

# Gli stabilizzatori dell'umore nel trattamento degli stati misti del disturbo bipolare

## *Mood stabilizers in the treatment of bipolar disorder mixed states*

GIANLUCA ROSSO, NICCOLÒ BERTETTO, ISABELLA COPPOLA, GIUSEPPE MAINA

E-mail: giuseppemaina@hotmail.com

Servizio per i Disturbi Depressivi e d'Ansia, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino

**RIASSUNTO. Introduzione.** Gli stati misti rappresentano un'evenienza frequente nel contesto dei disturbi bipolari (circa il 40% degli episodi acuti). Si tratta di quadri clinici complessi e di elevata gravità, che spesso pongono al clinico importanti problematiche sia dal punto di vista diagnostico sia da quello terapeutico. Lo scopo di questo articolo è compiere una completa revisione della letteratura scientifica riguardante il trattamento degli stati misti con farmaci stabilizzatori dell'umore. **Metodi.** Sono stati presi in considerazione tutti gli studi presenti su MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), utilizzando il motore di ricerca PubMed e selezionandoli in base alle seguenti parole chiave: "mixed mania o mixed state(s) o mixed episode(s) treatment o therapy". **Risultati.** Il numero di studi randomizzati controllati sul trattamento degli stati misti è limitato. La maggioranza dei dati reperibili in letteratura deriva da subanalisi condotte nell'ambito di studi focalizzati sul trattamento della mania. Ciononostante, le evidenze attuali demarcano che, tra gli stabilizzatori dell'umore, l'acido valproico, l'olanzapina e l'aripirazolo siano da considerarsi farmaci di prima scelta. Il litio ha meno evidenze a sostegno della propria efficacia nella cura degli stati misti, ma può rappresentare una valida opzione in caso di terapia combinata. **Discussione.** È auspicabile la pubblicazione di ulteriori studi riguardanti il trattamento degli stati misti. L'adozione di criteri diagnostici meno restrittivi e universalmente riconosciuti potrebbe consentire la selezione di campioni di pazienti più numerosi e allo stesso tempo più omogenei, permettendo di ottenere dati più specifici e significativi sull'efficacia delle terapie farmacologiche.

**PAROLE CHIAVE:** disturbo bipolare, stato misto, episodio misto, stabilizzatore dell'umore, terapia, trattamento.

**SUMMARY. Introduction.** Mixed states represent a frequent issue in the context of bipolar disorders (up to 40% of acute phases). They are complex and serious clinical pictures, which pose diagnostic challenges but also require specific treatment interventions. The purpose of this article is to provide an overview of the current literature on the pharmacotherapy of bipolar mixed-states, focusing on mood stabilizers. **Methods.** Literature was identified by searches in MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), using PubMed search engine. Studies are chosen if they contained the keywords: "mixed mania or mixed state(s) or mixed episode(s) treatment or therapy". **Results.** There was a small number of double-blind, placebo-controlled studies focused on the treatment of mixed states. The majority of available data derives from sub-group analysis made on studies that primarily include manic patients. Nevertheless, current evidences underline that, among mood-stabilizers, valproate, olanzapine and aripiprazole could be considered first-line drugs. Lithium has less evidences about its efficacy in the treatment of mixed states, but it could be a valid choice in combined therapies. **Discussion.** There is a need of further researches on the treatment of mixed states. Less restrictive diagnostic criteria could allow to select big sized samples in order to obtain more specific and meaningful data about the efficacy of drug treatments.

**KEY WORDS:** bipolar disorder, mixed state, mixed episode, mood stabilizer, therapy, treatment.

## INTRODUZIONE

L'espressione "stati misti" comprende un'estesa varietà di entità cliniche, non ancora accuratamente definite da un sistema di classificazione diagnostica universalmente accettato.

Dal punto di vista clinico, per "stato misto" si intende un episodio affettivo patologico, limitato nel tempo, caratterizzato da una commistione di sintomi e segni appartenenti sia alla sfera maniacale sia a quella depressiva. Tuttavia, la maggioranza degli autori è concorde nell'affermare che gli stati misti non sono una semplice so-

vrapposizione o il rapido alternarsi dei sintomi tipici di un episodio depressivo e di un episodio maniacale, bensì un'entità clinica autonoma, sebbene complessa, variegata, instabile e spesso misconosciuta (1-4).

In particolare, il Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, 4<sup>th</sup> Edition (DSM-IV) (5), manuale diagnostico di riferimento per i disturbi psichici, a giudizio della maggior parte dei clinici, non coglie la complessità e l'eterogeneità degli stati misti e utilizza criteri troppo restrittivi e rigidi: secondo i criteri del DSM-IV, infatti, il verificarsi di un "episodio misto" determina di per sé la diagnosi di disturbo bipolare di tipo I. Di conseguenza, non è previsto che gli episodi misti non si possano verificare in altri sottotipi di disturbo bipolare (tipo II, ciclotimia). Inoltre, per porre diagnosi di "episodio misto" è necessario che siano soddisfatti pienamente sia i criteri per episodio maniacale sia quelli per episodio depressivo, eventualità non così di frequente riscontro nella pratica clinica, dal momento che la commistione sintomatologica dei due stati affettivi è spesso più sfumata.

Nonostante molti stati misti sfuggano alla diagnosi a causa della rigidità degli attuali criteri diagnostici per "episodio misto", si tratta comunque di quadri clinici frequenti (tassi di prevalenza lifetime nei pazienti bipolari del 6,7-40% a seconda dei criteri utilizzati) (6-10), di elevata gravità (maggior rischio di comorbidità e suicidio, rispetto a mania e depressione "pure") e di difficile trattamento (1,11-15).

Una diagnostica da un lato eccessivamente restrittiva, dall'altro non univoca, ha comportato alcuni limiti fondamentali riguardanti anche gli studi sul trattamento farmacologico: innanzitutto non sono reperibili molti lavori che si siano occupati nello specifico degli episodi misti dal punto di vista terapeutico; in secondo luogo, si riscontrano notevoli difficoltà nel confrontare risultati che fanno riferimento a campioni spesso non omogenei; infine, la maggior parte delle evidenze è deducibile da trial focalizzati sul trattamento degli episodi maniacali, in cui solo parte del campione è costituita da pazienti con stati misti.

Pertanto, nonostante molti farmaci di svariate classi (tra cui, per es., anticonvulsivanti, antipsicotici tipici e atipici) vengano comunemente impiegati nel trattamento degli stati misti, spesso non esistono sufficienti conferme a sostegno del loro impiego. Inoltre, tra questi farmaci, solo alcuni sono considerati stabilizzatori dell'umore, ovvero hanno l'indicazione sia per il trattamento degli episodi acuti sia per la prevenzione delle ricorrenze del disturbo bipolare.

