 300, 400 mg; iniziare con 300-900 mg/die. L'incremento della dose (da 300-1200 mg/die ogni 2-3 giorni) in accordo con la risposta e gli eventuali effetti collaterali.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dose terapeutica nell'epilessia (BP?) 1800-3600 mg/die (può essere incrementato fino a 5000 mg/die).
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Non è richiesta la monitoraggio nel sangue né la concentrazione nel siero.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effetto antimaniacale acuto: assente.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effetto antidepressivo acuto: possibile.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effetto antiansia: possibile. Probabile effetto positivo in caso di comorbidità di disturbo bipolare con disturbi d'ansia (fobia sociale, disturbo da panico, etc).
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effetto positivo negli stati misti (maggiore sulla componente depressiva ed ansiosa).
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Viraggi: dati scarsi (possibili viraggi espansivi).
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Profilassi a lungo termine di episodi depressivi o maniacali: niente dati
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effetto antipsicotico acuto: assente.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effetto sulle condotte suicidarie: niente dati.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rapidità d'azione: Molto adatto al trattamento in add-on ed è possibile effettuare una terapia di carico fin dall'inizio ("loading therapy").

un miglioramento del pattern ipnico (Ryback e coll., 1997). Sempre in pazienti bipolari I o II, refrattari ai comuni stabilizzanti ed in fase depressiva GBP, somministrato in monoterapia o in combinazione con stabilizzanti classici, dopo 6 settimane di trattamento ha prodotto una riduzione significativa della sintomatologia depressiva; in un soggetto (.06%) si è osservato un viraggio ipomaniacale (Young e coll., 1997).

In uno studio retrospettivo su pazienti con diagnosi di Disturbo Bipolare in comorbidità con Disturbo Ossessivo Compulsivo o Disturbo da Panico, GBP è stato utilizzato in monoterapia a dosaggi compresi fra 600 e 4800 mg/die e per un periodo di almeno 6 mesi. Nella maggior parte dei pazienti si è potuto documentare un miglioramento del tono affettivo, delle capacità di concentrazione, del pattern ipnico e dell'appetito. Non sono stati segnalati effetti collaterali importanti (Marcotte, 1997).

Osservazioni del nostro gruppo, effettuate secondo un approccio naturalistico in aperto utilizzando GBP (a dosaggi compresi fra

600 e 2000 mg/die) in pazienti con diagnosi di Disturbo Bipolare I, Episodio Misto, tutti precedentemente risultati resistenti ai comuni stabilizzatori del tono affettivo, hanno permesso di evidenziare come il 47% dei soggetti poteva essere considerato "responder" (in particolare nel 19% il miglioramento è stato marcato e nel 28% moderato); in un solo caso (.04%) si è resa necessaria la sospensione di GBP a causa delle reazioni avverse (irritabilità ed atassia). GBP è inoltre apparso efficace nel migliorare la sintomatologia depressiva. Tutti i soggetti mantenevano il miglioramento sintomatologico nei successivi 4-12 mesi, talvolta rendendosi possibile la riduzione posologica della terapia concomitante (antidepressivi e neurolettici) (Perugi e coll., 1999).

In pazienti affetti da disturbo da panico resistente ai comuni trattamenti è stato riferito un marcato miglioramento clinico nell'associazione con GBP (Pollack e coll., 1998). In uno studio controllato vs placebo, a dosaggi compresi fra 600 e 3600 mg/die, GBP si è dimostrato effi-

cace nel trattamento di pazienti con fobia sociale (Pande e coll., 1997). Questa osservazione è di particolare interesse per la frequente comorbidità tra disturbi d'ansia e dell'umore.

Recentemente, Perugi e coll. (2002) hanno condotto una sperimentazione in aperto al fine di valutare efficacia e predittori di risposta al GBP, impiegato come terapia aggiuntiva su di un campione di 43 soggetti con diagnosi di Disturbo Bipolare (DSM-III-R) resistenti ai comuni stabilizzanti l'umore. Il farmaco è stato somministrato, in combinazione ad altri stabilizzanti, benzodiazepine, antidepressivi o neurolettici, per un periodo di 8 settimane ed a dosaggi compresi fra 600 e 2400 mg/die. 18/43 soggetti (41,9%) sono risultati "responders" e 17/18 si sono mantenuti in una condizione di remissione sintomatologica per un periodo variabile da 4 a 12 mesi. Un solo soggetto ha interrotto GBP a causa di una riesacerbazione della sintomatologia maniacale. Per quanto riguarda i predittori di risposta, l'analisi di regressione logistica ha mostrato la presenza di una correlazione positiva con l'abuso di alcol ed il disturbo da panico. Il farmaco è risultato complessivamente ben tollerato.

Nonostante le sperimentazioni in aperto siano tutte sostanzialmente concordi nell'affermare la buona efficacia di GBP nei disturbi dello spettro bipolare, tuttavia i risultati delle sperimentazioni controllate attualmente disponibili, almeno in parte, le contraddicono. Frye e coll. (2000) hanno effettuato uno studio di confronto in crossover fra GBP, LTG e placebo su 31 soggetti con Disturbo Bipolare refrattario ai comuni regolatori dell'umore. Da questa sperimentazione è emerso che la sola LTG era superiore al placebo; non sono invece emerse differenze statisticamente significative fra i soggetti del gruppo trattato con GBP e quello che aveva ricevuto placebo. In un altro studio controllato condotto su 116 pazienti con Disturbo Bipolare, Pande e coll. (1999) non hanno trovato differenze significative fra il gruppo al quale era stato somministrato GBP e quello trattato con placebo. In una sperimentazione controllata con placebo, in doppio cieco, condotta su di un piccolo campione di pazienti con Disturbo Bipolare resistente (n=18), Guille e coll. (1999) non hanno trovato differenze statisticamente significative fra i due gruppi in relazione alla sintomatologia maniacale, tuttavia, quella depressiva, è risultata migliorata con GBP e con differenze significative rispetto al confronto.