Considerate le recenti assunzioni nel trattamento del disturbo bipolare, l'indicazione prevalente è di privilegiare sin dalla fase acuta l'impiego di farmaci che

potranno essere mantenuti anche nel lungo termine (16,17). Pertanto, lo scopo di questo articolo è stato quello di effettuare una revisione della letteratura sul trattamento degli stati misti con farmaci per i quali esistono dati pubblicati in studi clinici controllati randomizzati (RCT) sia in acuto sia nel lungo termine e che, quindi, sono già pienamente riconosciuti come stabilizzatori dell'umore.

## METODI

Sono stati presi in considerazione tutti gli studi presenti su MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), utilizzando il motore di ricerca PubMed e selezionandoli in base alle seguenti key words: "mixed mania o mixed state(s) o mixed episode(s) treatment o therapy".

Sono stati esclusi gli studi che facessero riferimento all'utilizzo di farmaci non considerati stabilizzatori dell'umore: per stabilizzatore dell'umore si è adottata la definizione fornita recentemente da Goodwin e Mahli (18), ovvero un farmaco in grado di trattare in acuto un episodio (maniacale o depressivo o misto) del disturbo bipolare (senza aumentare la probabilità di insorgenza dell'episodio contropolare), e nello stesso tempo capace di prevenire l'insorgenza di nuovi episodi di almeno una polarità. Al momento attuale sono considerati stabilizzatori dell'umore e hanno ricevuto l'indicazione in Italia per il trattamento sia in acuto sia nel lungo termine del disturbo bipolare i seguenti farmaci: sali di litio, acido valproico, olanzapina e aripiprazolo.

Anticonvulsivanti solitamente considerati stabilizzatori dell'umore come la lamotrigina e la carbamazepina sono stati esclusi da questo studio in quanto, a oggi, non soddisfano entrambi i criteri della definizione sopracitata. In particolare, la lamotrigina non è indicata nel disturbo bipolare per il trattamento acuto degli episodi affettivi, ma soltanto per la prevenzione delle ricorrenze di tipo depressivo. Al contrario la carbamazepina, pur avendo ottenuto l'indicazione per il trattamento in acuto della mania, non è stata approvata nella prevenzione delle ricorrenze del disturbo bipolare.

Tra gli antipsicotici di nuova generazione, per lo stesso motivo, non è stata inclusa negli stabilizzatori dell'umore la quetiapina: tale principio attivo, infatti, pur avendo l'indicazione per il trattamento in acuto degli episodi sia maniacali che depressivi, non ha ancora ricevuto l'indicazione per il trattamento a lungo termine del disturbo bipolare.

## RISULTATI

### *Sali di litio*

Il litio è un farmaco usato sin dagli anni '50 nel trattamento del disturbo bipolare, sia in acuto sia per la prevenzione delle ricorrenze. Nonostante numerosi

### *Gli stabilizzatori dell'umore nel trattamento degli stati misti del disturbo bipolare*

studi, negli anni successivi, abbiano indagato e confermato le proprietà antimaniacali del litio (19), sono stati sinora condotti pochi trial sul trattamento degli stati misti. La maggior parte dei dati disponibili derivano da studi che hanno esaminato l'efficacia del litio su episodi maniacali con aspetti misti (la cosiddetta *mixed mania* o *disphoric mania*), mentre scarsi sono i dati sull'utilizzo del litio in forme miste con prevalenza di sintomi depressivi.

#### *Efficacia in acuto*

I primi dati sull'efficacia del litio negli stati misti provengono da uno studio osservazionale del 1986 (20), che aveva rilevato bassi tassi di risposta in pazienti maniacali che manifestassero la co-presenza di sintomi depressivi e ansiosi.

Successivamente, all'inizio degli anni '90, sono stati pubblicati i primi studi controllati in doppio cieco: da un primo confronto tra litio e acido valproico nel trattamento della mania acuta (21) è emerso che la presenza di uno stato misto (valutato attraverso punteggi alle scale psicometriche) era un fattore predittivo negativo per la risposta al litio. Un secondo trial in doppio cieco dello stesso anno (22), che paragonava sempre litio e acido valproico nel trattamento della mania, ha poi confermato questo rilievo. Secondo tale studio i pazienti maniacali che presentavano elevati punteggi alle scale di valutazione dei sintomi depressivi avevano minor probabilità di rispondere al litio rispetto ai pazienti con manie "pure". Inoltre, uno studio di Bowden (23) ha documentato tassi più elevati di prematura interruzione della terapia con litio in caso di stati misti rispetto agli episodi maniacali "puri" (15,7% vs 7,3% rispettivamente;  $p=0,032$ ). Tale rilievo da un lato sembra indicare una maggiore suscettibilità agli eventi avversi in caso di stato misto rispetto a un episodio maniacale, dall'altro potrebbe confermare la scarsa efficacia del litio in termini di maggior tassi di abbandono.

Non mancano, però, anche dati a favore dell'impiego del litio in monoterapia. Per esempio, uno studio retrospettivo (24) che ha analizzato i tempi necessari all'ottenimento della remissione nel trattamento di stati maniacali con aspetti misti non ha rilevato differenze statisticamente significative tra litio, acido valproico o carbamazepina. Va comunque sottolineato che il litio ha dimostrato di avere un'efficacia simile ad acido valproico e carbamazepina solo se portato a livelli sierici di 1,2 mmol/l.

Considerata la discussa efficacia del litio in monoterapia come trattamento degli stati misti, sono stati effettuati alcuni studi che hanno valutato la combinazione del litio ad altri farmaci in tale categoria di pazien-

ti. Da questi provengono dati più incoraggianti: in particolare due studi randomizzati e controllati, i cui risultati saranno esposti in dettaglio più avanti, hanno dimostrato l'efficacia della combinazione litio e olanzapina nel trattare gli stati misti risultati resistenti alla sola terapia con litio (vedi paragrafo olanzapina) (25,26). Inoltre, due studi retrospettivi hanno riportato tempi di remissione dei sintomi più rapidi per la combinazione carbamazepina + litio rispetto a litio in monoterapia (27,28).

#### *Efficacia nel lungo termine*

Per quanto riguarda l'efficacia profilattica del litio sugli stati misti, i dati in letteratura sono ancora più scarsi. Due studi (29,30) di comparazione tra litio e carbamazepina hanno riscontrato che la presenza di una sintomatologia "atipica" nel corso dell'ultimo episodio maniacale (ovvero la presenza di sintomi depressivi concomitanti o sintomi psicotici incongrui al tono dell'umore) era indicativa di una migliore risposta alla carbamazepina rispetto al litio per quanto riguarda la prevenzione di nuove ricorrenze. Il primo di questi studi ha incluso un campione di 171 pazienti che presentavano una diagnosi di disturbo bipolare, secondo i criteri del DSM-IV, suddividendoli in pazienti con una forma "classica" di disturbo bipolare e altri con una forma "non classica". Le forme "non classiche" comprendevano pazienti che presentavano sintomi psicotici non congrui all'umore, disturbi d'ansia in comorbilità o uno stato misto. Dopo un periodo di stabilizzazione, i pazienti venivano assegnati a un trattamento di mantenimento con litio ( $n=86$ ) o carbamazepina ( $n=85$ ). Il periodo di osservazione dei pazienti durava due anni e mezzo, durante i quali è stato ammesso l'utilizzo di ulteriori terapie durante eventuali ricorrenze. I livelli plasmatici medi del litio risultarono di  $0,6\pm 0,1$  mmol/L e per la carbamazepina di  $6,1\pm 1,3$  mcg/ml. Tra i pazienti che assumevano il litio, i tassi di ospedalizzazione erano più elevati tra coloro che avevano manifestato uno stato misto come episodio indice ( $p=0,006$ ). È interessante notare, tra l'altro, che gli stati misti rappresentavano solo il 7% del totale utilizzando i criteri del DSM-IV, mentre tale percentuale saliva al 32% utilizzando criteri meno restrittivi. Per quanto riguarda le forme "classiche" di bipolarità, invece, il litio ha dimostrato di essere più efficace della carbamazepina nel prevenire non solo le ospedalizzazioni ( $p=0,005$ ), ma anche nuove ricorrenze ( $p=0,01$ ) e utilizzo di terapie farmacologiche aggiuntive ( $p=0,002$ ).

Altri risultati interessanti provengono da uno studio a lungo termine (31) che ha paragonato litio in monoterapia alla combinazione litio+imipramina. Tale studio ha rilevato una buona efficacia nella prevenzione

della mania “pura”, sia per quanto riguarda il litio in monoterapia sia in combinazione, mentre entrambe le opzioni terapeutiche si sono rivelate inefficaci nel garantire una protezione da ricorrenze di tipo misto.

Inoltre, un recente studio controllato e in doppio cieco (32) ha comparato l'effetto profilattico di litio e lamotrigina in un campione di 638 pazienti. La durata dello studio è stata di 18 mesi e sono stati considerati tutti i tipi di ricorrenze (depressive, (ipo)maniacali e di tipo misto). Da quanto emerge da tale studio, il litio è superiore sia a placebo ( $p=0,001$ ) sia a lamotrigina ( $p=0,03$ ) per quanto riguarda la prevenzione di nuovi episodi sia maniacali sia misti.

Infine, un aspetto importante da considerare è l'efficacia preventiva del litio nei confronti del suicidio: come già accennato, infatti, gli episodi misti sono caratterizzati da un elevato rischio di suicidio e il litio è sinora l'unico stabilizzatore dell'umore ad aver dimostrato di essere in grado di ridurre il rischio suicidario (33-35). Al momento attuale, però, non sono stati eseguiti studi che abbiano valutato il possibile effetto anti-suicidario del litio in pazienti con stato misto; è possibile comunque dedurre che tale farmaco possa essere particolarmente indicato, specie se in associazione ad altri stabilizzatori, in pazienti con stato misto in corso e ad alto rischio suicidario (familiarità positiva per suicidio, storia di precedenti tentativi).

In conclusione, è possibile affermare che, sebbene non manchino dati a sostegno dell'impiego del litio come trattamento in acuto negli stati misti, nella maggior parte degli studi la sua efficacia in monoterapia appare minore rispetto ad altri comparatori attivi. Perciò, stando ai dati disponibili al momento attuale, in caso di episodio misto è preferibile un impiego del litio in combinazione con altri stabilizzatori dell'umore.

Per quanto riguarda invece il trattamento a lungo termine, i dati appaiono ancora insufficienti a chiarire l'efficacia del litio nella prevenzione delle ricorrenze di tipo misto e occorrerebbero studi specifici in tal senso. Sarebbe inoltre opportuno venissero effettuati studi sull'effetto anti-suicidario del litio restringendo il campo agli stati misti, che rappresentano una delle fasi del disturbo bipolare a più alto rischio per tale evenienza.

## Acido valproico

### *Efficacia in acuto*

Come per il litio, anche per l'acido valproico esistono ormai da tempo consolidate evidenze di efficacia per quanto riguarda il trattamento della mania (36).

Inoltre, tra i farmaci anticonvulsivanti, l'acido valproico è certamente quello che possiede un maggior numero di dati favorevoli riguardo il trattamento in acuto degli stati misti (37,38).

È stato già menzionato nel precedente paragrafo lo studio in doppio cieco acido valproico vs litio (21) nel trattamento della mania acuta, a sostegno del fatto che la presenza di aspetti misti (compresenza di sintomi depressivi rilevati alle scale psicometriche) rappresenti un indicatore di risposta positivo per il valproato e negativo per il litio. Un limite di tale studio, però, consisteva nel fatto che fossero stati utilizzati strumenti valutativi per i sintomi non specifici, come la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (39) e la Global Assessment Scale (GAS) (40). Un altro studio simile di poco successivo, effettuato su un campione di 179 pazienti (41), ha confermato la maggiore efficacia del valproato rispetto al litio nel trattamento di stati maniacali con aspetti misti, con una riduzione significativamente maggiore della sintomatologia depressiva ( $p<0,05$ ), misurata attraverso la Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia: Change Version (SADS-C) (42). Un limite di tale studio consiste nel fatto che parte del campione (circa la metà dei soggetti) fosse risultata in precedenza resistente a un trattamento con litio. Alcune evidenze indicano inoltre che la gravità dei sintomi depressivi presenti in uno stato misto correla positivamente con la probabilità di risposta al valproato (22).

Questi rilievi sono stati confermati anche da uno studio osservazionale condotto da Calabrese et al. (43) in cui sono stati inclusi 78 pazienti con diagnosi di disturbo bipolare a cicli rapidi, 14 dei quali presentavano un episodio misto in corso. La maggior parte dei soggetti affetti da uno stato misto (87%) ha risposto a una terapia con acido valproico.