Sulla base di quanto precedentemente ripor-

tato si può dunque concludere che GBP si rivela efficace nel migliorare la sintomatologia depressiva ed ansiosa piuttosto che quella espansiva.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali, emerge con chiarezza come il farmaco sia ben tollerato a dosaggi compresi fra 900 e 2400 mg/die. I più comuni effetti collaterali (sonnolenza, vertigini, atassia, astenia, nistagmo, cefalea, tremori, irritabilità e diplopia) si manifestano più spesso all'inizio del trattamento, per poi scomparire spontaneamente nelle due settimane successive. In letteratura sono descritti 4 casi di sovradosaggio con GBP (49 g la dose massima ingerita): i sintomi lamentati, che comprendevano leggera sedazione, vertigini, diplopia, diarrea e disturbi dell'eloquio, sono scomparsi senza lasciare alcuna sequela. In questo senso il GBP appare un farmaco molto sicuro che, anche in situazioni di sovradosaggio, difficilmente mette a repentaglio la vita del paziente.

LAMOTRIGINA

La Lamotrigina (LTG) (Tabella 7) è un nuovo antiepilettico indicato nel trattamento sufficientemente controllate da altri farmaci. Il principio attivo, un derivato feniltriazinico, è una molecola del tutto nuova, sia in termini di struttura chimica che di meccanismo d'azione. Quest'ultimo è da ricondurre al blocco dei canali del sodio voltaggio-dipendenti. E' attraverso tale meccanismo che si ottiene la stabilizzazione della membrana presinaptica grazie all'inibizione dell'eccessivo rilascio di glutammato responsabile dell'incremento della eccitabilità neuronale. Dopo somministrazione orale il farmaco viene rapidamente e completamente assorbito, con picchi plasmatici dopo 2-3 ore. Per quanto riguarda il metabolismo, LTG viene sottoposta a livello epatico ad un processo biotrasformativo di glicuronazione con produzione di un derivato 2-N-glicuronato, che rappresenta circa l'80% del farmaco riscontrato nelle urine dopo singola dose orale. L'emivita della LTG negli adulti sani risulta all'incirca di 24 ore consentendo, quindi, una somministrazione giornaliera in dose unica. Questo valore è dimezzato nei pazienti epilettici che stanno assumendo farmaci enzimo-inducenti quali fenitoina e CBZ i quali riducono il tempo di eliminazione del farmaco del 50% (emivita 12 ore). Al contrario, l'inibizione del metabolismo della LTG da parte del VPA ne determina un raddoppio dell'emivita (emivita 56 ore); presumibilmente i due farmaci competono per i siti di glicuronazione nel fegato. Interazio-

Tabella 7. LAMOTRIGINA
<ul style="list-style-type: none"> ▪ L'emivita plasmatica (circa 35 h) decresce con l'uso concomitante di induttori enzimatici (circa 15 h) mentre aumenta con valproato (circa 60h).
<ul style="list-style-type: none"> ▪ La dose efficace come antiepilettico può esserlo anche nel disturbo bipolare (25-400 mg/die)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ L'incremento della dose deve essere effettuato molto gradualmente (partendo da 25 mg/ die fino a 200 mg/die, raddoppio della dose giornaliera ogni 15 giorni) in accordo con la risposta. La velocità di titolazione deve essere dimezzata in caso di associazione con induttori (carbamazepina) e raddoppiata con inibitori (acido valproico) del metabolismo.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Buona tollerabilità, gli effetti collaterali sono rari includono vertigini, diplopia, atassia, cefalea, nausea e vomito. I rash cutanei, incluso le reazioni esfoliative gravi (per es. Steven-Jhonson, sindrome di Lyell) sono più comuni nei bambini, nell'associazione con valproato e se la titolazione viene effettuata troppo rapidamente.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effetto antimaniacale acuto: possibile, ma non rapido
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Efficace nella depressione bipolare I e II, incluso nei pazienti resistenti ai comuni stabilizzanti e agli antidepressivi.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Possibile effetto positivo nei disturbi schizoaffettivi depressivi, nella depressione psicotica ed agitata e nei pazienti con grave instabilità affettiva (Disturbo borderline di personalità)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effetto anti ansia: assente (in alcuni casi riportata la comparsa di attacchi di panico)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Efficacia negli stati misti: possibile (riportata efficacia su instabilità affettiva ed impulsività).
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Viraggi: alcune fasi maniacali, ma pochi dati in proposito
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Probabile efficacia nei rapidi cicli, anche resistenti agli stabilizzanti tradizionali
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Profilassi a lungo termine di episodi depressivi e maniacali: possibile, dati sufficienti
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rapidità d'azione: assente, non è possibile effettuare una "loading therapy"

ni con la CBZ, non meglio definite, determinano atassia e diplopia a dosaggi elevati. La LTG sembra, invece, non influenzare la

cinetica degli altri farmaci antiepilettici. Le proprietà antiepilettiche della LTG appaiono legate all'effetto di stabilizzazione della membrana neuronale presinaptica attraverso il blocco dei canali del sodio (voltage-dipendenti) con conseguente inibizione del rilascio dei neurotrasmettitori eccitatori, in particolare glutammato ed aspartato. Confrontata con fenitoina e fenobarbital per i suoi effetti sull'ippocampo, LTG si è mostrata molto più efficace. Analogamente ad altri anticonvulsivanti (CBZ e VPA), l'azione dimostrata dal farmaco come inibente i fenomeni di kindling in animali di laboratorio fa ipotizzare una efficacia clinica come stabilizzante dell'umore.