Per quanto riguarda il dosaggio dell'acido valproico in acuto, esistono evidenze che una rapida titolazione del farmaco, il cosiddetto “carico” di valproato (20-30 mg/kg per i primi 2-3 giorni di trattamento) aumenti significativamente i tassi di risposta (23). A questo proposito, è possibile citare uno studio (44) che ha analizzato l'efficacia del carico di acido valproico nel trattamento della mania, i cui risultati potrebbero essere estendibili anche agli stati misti. In tale studio sono stati inclusi 348 soggetti con diagnosi di episodio maniacale e assegnati in modo randomizzato e in doppio cieco a diversi tipi di trattamento: “carico” di valproato (20-30 mg pro-kg/die), valproato a titolazione standard (dose iniziale: 250 mg/die e titolato in seguito nel range di 40-150 mcg/ml), sali di litio (dose iniziale: 300 mg e titolato a 0,4-1,5 mEq/l), olanzapina (10-20 mg/die) o placebo. La rapida titolazione di val-

### *Gli stabilizzatori dell'umore nel trattamento degli stati misti del disturbo bipolare*

proato ha dimostrato una maggiore rapidità di azione rispetto alla titolazione standard (maggiore efficacia ai giorni 5, 7/8 e 10 di trattamento) e al litio (maggiore efficacia ai giorni 7/8 di trattamento), mentre non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa rispetto a olanzapina. Tuttavia, rispetto a quest'ultima, il carico di valproato è risultato meglio tollerato, con minor tasso di eventi avversi e modificazioni nei parametri ematici.

Esistono inoltre due studi recenti che sostengono l'utilizzo dell'acido valproico anche in associazione a olanzapina, sia per l'efficacia sia per la tollerabilità (25,45). Entrambi gli studi riguardano l'aggiunta di olanzapina in pazienti con diagnosi di mania disforica/episodio misto, già in terapia con valproato da due settimane senza l'ottenimento di una risposta soddisfacente. I risultati relativi a tali studi saranno esposti più estesamente nel paragrafo relativo all'olanzapina.

#### *Efficacia nel lungo termine*

Per quanto riguarda la prevenzione delle ricorrenze, i dati disponibili sull'acido valproico non sono univoci e non consentono un giudizio definitivo. Il già citato studio di Calabrese et al. (43), lungo un periodo di osservazione di 7 mesi e mezzo, ha riscontrato elevati tassi di ricaduta in episodi misti in pazienti bipolari trattati già in fase acuta con acido valproico. Uno studio più recente dello stesso autore (46), che ha paragonato gli effetti a lungo termine di una terapia con valproato o litio in pazienti affetti da mania con aspetti misti, non ha riscontrato differenze significative tra i due farmaci.

Tali risultati sono in contrasto con quelli di un altro studio (47) che evidenzia, in un periodo di trattamento di 12 mesi, una significativa riduzione dell'incidenza di sintomi misti in un campione di soggetti trattati con acido valproico (resistenti a precedenti terapie con litio e carbamazepina).

Riassumendo, esistono numerose evidenze che sostengono l'utilizzo dell'acido valproico come trattamento per gli stati misti, sia in monoterapia sia in combinazione con antipsicotici atipici. Per quanto riguarda la prevenzione delle ricadute, i risultati non si discostano in modo significativo da quelli ottenuti con il litio, sebbene siano necessari ulteriori studi di conferma.

## **Olanzapina**

Senza dubbio l'olanzapina è l'antipsicotico atipico sul quale sono disponibili, al momento attuale, più dati sul trattamento degli stati misti.

#### *Efficacia in acuto*

Per quanto riguarda l'utilizzo di olanzapina in monoterapia, le evidenze più consistenti provengono da due studi in doppio cieco controllati con placebo (48,49) che hanno valutato l'efficacia e la tollerabilità a breve termine (outcome a tre settimane) di olanzapina nel trattamento di pazienti con diagnosi di episodio maniacale "puro" o con aspetti misti (pazienti con punteggio alla Hamilton Rating Scale for Depression – HRSD > 20) (50). In particolare, un articolo pubblicato successivamente (51) ha selezionato i risultati relativi ai pazienti che soddisfacevano i criteri per stato misto inclusi in entrambi gli studi citati: tale analisi ha identificato 33 pazienti in stato misto trattati con olanzapina e 35 con placebo, riscontrando una superiorità significativa di olanzapina nel ridurre sia i sintomi maniacali sia quelli depressivi. I pazienti trattati con olanzapina hanno mostrato una riduzione dei punteggi della Young Mania Rating Scale (YMRS) (52) di 9,7 punti, contro i 3 punti del placebo ( $p=0,01$ ), mentre per quanto riguarda la HRSD la riduzione è stata rispettivamente di 9,9 e di 5,4 punti ( $p=0,025$ ). I dosaggi di olanzapina utilizzati erano flessibili in un range compreso tra 5 e 20 mg giornalieri.

In merito al confronto di olanzapina con altri farmaci comparatori attivi, è di riferimento uno studio che ha paragonato l'efficacia di olanzapina e acido valproico nel trattamento di mania ed episodi misti (53). Tra i pazienti inclusi, 108 soddisfacevano i criteri per episodio misto secondo il DSM-IV, di cui 56 sono stati assegnati a olanzapina e i restanti 52 ad acido valproico. La media del tempo necessario per ottenere la remissione sintomatologica è risultata inferiore nei pazienti che stavano assumendo olanzapina (due settimane) rispetto a quella riferibile ai pazienti trattati con acido valproico (28 giorni). I dosaggi dei farmaci impiegati in tale studio erano flessibili (5-20 mg/die per olanzapina e 500-2500 mg/die per il valproato), con dosi di partenza di 15 mg/die per olanzapina e 750 mg/die per l'acido valproico. Ciò potrebbe spiegare almeno in parte la maggiore rapidità d'azione dell'olanzapina che è stata utilizzata da subito a dosaggi terapeutici (e solo in seguito eventualmente ridotta per motivi di scarsa tollerabilità), mentre il dosaggio di partenza dell'acido valproico non era sufficiente a garantire un'efficacia ottimale del farmaco ed è stato necessario un adeguamento nella maggior parte dei casi. Inoltre, le concentrazioni sieriche di acido valproico non sono state riportate con valori numerici, bensì con le diciture "all'interno del range terapeutico" o "inferiore al range terapeutico": non si può pertanto valutare se la risposta più lenta dell'acido valproico sia stata legata a livelli sierici vi-

cini al limite inferiore del range terapeutico. Da notare gli elevati tassi di discontinuazione dei pazienti già nel breve termine (31% per quanto riguarda olanzapina e 36% per il valproato), che costituiscono una conferma alla difficoltà di trattare tali pazienti con un regime terapeutico stabile.

Esistono, inoltre, dati provenienti da un recente studio osservazionale e multicentrico europeo che ha incluso pazienti "real world" affetti da un episodio maniacale e misto trattati con svariate terapie farmacologiche. Un recente articolo (54) ha estrapolato alcuni dati da tale studio, relativi a pazienti con diagnosi di stato misto trattati in monoterapia con olanzapina (n=209) o risperidone (n=36). Tale articolo ha evidenziato che entrambi i farmaci sono efficaci a sei settimane nel ridurre i sintomi maniacali (misurati tramite la YMRS), mentre per quanto riguarda i sintomi depressivi (misurati con la 5-item HRSD) vi è stata una riduzione significativamente maggiore nei pazienti trattati con olanzapina rispetto a risperidone. Questo dato è importante e conferma la validità di dati già acquisiti attraverso trial randomizzati in doppio cieco anche in un contesto di "real world".

Per quanto riguarda l'utilizzo di olanzapina in associazione ad altri stabilizzatori dell'umore nel trattamento acuto degli stati misti, non mancano in letteratura studi che hanno valutato sia il trattamento combinato con litio sia quello con valproato. Un importante studio randomizzato e controllato (55) ha valutato l'efficacia di una politerapia olanzapina+litio o olanzapina+valproato, paragonandola a una terapia con litio o valproato e placebo, in un campione di 344 pazienti con disturbo bipolare I, di cui 179 presentavano un episodio misto (secondo i criteri del DSM-IV). I pazienti inclusi assumevano da almeno due settimane una terapia stabilizzatrice con litio o valproato (livelli sierici rispettivamente tra 0,6-1,2 mEq/l e 50-125 mcg/ml), senza aver manifestato una risposta soddisfacente (punteggio alla YMRS  $\geq 16$ ). I pazienti con episodio misto in terapia combinata hanno presentato una riduzione significativamente maggiore ai punteggi della YMRS, rispetto ai pazienti in monoterapia con litio o valproato (-12,92 punti contro -7,46;  $p < 0,001$ ). Inoltre, tra i pazienti con un episodio misto in corso, è stata selezionata una sottopopolazione di pazienti con un'elevata quota di sintomi depressivi (punteggio alla HRSD  $> 20$ ). In tale sottogruppo di pazienti, quelli trattati in politerapia hanno manifestato una riduzione significativamente superiore, rispetto a quelli in monoterapia, dei sintomi depressivi: i pazienti a cui è stata aggiunta olanzapina hanno mostrato una riduzione media del punteggio alla HRSD di 10,31 punti, contro un miglioramento di 1,57 punti dei pazienti in monoterapia con

litio o acido valproico ( $p < 0,001$ ). Da un'analisi ponderata sui singoli item della HRSD, è emerso un miglioramento significativo agli item "umore depresso, sentimenti di colpa, suicidarietà, insonnia iniziale, ansia psichica e sintomi paranoidei".

Uno studio a sei settimane, pressoché specularmente al precedente, ne ha confermato i risultati (25): 125 pazienti in stato misto (episodio maniacale secondo DSM-IV associato a punteggio alla HDRS  $> 20$ ) sono stati trattati con olanzapina in aggiunta a litio o acido valproico e paragonati a un secondo gruppo di 54 pazienti che assumevano acido valproico o litio in monoterapia. Anche in questo studio l'olanzapina ha dimostrato di essere in grado di attenuare in modo significativo, oltre ai sintomi maniacali, anche i sintomi depressivi e, per quanto riguarda i tassi di suicidio, è emerso un vantaggio statisticamente significativo per il sottogruppo trattato con l'aggiunta di olanzapina. Tuttavia, dal punto di vista della tollerabilità, gli effetti collaterali (soprattutto sonnolenza, secchezza delle fauci, aumento dell'appetito e del peso corporeo, tremore e disturbi nell'eloquio) sono risultati più frequenti in caso di somministrazione di olanzapina.

Un recente studio (45), strutturato in modo pressoché analogo ai precedenti, ha confermato l'utilità dell'aggiunta di olanzapina in pazienti affetti da stati misti non rispondenti a terapia stabilizzatrice, in questo caso con acido valproico. Sono stati inclusi 202 pazienti con diagnosi di episodio misto secondo DSM-IV che, dopo aver assunto acido valproico per almeno 14 giorni, sono stati randomizzati 1:1 e assegnati a un trattamento aggiuntivo con olanzapina (dosaggi flessibili da 5 a 20 mg/die) o placebo. Anche in questo caso i dati di efficacia sono risultati a favore della terapia combinata: infatti si è osservata una riduzione significativamente superiore sia dei sintomi maniacali (calo dei punteggi alla YMRS:  $-10,15 \pm 0,44$  vs  $-7,68 \pm 0,44$ ;  $p < 0,001$ ) che dei sintomi depressivi (calo dei punteggi alla HDRS-21:  $-9,37 \pm 0,55$  vs  $-7,69 \pm 0,54$ ;  $p = 0,022$ ). Inoltre, la terapia combinata ha rappresentato un vantaggio rispetto alla monoterapia anche in termini di un più rapido ottenimento della risposta, sia parziale (riduzione  $\geq 25\%$  dei punteggi della YMRS e HDRS-21: mediana di 7 e 14 giorni rispettivamente) sia completa (riduzione  $\geq 50\%$  dei punteggi della YMRS e HDRS-21: mediana di 25 e 49 giorni). Per quanto riguarda la tollerabilità, però, anche in questo caso sono da segnalare una maggiore frequenza di aumento di peso e di glicemia nel gruppo che ha assunto olanzapina.

#### *Efficacia nel lungo termine*

L'olanzapina ha dimostrato in diversi studi la propria efficacia anche per quanto riguarda la prevenzio-

*Gli stabilizzatori dell'umore nel trattamento degli stati misti del disturbo bipolare*

ne di nuove ricorrenze in pazienti con episodi o stati misti, sia rispetto a placebo sia a comparatori attivi.

In uno studio di Tohen et al. (56) su un campione di pazienti rispondenti in acuto a olanzapina, è stata dimostrata la superiorità di quest'ultima (pur non raggiungendo la significatività statistica) rispetto al placebo in termini di maggior durata di tempo medio trascorso in eutimia dalla risoluzione dell'episodio indice fino alla prima ricorrenza di tipo misto. A causa del ridotto numero di eventi considerato, non è stato possibile calcolare le medie in giorni necessari affinché si verificasse una nuova ricaduta di tipo misto. In ogni caso, è stato calcolato che la probabilità a un anno di non essere affetti da un episodio misto fosse pari all'80% nel gruppo del placebo e al 93% nel gruppo di olanzapina ( $\chi^2=7,1$ ;  $df=1$ ;  $p=0,007$ ).

Nell'analisi dei dati sul lungo termine dello studio che ha paragonato l'efficacia di olanzapina a valproato in 108 pazienti con diagnosi di episodio misto, l'olanzapina ha dimostrato una più forte capacità di prevenire il verificarsi di nuove ricorrenze rispetto al diretto comparatore: la remissione sintomatologica all'end-point è risultata nel 50% dei pazienti in trattamento con olanzapina e nel 36% di quelli che assumevano acido valproico (53).

Per quanto riguarda il paragone con comparatori attivi, uno studio a 12 mesi ha confrontato l'efficacia di olanzapina a quella del litio (57): sul campione in oggetto, l'olanzapina ha dimostrato di essere più efficace nel ridurre il rischio di nuove ricadute sia maniacali che miste, mentre per quanto riguarda le ricadute depressive i due farmaci non hanno dimostrato differenze. Anche in questo studio, è emersa una maggiore frequenza di collateralità di tipo metabolico nel sottogruppo trattato con olanzapina, con un aumento medio del peso corporeo di 1,8 kg, a fronte di un calo medio di 1,4 kg verificatosi nel braccio di trattamento con litio.