Un considerevole numero di osservazioni preliminari sembrano indicare nella LTG un composto efficace nel trattamento del Disturbo Bipolare (Weisler e coll., 1994; Calabrese e coll., 1996). Inizialmente, un studio naturalistico condotto in aperto su un numero limitato di pazienti rapidi-ciclici ha mostrato un'effetto stabilizzante sull'umore e soprattutto un'azione antidepressiva della LTG, sia in monoterapia che in politerapia (Fatemi e coll., 1997). In pazienti con diagnosi di Disturbo Bipolare Tipo I o Tipo II resistenti, è stata rilevata una buona risposta nel 50% dei casi con dosi di LTG comprese tra 50 mg e 250 mg/die; in due pazienti si era verificato un viraggio maniacale (Sporn & Sachs, 1997).

Ad ulteriore conferma dell'ampio spettro d'azione del farmaco sui vari sottotipi del Di-

sturbo Bipolare, sono interessanti i risultati di uno studio prospettico in aperto in cui sono stati valutati pazienti affetti da Disturbo Bipolare resistente (Calabrese e coll., 1998). Dopo somministrazione per 6 mesi di LTG, sia in politerapia che in monoterapia, dei pazienti in fase depressiva il 23% esibiva un miglioramento moderato ed il 46% marcato (riduzione dei punteggi della HAM-D); la stessa significatività statistica nella riduzione degli items della SADS-C e della MRS fu evidenziata anche tra i pazienti in fase ipomaniacale, maniacale o mista.

Più recentemente sono stati riportati i risultati preliminari di alcuni studi controllati (Calabrese e coll., 1999). LTG si è dimostrata efficace nella terapia della depressione bipolare: il confronto in doppio cieco tra 50-200 mg/die di LTG e placebo per 7 settimane ha mostrato come il punteggio alla MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) migliori significativamente nel 48-56% dei pazienti trattati con LTG contro il 29% dei pazienti che assumevano placebo. Parallelamente è stata confrontata l'efficacia di LTG (25-100 mg/die), olanzapina (10 mg/die) e litio (800 mg/die) in pazienti che soddisfacevano la diagnosi di Mania secondo il DSM-IV; la LTG sembra essere altrettanto efficace nel trattamento della mania, con minori effetti collaterali (Berk, 1998).

Per quanto riguarda le associazioni tra più stabilizzanti, quella con il VPA sembra la più vantaggiosa per un possibile effetto sinergico tra i due composti; non deve però essere sottovalutata la maggior incidenza di effetti collaterali, soprattutto i rash cutanei, che rende necessaria una riduzione della dose di LTG con un'immediata sospensione ai primi segni di ipersensibilità (Freeman e coll., 1998).

Gli effetti della LTG sulle funzioni cognitive e sulle performance psicomotorie, sono marginali. In volontari sani, singole dosi di LTG (120-300mg) determinano minor impairment psicomotorio rispetto al diazepam (10 mg), alla fenitoina (1000 mg) e alla CBZ (400-600 mg).

Le reazioni avverse sono modeste, ad esclusione di eventuali reazioni allergiche. Queste sono rare se la dose iniziale è ridotta e l'incremento è effettuato lentamente. Possono essere utilizzati dosaggi fino a 500 mg/die. Gli effetti collaterali più frequenti sono quelli a carico del SNC; essi includono vertigini (50%), diplopia (33%), atassia (24%), visione offuscata (23%) e sonnolenza (14%). L'incidenza di cefalea, nausea e vomito, sebbene maggiore del 10%, non

differisce significativamente dal placebo.

Il rash cutaneo, generalmente maculo-papulare, è la causa più frequente di sospensione del trattamento; si verifica nel 2-5% dei casi. Nella maggior parte dei casi si manifesta entro due settimane dall'inizio del trattamento, per scomparire alla sospensione del farmaco. Altre manifestazioni di ipersensibilità possono accompagnare l'eruzione cutanea, ad esempio febbre, artralgia, linfadenopatia ed eosinofilia. In alcuni casi si possono verificare reazioni gravi, potenzialmente fatali, a carico della cute, incluse la sindrome di Stevens-Johnson (che si manifesta con l'interessamento delle mucose associato ad una grave compromissione dello stato generale) e la sindrome di Lyell (necrosi epidermica tossica o "sindrome della cute scottata"). L'incidenza di tali effetti indesiderati è compresa tra 0.3 e 1 %. La maggior parte di queste gravi reazioni cutanee avviene entro 2-8 settimane dall'inizio del trattamento, ma sono stati descritti anche casi isolati verificatisi dopo 6 mesi di trattamento. Il rischio di rash appare importante, soprattutto con dosi iniziali di LTG elevate, con incrementi successivi della posologia superiori a quelli raccomandati, con uso concomitante di VPA, che aumenta di circa due volte l'emivita media della LTG ed infine nei soggetti di età inferiore ai 12 anni; alcuni studi clinici mostrano infatti che da 1/50 a 1/100 dei pazienti pediatrici trattati con il farmaco sviluppano una reazione cutanea potenzialmente pericolosa per la vita contro 1/1000, degli adulti. Bisogna inoltre sottolineare il fatto che manifestazioni precoci d'ipersensibilità (febbre, linfadenopatia) possono avvenire anche senza evidenza di rash. Il paziente deve essere istruito sul fatto che un'eruzione a livello cutaneo o mucoso può preannunciare una reazione avversa grave e va quindi immediatamente riferita al proprio medico.

Per quanto riguarda l'uso in gravidanza, non sono disponibili dati sufficienti per escludere un potenziale effetto teratogeno del farmaco.

TOPIRAMATO

Il Topiramato (TPM) (Tabella 8) è un nuovo farmaco antiepilettico indicato come terapia aggiuntiva nell'eplilessia parziale, con o senza generalizzazione secondaria, nella sindrome di Lennox-Gastaut e nelle crisi tonico cloniche generalizzate primarie, quando il quadro non è ben controllato con farmaci anticonvulsivanti convenzionali.