Riassumendo, l'olanzapina è il farmaco sul quale esistono più evidenze di efficacia nella terapia per gli stati misti, sia in acuto sia come prevenzione delle ricadute. Tale farmaco si può pertanto considerare un trattamento di prima scelta in questo ambito. Tuttavia, il rapporto rischi/benefici potrebbe risultare sfavorevole per alcune tipologie di pazienti (per es., soggetti a elevato rischio cardiovascolare) per le frequenti collateralità sul piano metabolico.

## **Aripiprazolo**

I risultati sull'efficacia dell'aripiprazolo derivano principalmente da studi su campioni di pazienti affetti

da disturbo bipolare di tipo I, con un episodio maniacale o misto in corso (58).

### *Efficacia in acuto*

Il primo studio in doppio cieco e controllato, della durata di 3 settimane, è stato pubblicato nel 2003 (59). Tra i pazienti reclutati, gli 86 che soddisfacevano i criteri per episodio misto sono stati assegnati a un trattamento con aripiprazolo al dosaggio di 30 mg/die (o 15 mg/die in caso di problemi di tollerabilità) oppure al placebo. Già al quarto giorno di trattamento, i pazienti nel braccio dell'aripiprazolo hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo sia per quanto riguarda i sintomi maniacali sia per quelli depressivi. Inoltre, il trattamento è risultato ben tollerato: il gruppo di pazienti trattati con aripiprazolo non ha manifestato significative alterazioni del peso corporeo, elevazione dei livelli sierici di prolattina, o prolungamento del QTc all'elettrocardiogramma, rispetto al gruppo cui è stato somministrato il placebo.

In un secondo trial (60), della durata di 3 settimane, sono stati inclusi 272 pazienti con un episodio maniacale o misto in corso, che sono stati randomizzati in rapporto 1:1 al trattamento con aripiprazolo o placebo. Il dosaggio medio di aripiprazolo utilizzato è stato di 27,7 mg giornalieri, con l'85% dei pazienti che ha assunto il dosaggio pieno di 30 mg/die. Focalizzando l'attenzione sui pazienti che presentavano diagnosi di episodio misto, i risultati dello studio hanno evidenziato l'efficacia dell'aripiprazolo sia sui sintomi maniacali (misurati con la YMRS), sia sui sintomi depressivi (testati con la Montgomery Åsberg Depression Rating Scale - MADRS) (61). La differenza rispetto a placebo, sia per gli episodi misti sia per i sottotipi *rapid cycling*, ha iniziato a essere statisticamente significativa a partire dal quarto giorno di trattamento.

Il terzo studio randomizzato e controllato (62) ha preso in esame l'efficacia dell'aripiprazolo rispetto a placebo e a litio per le prime 3 settimane, per poi proseguire il confronto tra aripiprazolo e litio per altre 9 settimane. In questo studio è stato incluso un campione di 480 pazienti, con diagnosi di episodio maniacale o misto. Il dosaggio medio di aripiprazolo utilizzato è stato di 23,2 mg/die al termine della terza settimana e 23,6 mg/die dopo 12 settimane. Per quanto riguarda il litio, invece, i dosaggi medi utilizzati sono risultati rispettivamente 1147 mg/die (litiemia sierica di 0,76 mEq/l) alla terza settimana e 1210 mg/die (litiemia sierica di 0,66 mEq/l) dopo 12 settimane. L'aripiprazolo ha dimostrato un'efficacia significativamente maggiore rispetto al placebo già dal secondo giorno di somministrazione (punteggi alla YMRS: -4,3 vs -2,8;  $p=0,003$ ).

Alla terza settimana di studio, la percentuale di pazienti responder risultava essere sovrapponibile a quella dei pazienti trattati con litio (46,8% vs 45,8%) e significativamente superiore alla percentuale di risposta al placebo (46,8% vs 34,4%;  $p < 0,05$ ). Tali risultati si sono mantenuti anche a 12 settimane di trattamento senza differenze significative tra i due principi attivi (56,5% per aripiprazolo; 49% per litio).

Sono poi disponibili in letteratura i risultati riguardanti due studi, randomizzati e controllati, che hanno valutato l'efficacia di aripiprazolo confrontandola non solo con placebo, ma utilizzando anche aloperidolo come comparatore attivo. Si tratta in entrambi i casi di studi a 12 settimane. Nel primo (63) 485 pazienti, con diagnosi di episodio maniacale o misto, sono stati assegnati per le prime 3 settimane a una terapia con aripiprazolo o placebo o aloperidolo; dopo la terza settimana i pazienti che avevano assunto placebo sono stati assegnati ad aripiprazolo. I dosaggi medi utilizzati sono stati: 23,6 mg/die a 3 e 22 mg/die a 12 settimane per aripiprazolo; 8,5 mg/die e 7,4 mg/die rispettivamente a 3 e 12 settimane per aloperidolo. I tassi di risposta hanno evidenziato una superiorità sia di aripiprazolo sia di aloperidolo nei confronti del placebo alla terza settimana di trattamento (47%, 49,7% e 38,2% rispettivamente), e a 12 settimane i tassi di risposta tra aripiprazolo e aloperidolo sono risultati entrambi incrementati, mantenendosi simili tra loro (72,3% e 73,9% rispettivamente). Gli effetti collaterali più comuni, per quanto riguarda l'aripiprazolo, sono stati insonnia (13,9%), sintomi extrapiramidali (7,8%) e acatisia (11,4%). Un dato interessante riguarda i livelli di prolattina sierica, che a 3 settimane risultavano incrementati in media del 22,4% per l'aripiprazolo contro il 66,2% per l'alo-peridolo, mentre a 12 settimane l'aumento medio era sceso al 12,8% per l'aripiprazolo e al 60,8% per l'alo-peridolo.

Il secondo studio (64), che ha paragonato aripiprazolo e aloperidolo in 347 pazienti bipolari I in episodio maniacale o misto, non prevedeva un gruppo di controllo con placebo. Dei pazienti inclusi, 175 sono stati randomizzati ad aripiprazolo e 172 ad aloperidolo; hanno completato le prime 3 settimane di studio rispettivamente 134 e 95 pazienti, mentre sono giunti al termine delle 12 settimane di trattamento 89 pazienti del gruppo dell'aripiprazolo contro 50 del gruppo dell'alo-peridolo. In questo studio, l'aripiprazolo ha dimostrato un'efficacia significativamente superiore all'alo-peridolo, sia per quanto riguarda i tassi di risposta alla terza settimana di trattamento (49,7% vs 28,4%;  $p < 0,001$ ), sia per quanto concerne i tassi di remissione a 12 settimane (50% vs 27%;  $p = 0,001$ ).