Tabella 8. TOPIRAMATO

<ul style="list-style-type: none"> ▪ Non interazioni farmacocinetiche significative con altri antiepilettici.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tossicità sistemica minima; rara calcolosi renale, acidosi metabolica. I più comuni effetti collaterali sono a carico del SNC: stordimento, iporeflessia, parestesie, difficoltà di attenzione, concentrazione, memoria (minori nei bambini e adolescenti).
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Può determinare anoressia o perdita di peso.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Capsule da 25, 50, 100 mg; iniziare con 25-50 mg/die. L'incremento della dose (da 25 a 200 mg/die ogni 3-4 giorni) in accordo con la risposta e gli eventuali effetti collaterali.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Range terapeutico nell'epilessia 200-1000 mg/die (di solito 400 mg/die).
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Non è richiesta la monitoraggio nel sangue, né la concentrazione nel siero.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effetto antimaniacale acuto: possibile.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effetto antidepressivo acuto: non dimostrato.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effetto antiangoscia: assente (in alcuni casi riportata la comparsa di attacchi di panico).
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effetto positivo negli stati misti (maggiore sulla componente aggressività-impulsività).
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Possibile azione nei disturbi del controllo degli impulsi e nella bulimia.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Viraggi: niente dati.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Profilassi a lungo termine di episodi depressivi o maniacali: niente dati.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effetto antipsicotico acuto: niente dati (riportata la slatentizzazione di quadri psicotici: normalizzazione forzata?).
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effetto sulle condotte suicidarie: niente dati.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rapidità d'azione: non è possibile effettuare una terapia di carico fin dall'inizio ("loading therapy").
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Può risultare utile come „add-on“ in pazienti bipolari con aumento di peso e problemi di obesità (litio, acido valproico, antipsicotici atipici).

Il TPM viene ben assorbito nel tratto gastrointestinale, con una biodisponibilità tra l'80% ed il 95%, dopo una dose singola orale variabile tra 100 e 1200 mg. Il farmaco si lega in maniera trascurabile (9-17%) alle proteine plasmatiche ed è eliminato tramite escrezione renale, in parte in forma immodificata ed in parte dopo ossidazione ed idrolisi. Il TPM non ha effetti sui livelli plasmatici degli altri anti-convulsivanti, eccetto che per un aumento della fenitoina nel plasma in alcuni pazienti. Sebbene il TPM inibisca l'enzima epatico citocromo P450 CYP2C19, non ha effetto su altri enzimi citocromo P450. I dosaggi dimostrati efficaci negli studi controllati sono compresi tra i 200 e i 1000 mg/die. Nei pazienti sopra i 16 anni si consigliano dosi tra 200 e 400 mg/die in due somministrazioni al giorno, iniziando con una dose di 50 mg/die. Nei pazienti con insufficienza renale è opportuno un dosaggio inferiore, oltre ad un'idratazione adeguata.

Studi farmacologici suggeriscono un meccanismo d'azione multiplo coinvolgente il blocco dei canali del sodio voltaggio-dipendenti, il potenziamento della trasmissione GABA-ergica e l'inibizione delle vie eccitatorie attraverso un'azione sui recettori AMPA del glutammato. Dato che questi ultimi sono stati messi in relazione alla fase di mantenimento del potenziamento a lungo termine, è stato ipotizzato che questo farmaco possa rivelare un'utilità particolare nel trattamento dei disturbi psichiatrici che sono in una fase avanzata del loro decorso. Sono state dimostrate anche proprietà d'inibizione dell'anidrasi carbonica, ma non sono considerate rilevanti ai fini dell'attività anticonvulsivante.

In letteratura sono riportati pochi studi relativi all'impiego di TPM nei disturbi dell'umore. Chengappa e coll. (2001) hanno passato in rassegna i dati relativi all'impiego di TPM in sperimentazioni in aperto effettuate su campio-

ni di pazienti con Disturbo Bipolare in fase depressiva, espansiva o con rapida ciclicità. Dalla loro analisi emergono percentuali di risposta variabili dal 50% al 65% per quanto riguarda i pazienti con mania bipolare refrattaria e dal 40% al 56% per quelli con depressione bipolare resistente. Nella maggior parte degli studi effettuati TPM è stato utilizzato come terapia aggiuntiva. TPM è apparso promettente anche nella rapida ciclicità così come in altre condizioni morbose quali bulimia, abuso di sostanze, disturbo da stress post traumatico, emicrania e obesità. Fra gli effetti collaterali i più frequenti sono risultati i deficit cognitivi, la faticabilità, la sedazione, la riduzione dell'appetito con perdita di peso, la nausea e parestesie transitorie.

Ghaemi e coll. (2001) hanno condotto uno studio retrospettivo su 76 pazienti con disturbi dello spettro bipolare trattati con TPM. La valutazione della risposta è stata effettuata mediante l'uso della CGI-Miglioramento compilata sulla base degli aggiornamenti riportati sulle singole cartelle cliniche. Dall'analisi dei risultati è emerso quanto di seguito riportato. Il 47% dei soggetti (n=36) ha presentato un miglioramento "leggero", il 13% (n=10) un miglioramento da "marcato" a "moderato"; coloro che sono risultati "responders" assumevano dosaggi più alti di TPM (media=180mg/die). Il 50% dei soggetti del campione ha presentato una riduzione del peso corporeo risultata tanto più significativa quanto maggiore era il quantitativo di TPM somministrato. Gli effetti collaterali più frequentemente riportati, oltre alla perdita di peso, sono stati: difficoltà cognitive, sedazione, parestesie, nausea, insonnia, mal di testa. Tali reazioni avverse hanno motivato la sospensione del trattamento in 27/76 soggetti (36%).

L'effetto anoressizzante del farmaco, "insistentemente" emerso nel corso delle diverse sperimentazioni, apre interessanti prospettive per il trattamento di pazienti con Disturbo Bipolare in comorbidità con bulimia nervosa ed obesità

Gli effetti collaterali più comuni prodotti da TPM sono quelli a carico del SNC. Negli adulti sono stati osservati: dolori addominali, atassia, anoressia, calo o incremento ponderale, confusione, difficoltà di concentrazione e di memoria, diplopia, vertigini, affaticamento, problemi di linguaggio, nistagmo, parestesie, rallentamento psicomotorio, sonnolenza. Il farmaco può causare inoltre: agitazione, labilità emotiva, nervosismo, depressione e sintomi psicotici (3%), Meno comuni sono disturbi della deam-

bulazione, reazioni aggressive, apatia, problemi cognitivi e di coordinazione, leucopenia. Sono riportati casi di tromboembolia venosa, tuttavia non è stato possibile stabilire un'associazione causale. Raro è risultato essere lo sviluppo di nefrolitiasi. In caso di sovradosaggio, è necessaria la lavanda gastrica associata ad un'adeguata terapia di supporto, mentre non sembra utile l'uso del carbone attivo. L'emodialisi è efficace per rimuovere il farmaco dal plasma.

NUOVI ANTIEPILETTICI NELLE DIFFERENTI FASI DEL DISTURBO BIPOLARE

Ipomania/Mania

Sali di litio e VPA sono ritenuti, in egual misura, trattamenti di prima scelta in tutte le fasce di età, sia al primo episodio di malattia che in quelli successivi; l'impiego della CBZ, per le possibili interazioni farmacocinetiche, è da considerarsi come seconda opzione terapeutica. Le linee guida per il trattamento del disturbo bipolare proposte dall'America Psychiatric Association (APA 2002) indicano il possibile impiego dell'OXC rispetto alla CBZ per la migliore tollerabilità a fronte di una efficacia sovrapponibile.

Se il litio può essere considerato il farmaco di prima scelta nei pazienti con mania euforica, storia familiare per disturbo bipolare (eventualmente responsivo al litio), malattie epatiche o ematologiche, VPA e CBZ si fanno preferire nei casi in cui esiste una storia di intolleranza o resistenza al litio, stati misti, rapida ciclicità, disturbi neurologici, uso di sostanze e malattie renali. Il VPA, inoltre, deve essere preferito a litio e CBZ nei pazienti che presentano in comorbidità disturbi d'ansia e attacchi di panico, emicrania e malattie dermatologiche (ad es. acne e psoriasi).

Tra i nuovi antiepilettici OXC appare promettente in relazione alle buone capacità sedative associate ad un soddisfacente profilo di tollerabilità; TPM può essere preferibile nelle forme con preminenti manifestazioni di aggressività ed impulsività, GBP in quelle con importante sintomatologia ansiosa associata. Per quanto riguarda LTG, essa appare meno indicata in relazione alla necessità di una lenta titolazione.

In dipendenza della gravità della sintomatologia maniacale gli stabilizzanti dell'umore possono essere somministrati in monoterapia o in combinazione con BDZ (preferibilmente

Quadro psicopatologico	Trattamenti
Umore espanso- euforico	Litio, Antiepilettici
Agitazione psicomotoria	Litio, Antiepilettici, Antipsicotici
Rabbia-Ostilità (aggressività-impulsività)	Antiepilettici, Antipsicotici
Sintomi positivi (psicosi)	Antiepilettici, Antipsicotici
Disturbi cognitivi (confusione, amenza)	Terapia Elettro-Convulsivante

a lunga emivita ed alta potenza come il clonazepam) o antipsicotici, per migliorare il sonno e ridurre l'agitazione. L'ipomania e le forme maniacali attenuate possono rispondere al solo stabilizzante dell'umore, le forme maniacali più gravi all'associazione con BDZ; quelle ancora più gravi, con sintomi psicotici, rendono necessario anche l'impiego di antipsicotici. Per quest'ultimo gruppo di pazienti, specialmente nel caso sia presente aggressività auto ed eterodiretta o sintomi catatonici, il carico orale di VPA (20mg/Kg/die, eventualmente associato a BDZ o antipsicotici e.v.) o la terapia elettroconvulsivante (ECT) devono essere preferiti, per la loro relativa rapidità di azione (Tabella 9).

Un tentativo terapeutico adeguato con stabilizzanti dell'umore deve protrarsi per 2-3 settimane a dosi terapeutiche e, se necessario, livelli ematici adeguati. Nel caso in cui il primo stabilizzante impiegato non risulti efficace o sia mal tollerato è opportuno passare ad un altro composto. Al contrario se il trattamento è efficace e ben tollerato deve essere continuato come mantenimento, a scopo profilattico. Qualora il primo farmaco risulti solo parzialmente efficace, deve essere presa in considerazione l'aggiunta di un secondo e a volte di un terzo stabilizzante. Nei casi in cui la sintomatologia residua persista e siano presenti anche manifestazioni psicotiche può rendersi necessaria l'associazione con antipsicotici, sia tipici che atipici.

Stati Misti

Gli stati misti sono generalmente trattati come la mania, anche se richiedono alcuni accorgimenti particolari. VPA e CBZ sono considerati come trattamenti di prima scelta, in quanto sembrerebbero più efficaci del litio in queste condizioni psicopatologiche. Fra i nuovi antiepilettici, alcuni appaiono promettenti; in particolare, OXC nelle forme di stato misto nelle quali è presente una rilevante coloritura disforica del tono affettivo, GBP in quelle con significative manifestazioni ansiose associate.

L'uso aggiuntivo di antipsicotici deve essere effettuato con cautela, in quanto può precipitare stati depressivi ad elevato rischio di suicidio. In questo senso sono da preferire gli antipsicotici atipici che hanno una minore potenzialità depressogena.