Esiste inoltre uno studio randomizzato e controllato (65), in cui è stata valutata l'efficacia dell'aripiprazolo in formulazione intramuscolare, in pazienti con episodio maniacale o misto che presentavano elevati livelli di agitazione. In questo trial sono stati inclusi 301 pazienti, di cui 78 sono stati assegnati al trattamento con aripiprazolo al dosaggio di 9,75 mg i.m. e 78 ad aripiprazolo 15 mg i.m. Tra i pazienti assegnati ai gruppi di controllo, 70 sono stati trattati con lorazepam 2 mg i.m., mentre ai restanti 75 è stato somministrato placebo. Come indice primario di efficacia è stata utilizzata la riduzione del punteggio alla Excited Component of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS-EC) (66), con misurazioni effettuate a T0 e a due ore dalla somministrazione dei diversi trattamenti. Da tale studio è emersa una riduzione sintomatologica significativamente maggiore nei pazienti trattati con aripiprazolo rispetto a placebo, senza differenze tra i due dosaggi utilizzati (in entrambi i casi -8,7 punti vs -5,8 del placebo;  $p < 0,001$ ). Non sono emerse differenze significative tra aripiprazolo e lorazepam, anch'esso dimostratosi efficace rispetto a placebo.

Per quanto riguarda infine la possibilità di aggiungere aripiprazolo ad altri stabilizzatori dell'umore nel trattamento degli stati misti, due recenti studi (67,68) hanno valutato l'impiego di una terapia combinata tra aripiprazolo e litio o aripiprazolo e valproato in pazienti affetti da un episodio maniacale o misto. Si tratta di uno studio multicentrico, randomizzato e controllato in doppio-cieco, inizialmente della durata di 6 settimane (67) e in seguito prolungato per un periodo di follow-up di 46 settimane (68). Sono stati arruolati 384 pazienti già in corso di trattamento con litio o valproato da almeno 2 settimane a un range plasmatico adeguato (rispettivamente 0,6-1,00 mEq/l e 50-125 mcg/ml), senza aver ottenuto una risposta soddisfacente (punteggio alla YMRS  $\geq 16$ ); di essi, 131 sono stati assegnati a placebo e 253 a una terapia aggiuntiva con aripiprazolo a un dosaggio medio di 19 mg/die. L'85% dei pazienti trattati con placebo e il 79% di quelli che assumevano aripiprazolo sono giunti al termine delle 6 settimane dello studio. Alla fine delle 6 settimane di trattamento in acuto, i pazienti trattati con valproato+aripiprazolo, a differenza di quelli trattati con litio+aripiprazolo, hanno mostrato una riduzione dei punteggi alla YMRS significativamente maggiore rispetto ai pazienti trattati con placebo (-13,3 $\pm$ 7,9 vs -10,7 $\pm$ 7,6;  $p < 0,0$ ). I tassi di remissione completa sono stati del 66% per quanto riguardava i pazienti in trattamento con aripiprazolo e del 50,8% per quelli trattati con placebo ( $p < 0,01$ ; *number need to treat*=7). Nonostante il miglioramento dei punteggi alla MADRS nei pazienti trattati con aripiprazolo non sia stato statisticamente



### *Gli stabilizzatori dell'umore nel trattamento degli stati misti del disturbo bipolare*

significativo, la percentuale di insorgenza di sintomi depressivi è risultata significativamente più bassa in tale gruppo rispetto al placebo (7,7% vs 16,9%;  $p < 0,01$ ). Per quanto riguarda gli effetti collaterali, il sottogruppo litio+aripiprazolo ha mostrato, rispetto al gruppo valproato+aripiprazolo, un tasso maggiore di acatisia (aripiprazolo 28,3% vs placebo 11,6%) e tremore (13,2% vs 6,1%); non sono emerse invece differenze significative tra i vari sottogruppi per quanto concerne le variazioni di peso corporeo, i livelli plasmatici di prolattina e il tracciato elettrocardiografico.

#### *Efficacia a lungo termine*

Per quanto riguarda la prevenzione delle ricorrenze in riferimento agli stati misti, attualmente è disponibile in letteratura un solo studio a lungo termine randomizzato e controllato, che ha valutato l'impiego di aripiprazolo in monoterapia come profilassi di nuove ricorrenze (69,70). I pazienti partecipanti a tale studio erano affetti da disturbo bipolare di tipo I ed erano stati inclusi durante un episodio maniacale o misto trattato con successo con aripiprazolo (per un periodo variabile di 6-18 settimane), a un dosaggio variabile tra 15 e 30 mg/die. Dopo una fase di screening, un totale di 161 pazienti sono stati inclusi e hanno proseguito la terapia con aripiprazolo ( $n=78$ ) o sono passati a placebo ( $n=83$ ). Analizzando i pazienti assegnati ai due gruppi, è interessante notare che è stata assegnata al trattamento con aripiprazolo una percentuale più alta di soggetti con un più recente stato misto rispetto al gruppo del placebo (38% vs 22%), in cui al contrario erano presenti più pazienti con episodio indice di tipo maniacale (78% vs 62%). Tale studio era composto di due fasi, la prima di 26 settimane, la seconda di extension di ulteriori 74 settimane, per un totale di 100. Sfortunatamente, i tassi di drop-out sono risultati molto alti, e solo 12 pazienti sono giunti al termine delle 100 settimane (5 del gruppo del placebo e 7 per l'aripiprazolo). In ogni caso, l'aripiprazolo ha dimostrato di essere in grado di prevenire ricadute maniacali, mentre per quanto riguarda gli episodi misti e depressivi non si è discostato significativamente dal placebo. Va ricordato però che nel gruppo dell'aripiprazolo era presente un più alto tasso di pazienti con più recente episodio misto, e ciò potrebbe rappresentare un bias, vista la più alta probabilità di partenza di andare incontro a nuove ricadute della stessa polarità.

Per quanto riguarda la terapia combinata nel lungo termine, dati interessanti giungono dall'estensione, in aperto, dello studio di Vieta et al. citato in precedenza (68). Dei 283 pazienti inclusi dopo la fase acuta in doppio cieco 146 sono giunti al termine delle 46 settimane.

Rispetto ai valori baseline, è stata osservata una riduzione significativa del punteggio alla YMRS sia per quanto riguarda il gruppo aripiprazolo+litio sia per quello aripiprazolo+valproato (-16,5 punti e -17,6 punti rispettivamente;  $p < 0,001$  in entrambi i casi rispetto ai valori baseline). Nel corso delle 46 settimane di follow-up, la riduzione dei sintomi maniacali si è pertanto mantenuta, con un ulteriore calo dei punteggi al termine dello studio rispetto al termine della fase acuta.