Tuttavia, di fronte ad un paziente violento o con propositi suicidari, l'ECT è da considerarsi di prima scelta. Lo stato misto può presentare diversi pattern di risposta agli stabilizzanti dell'umore: a) risposta completa o parziale dei sintomi maniacali e depressivi b) risposta dei sintomi maniacali e persistenza o esacerbazione di quelli depressivi c) risposta dei sintomi depressivi e persistenza di quelli maniacali (evenienza piuttosto rara) d) mancanza di risposta. In quest'ultimo caso deve essere considerato il passaggio ad un altro stabilizzante dell'umore. Qualora la risposta sia incompleta, evenienza

molto frequente nello stato misto, si deve ricorrere alla combinazione di vari stabilizzanti. E' importante osservare che gli antidepressivi inducono o aggravano gli stati misti e l'uso di questi farmaci deve essere evitato o effettuato con molta cautela, anche quando i sintomi depressivi sono preminenti.

Depressione Bipolare

Gli stabilizzanti dell'umore devono essere utilizzati come trattamento iniziale anche in caso di depressione bipolare. In teoria, lo stabilizzante dovrebbe essere somministrato in monoterapia per almeno 4 settimane per consentire un tempo sufficiente alla comparsa dell'azione terapeutica. In questa fase la funzione tiroidea dovrebbe essere normalizzata (possibilmente massimizzata) e deve essere fornito un adeguato supporto psicoterapeutico. Fra i regolatori dell'umore, il litio è da considerarsi farmaco di prima scelta nel trattamento di tale forma morbosa. Nei pazienti particolarmente predisposti ai viraggi ipomaniacali può essere aggiunto un secondo stabilizzante. In questi casi LTG e GBP sembrano offrire interessanti prospettive; GBP

appare particolarmente utile quando c'è comorbidità con disturbi d'ansia. Se il trattamento con stabilizzanti del tono affettivo non è sufficiente, deve essere valutata la necessità di utilizzare, in associazione, un antidepressivo; è invece sconsigliabile l'impiego di antidepressivi in monoterapia a causa dell'elevato rischio di viraggio.

La gestione degli episodi depressivi post-maniacali prevede l'ottimizzazione della terapia stabilizzante e della funzione tiroidea, la graduale riduzione degli antipsicotici e delle BDZ nei pazienti che assumono questi farmaci e l'uso di un adeguato supporto psicosociale. Idealmente questi pazienti dovrebbero essere seguiti per 1-2 mesi in attesa di una risposta a questi interventi o di una remissione spontanea. Quando il quadro depressivo persiste o è particolarmente grave, deve essere considerata l'opportunità di impiegare antidepressivi in associazione. L'ECT deve essere tenuto in considerazione in ogni momento.

Rapida Ciclicità

VPA e CBZ sono da considerarsi farmaci di prima scelta nei pazienti con Disturbo Bipolare a cicli rapidi o ultrarapidi. Il trattamento di queste condizioni morbose prevede in via preliminare la rimozione di tutti i possibili fattori di destabilizzazione dell'umore, quali l'uso di antidepressivi o di sostanze psicotrope (alcool, stimolanti, caffeina, etc.), nonché l'ottimizzazione della funzione tiroidea e l'eventuale trattamento di patologie fisiche concomitanti. Spesso è necessario impiegare combinazioni di stabilizzanti ed in particolare i nuovi antiepilettici sembrano trovare uno spazio in questa indicazione. Fra questi ultimi LTG, in monoterapia o in associazione ad altri regolatori dell'umore, appare particolarmente promettente. Inoltre, anche OXC e

GBP, per il profilo farmacocinetico favorevole e la buona tollerabilità possono essere di utile impiego nel trattamento aggiuntivo.

CONCLUSIONI

Il Disturbo Bipolare è una malattia spesso invalidante che coinvolge l'intero arco esistenziale dell'individuo e richiede interventi psicofarmacologici complessi per periodi prolungati di tempo. Negli ultimi trent'anni l'impiego dei farmaci antiepilettici è divenuto parte integrante della farmacoterapia psichiatrica, non solo nel campo dei disturbi dell'umore, ma anche in relazione ad un numero sempre crescente di altre potenziali indicazioni che vanno, ad esempio, dai disturbi del controllo degli impulsi alle condotte aggressive, ai disturbi da uso di sostanze, ai disturbi d'ansia resistenti.

Sino ad oggi, gli antiepilettici più utilizzati nel trattamento del Disturbo Bipolare sono stati CBZ e VPA che hanno mostrato un'azione antimaniacale ed un probabile effetto stabilizzante a lungo termine in molti pazienti bipolari, compresi alcuni di quelli resistenti o intolleranti al litio. Negli ultimi anni, tuttavia, la concettualizzazione dello spettro bipolare è andata allargandosi, fino ad includere forme attenuate e forme atipiche, e si sono resi sempre più evidenti i limiti degli stabilizzanti dell'umore standard. In particolare, stati misti e rapida ciclicità rappresentano i motivi maggiori di resistenza ai trattamenti tradizionali. Queste forme cliniche non costituiscono l'eccezione, ma una parte epidemiologicamente e clinicamente rilevante dei pazienti con Disturbo Bipolare che si rivolgono alle strutture specialistiche. Spesso richiedono politerapie complesse e l'impiego di combinazioni di stabilizzanti e, nonostante ciò, rimangono ancora una delle principali fonti di resistenza

Tabella 10. I nuovi antiepilettici nelle diverse fasi del disturbo bipolare

	Oxcarbazepina	Gabapentin	Lamotrigina	Topiramato
Mania	+++	-	+	++
Depressione	+	++	+++	-
Ansia	++	+++	+/-	-
Aggressività-Impulsività	++	+	+	+++
Stati Misti	+++	++	+	++
Rapidi Cicli	++	-	+++	+/-
Profilassi	+	+/-	+/-	+/-

Efficacia: +++ elevata, ++ buona, + possibile, +/- dubbia, - assente

e di refrattarietà. Infine, bisogna ricordare che gli stabilizzanti dell'umore tradizionale si sono rivelati maggiormente efficaci sulle fasi espansive del Disturbo Bipolare e solo marginalmente su quelle depressive, che risultano meno responsive e spesso necessitano di trattamenti antidepressivi associati, spesso a loro volta fonte di effetti collaterali, viraggi espansivi, accelerazione dei cicli e cronicità.

A queste considerazioni, si deve aggiungere che gli stabilizzanti dell'umore tradizionali presentano un profilo di effetti collaterali che può ridurre sensibilmente l'aderenza dei pazienti ai trattamenti, in particolare per quanto riguarda le terapie profilattiche a lungo termine.

L'avvento di una nuova serie di anticonvulsivanti ha quindi aperto prospettive interessanti (Tabella 10). Oxcarbazepina, gabapentin, lamotrigina e topiramato sono risultati utili nel trattamento di alcune forme refrattarie di Disturbo Bipolare, in monoterapia così come in associazione sinergica con stabilizzanti classici. Inoltre, alcuni di essi presentano una migliore tollerabilità con un profilo di effetti collaterali favorevole che, a parità di efficacia e maneggevolezza, può consentire di migliorare significativamente la compliance dei pazienti nei confronti della farmacoterapia.

Accettabilità e praticabilità rappresentano infatti fattori cruciali per il successo dei trattamenti profilattici. Allo stesso tempo, l'ampliamento della gamma di strumenti terapeutici efficaci e sicuri per la depressione bipolare appare una chiara priorità clinica, vista la crescente consapevolezza dei rischi di viraggi e di aumento della ciclicità associati all'impiego a lungo termine di antidepressivi. Alcuni dei nuovi antiepilettici sono risultati promettenti in questo senso e le ricerche future dovranno specificarne il ruolo e delinearne la sequenza ottimale d'utilizzazione, così come le migliori associazioni da impiegare nei pazienti resistenti.

BIBLIOGRAFIA

Ahlfors UG, Baastrup PC, Denker SJ, Elgen K, Lingjaerde O, Pedersen V, Schou M, Aaskoven O. Flupentixol decanoate in recurrent manic depressive illness: a comparison with lithium. *Acta Psychiatr Scand* 64: 226-237, 1981.

Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, Mikalaukas K, Rosoff A, Ackerman L. Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a cycle revisited. *Am J Psychiatry* 152: 1130-1138, 1995.

American Psychiatric Association. Practice Guideline for the treatment of patients with bipolar disorder

(revision). *Am J Psychiatry* 159(suppl.4): 1-50, 2002.

Berk M. A Comparison of lamotrigine, olanzapine and lithium in mania: a double-blind, randomised, controlled trial. Abstract Book 11th ECNP Congress, Paris, November 1998.

Beydoun A, Kutluay E. Oxcarbazepine. *Expert Opin. Pharmacother* 3 (1):59-71, 2001.

Cabrera JF, Muhlbauer HD, Schley J. Long-term randomized clinical trial of oxcarbazepine vs lithium in bipolar and scizoffective disorders: preliminary results: *Pharmacopsychiatry* 19: 282-283, 1986.

Calabrese JR, Bowden CL, Rhodes LJ. Lamotrigine in treatment-refractory bipolar disorder: American Psychiatric Association Meeting. N.Y., May 4-9 1996.

Calabrese JR, Bowden C, McElroy SS, Cookson J, Anderson J, Rhodes L, Woychville M, Keck P, Kundu F, Patterson G, Acher J, Golden-Watson C: Efficacy of lamotrigine in bipolar disorder: preliminary data. In Manij H, Bowden C, Belmaker R (eds.), *Mechanism of Antibipolar Disorder Treatments*. Washington, D.C., American Psychiatric Press, 1998.

Calabrese JC, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD. A double-blind placebo-controlled lamotrigine monotherapy in outpatients with Bipolar I Depression: *J Clin Psychiatry* 60: 79-88, 1999.

Chengappa KN, Gershon S, Levine J. The evolving role of topiramate among other mood stabilizer in the management of bipolar disorder: *Bipolar Disord* 3: 251-232, 2001.

Emrich HM, Dose M, von Zerssen D: The use of sodium valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine in patients with affective disorders: *J Affect Disord* 8: 243-250, 1985.

Emrich HM. Studies with Oxcarbazepine in Acute Mania: *Int Clin Psychopharmacol* 5: 83-88, 1990.

Fatemi SH, Rapport DJ, Calabrese JR, Thuras P: Lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 58 : 522-527, 1997.

Freeman MP, Stoll AL. Mood stabilizer combination: a review of safety and efficacy: *Am J Psychiatry* 155: 12-21, 1998.

Frye M, Ketter T, Kimbrell TA, Dunn RT, Speer AM, Osuch EA, Luckenbaugh DA, Cora-Locatelli G, Leverich GS, Post RM. A placebo controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 20:607-614, 2000.

Ghaemi SN, Manwani SG, Katzow JJ, KO JK, Goodwin FK. Topiramate treatment of bipolar spectrum disorders: a retrospective chart review. *Ann Clin Psychiatry* 13 : 185-189, 2001.

Greil W, Kruger R, Robnagl G, Schertel M, Walther A. Prophylactic treatment of affective disorders with carbamazepine and oxcarbazepine: an open clinical trial. Atti 7° Congresso Mondiale di Psichaitria, Vienna, 1985.

- Goodwin FK, Jamison KR: Manic Depressive Illness. Oxford University Press, New York 1990.
- Guille C. Gabapentin versus placebo as adjunctive treatment for acute mania and mixed states in Bipolar Disorders. American Psychiatric Association, Annual Meeting NR10: 63, 1999.
- Hunt N, Silverstone T: Tardive dyskinesia in bipolar affective disorder: a catchment area study. *Int Clin Psychopharmacol* 6: 45-50, 1991.
- Kukopulos A, Reginaldi D, Laddomada P, Floris G, Serra G, Tondo L: Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatment. *Pharmacopsychiatr Neuropsychopharmacol* 13: 156-167, 1980.
- Marcotte DB, Fogleman L, Wolfe N, Nemire R. Gabapentin: an effective therapy for patients with bipolar affective disorder. American Psychiatric Association Annual Meeting, San Diego, CA, May 17-22 1997.
- May M, Pirozzi R, Kemali D: Long term outcome of lithium prophylaxis in patients initially classified as complete responders. *Psychopharmacol* 98:553-558, 1989.
- McElroy S, Soutullo CA, Keck PE, Kmetz GF. A pilot trial of adjunctive gabapentin in the treatment of bipolar disorder. *Annals of Clinical Psychiatry* 9: 99-103, 1997.
- Pande AT, Davidson JRT, Greist JH, Jefferson JW, Sutherland SA. Placebo-controlled study of gabapentin in social phobia. *Am Coll Neuropsychopharmacol* 141, 1997.
- Pande AC, Davidson J, Jefferson J. Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo controlled study. *J Clin Psychopharm* 19: 341-348, 1999.
- Pollack M, Matthews J, Scott EL. Gabapentin as potential treatment for Anxiety Disorders. *Am J Psychiatry* 155: 7, 1998.
- Perugi G, Toni C, Ruffolo G, Sartini S, Simonini E, Akiskal HS. Clinical Experience Using Adjunctive Gabapentin in Treatment-Resistant Bipolar Mixed States. *Pharmacopsychiatry* 32: 136, 1999.
- Perugi G, Toni C, Frare F, Ruffolo G, Moretti L, Torti C, Akiskal HS. Effectiveness of Adjunctive Gabapentin in Resistant Bipolar Disorder. Is it Due to Anxious-Alcohol Abuse? *J Clin Psychopharmacol* (in corso di stampa), 2002.
- Post RM: Alternatives to lithium for bipolar affective illness. In: Tasman A, Goldfinger SM, Kaufman CA, eds. *Review of Psychiatry*, vol 9. Washington DC: American Psychiatric Press, 1990.
- Post RM, Tasman A, Goldfinger SM, Kaufman CA (eds): Alternatives to lithium for bipolar affective illness. *Review of Psychiatry*. Washington, American Psychiatric Press, vol. 9, pp 170-202, 1990.
- Post RM, Leverich GS, Pazzaglia PJ, Mikaluskas K, Denicoff K. Lithium tolerance and discontinuation as pathways to refractoriness. Brich NJ, Padgham C, Hughes MS (eds.), *Lithium in medicine and biology*, 1th ed., vol.8. Lanchashire, Marius Press, 1993.
- Post RM, Denicoff KD, Leverich GS, Frye MA: Drug-induced switching in bipolar disorder. *Epidemiology and therapeutic implications*. *CNS Drugs* 8: 352-365, 1996.
- Post RM, Leverich GS, Denicoff K, Frye MA, Kimbrell TA, Dunn R: Alternative approaches to refractory depression in bipolar illness. *Depression Anxiety* 5: 175-189, 1997.
- Prien RF, Klett CJ, Caffey EM Jr: Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes: a comparison in recurrent affective illness. *Arch Gen Psychiatry* 29. 420-425, 1973.
- Reinstein MJ. Comparative efficacy and tolerability of oxcarbazepine versus divalproex sodium in the treatment of mania. 15th American Psychiatric Association Annual Meeting, New Orleans, USA, 5-10 May 2001.
- Ryback RS, Brodsky L, Manufasi F. Gabapentin in bipolar disorder. *J Neuropsychiatry* 9: 301, 1997.
- Schou M, Gerson S, Shopsin B (eds): Lithium: its role in psychiatric research and treatment. Prophylactic lithium maintenance treatment in recurrent endogenous affective disorders. New York, Plenum, pp 269-295, 1973.
- Sernyak MJ, Woods SW: Chronic neuroleptic use in manic-depressive illness. *Psychopharmacol Bull* 29: 375-381, 1993.
- Sporn J, Sachs G. The anticonvulsant lamotrigine in treatment-resistant manic-depressive illness. *J Clin Psychopharmacol* 17: 185-189, 1997.
- Vertiainen H, Thiihonen J, Hakola P. Carbamazepine and oxcarbazepine in the treatment of aggression. *Psychopharmacology* 114: 13, 1994.
- Velikonja M, Heinrich K. Effect of oxcarbazepine on affective and schizoaffective symptoms: A preliminary report. In: Emirich H, Okuma T, Muller AA (eds): *Anticonvulsant in affective disorders*. Amsterdam: Elsevier 208-210, 1984.
- Wehr TA, Goodwin FK: Do antidepressants cause mania? *Psychopharmacol Bull* 23: 61-65, 1987.
- Weisler R, Rinser M, Houser T. Use of lamotrigine in the treatment of bipolar disorder. American Psychiatric Association Annual Meeting, Philadelphia, PA, May 21-26, 1994.
- Weiss SRB, Post RM, Sohn E, Berger A, Lewis R: Cross tolerance between carbamazepine and valproate in amygdala-kindled seizures. *Epilepsy Res* 16: 37-44, 1993.
- Wildegube C. Case studies on prophylactic long-term effects of oxcarbazepine in recurrent affective disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 5 : 89-94, 1990.
- Young LT, Robb JC, Patelis-Siotis D, MacDonald C, Joffe RT. Acute treatment of bipolar depression with gabapentin. *Biol Psychiatry* 42: 851-853, 1997

Bathing-huts, Marina di Metaponto, Italy, 1976.