Per quanto riguarda l'eventuale insorgenza di sintomi depressivi o il peggioramento degli stessi ove fossero già presenti, è stato osservato un incremento minimo dei punteggi medi della MADRS (+1,1 per il gruppo aripiprazolo+litio e +1 per il gruppo aripiprazolo+valproato).

In conclusione, esistono evidenze che sostengono l'impiego dell'aripiprazolo come trattamento degli episodi misti, sia in monoterapia sia in associazione ad altri stabilizzatori dell'umore quali litio e acido valproico. Quanto al ruolo di tale farmaco nella prevenzione di nuove ricorrenze di questo tipo, sono necessari ulteriori studi a lungo termine, dal momento che i dati a favore disponibili a oggi dovranno essere confermati su altri campioni di pazienti bipolari, preferibilmente con episodio indice di tipo misto. Per quanto riguarda la tollerabilità, l'utilizzo dell'aripiprazolo presenta dei vantaggi rispetto ad altri farmaci, per esempio l'olanzapina, in particolare per quanto riguarda l'impatto sul peso corporeo e gli effetti sul metabolismo.

#### **Linee-guida**

Negli ultimi anni, sia in Europa sia in Nord America, sono state stilate, da parte di clinici di riconosciuta esperienza nell'ambito dei disturbi bipolari, delle linee-guida con lo scopo di dare un supporto agli psichiatri nella scelta di un trattamento appropriato (8,10,71-78).

Esse sono generalmente incentrate sul trattamento degli episodi maniacali o depressivi, sia nella fase di acuzie sia per la prevenzione di nuove ricorrenze. Per quanto riguarda gli stati misti, non sono al momento presenti specifiche linee-guida, ed essi vengono in genere presi in considerazione in appendici relativamente brevi. Tali carenze possono essere almeno in parte spiegate dalle difficoltà già citate in precedenza, ossia la mancanza di un sistema classificatorio esaustivo e universalmente accettato riguardo agli stati misti e la scarsità di studi focalizzati sull'argomento.

In ogni caso, gli autori di una delle linee-guida più recenti sul trattamento in acuto della mania (79), nel-

Rosso G et al.

l'appendice riguardante il trattamento degli stati misti, indicano come terapie di prima scelta l'acido valproico, l'olanzapina, l'aripiprazolo e lo ziprasidone. Su tali farmaci sono infatti presenti le maggiori evidenze, provenienti da studi randomizzati e controllati in cieco. Lo ziprasidone, però, a oggi non appartiene ancora alla categoria degli stabilizzatori dell'umore, in quanto non possiede RCT che ne abbiano valutato l'efficacia per la prevenzione delle ricorrenze del disturbo bipolare.

Nel caso non si ottenga una risposta alla terapia di prima scelta, pressoché tutte le linee-guida sono concordi nel consigliare l'aggiunta di un secondo farmaco che abbia evidenze di efficacia negli stati misti (8,10,71-79). C'è inoltre concordanza nello sconsigliare in modo assoluto l'utilizzo degli antidepressivi (8,71,73,74-76), mentre le benzodiazepine possono rivelarsi molto utili in associazione agli stabilizzatori dell'umore come terapia sintomatica per l'ansia e l'agitazione psicomotoria, molto frequenti negli stati misti (72,74,76,77).

## CONCLUSIONI

In ambito psichiatrico, gli stati misti rappresentano una delle entità psicopatologiche che pongono al clinico maggiori difficoltà, sia per la diagnosi sia per il trattamento farmacologico. Il fatto che nel corso degli stati misti vi sia una commistione e/o un'alternanza estremamente rapida tra sintomi della sfera maniacale e della sfera depressiva pone seri problemi di trattamento, perché è difficile privilegiare un sintomo rispetto a un altro, e a oggi non esiste un farmaco che sia in grado di bilanciare perfettamente la propria azione tra le varie dimensioni sintomatologiche. In aggiunta, è da considerare il fatto che sostanze in grado di elevare il tono dell'umore non solo spesso non si rivelano utili in questi casi, ma possono risultare estremamente dannose, peggiorando di fatto il quadro psicopatologico e aumentando in modo significativo il rischio di suicidio. Questa categoria di sostanze non si limita esclusivamente agli antidepressivi, estendendosi anche ad altri farmaci (steroidi, psicostimolanti, broncodilatatori, decongestionanti, ecc.) e sostanze d'abuso.

Nonostante tali difficoltà, è opportuno che, ove la presenza di uno stato misto giunga all'attenzione del clinico, venga preso un tempestivo provvedimento terapeutico a causa della possibile evoluzione drammatica del quadro psicopatologico.

Dall'analisi degli studi sinora presenti in letteratura, nell'ambito del trattamento degli stati misti, ci giungono evidenze favorevoli per molecole appartenenti a di-

verse classi farmacologiche, quali alcuni antipsicotici (tipici e atipici), anticonvulsivanti (acido valproico, carbamazepina, lamotrigina) e sali di litio. Non tutti i farmaci citati, pur avendo dimostrato la propria efficacia in fase acuta (peraltro non sempre in modo definitivo), possono però garantire un beneficio significativo nel lungo termine riguardo alla prevenzione di nuove ricorrenze. In vista di un'ottimizzazione del trattamento, gli esperti sono sempre più concordi nel ritenere che, nella scelta della terapia farmacologica, sia compito dello psichiatra non solo considerare la fase acuta, ma anche la probabile evoluzione della malattia nel lungo termine. Condividendo questo punto di vista, ci siamo soffermati, in questa revisione della letteratura, solo su studi che facessero riferimento ai farmaci che a oggi possono essere considerati stabilizzatori dell'umore, ovvero il litio, l'acido valproico, l'olanzapina e l'aripiprazolo.

Riassumendo quanto più estesamente esposto nei paragrafi precedenti, è possibile fare alcune considerazioni: innanzitutto i dati disponibili indicano l'olanzapina e l'aripiprazolo come terapie di prima scelta qualora ci si trovi di fronte a uno stato misto. Anche l'acido valproico ha dimostrato la propria efficacia, sebbene con evidenze meno consistenti. Infatti, il limite principale evidenziato da questo farmaco sta nella rapidità d'azione, ma non nell'efficacia in termini assoluti e alcuni dati indicano che, per ovviare a questo limite, è possibile impiegare nei primi giorni di trattamento dosi di carico (20-30 mg/kg/die). Meno nette le evidenze sui sali di litio in monoterapia, anch'essi tendenzialmente più lenti dei comparatori attivi per problemi di rapida titolazione e meno efficaci in assoluto. È possibile valutare però l'impiego dei sali di litio soprattutto in terapia combinata con altri stabilizzatori in caso di pazienti a elevato rischio suicidiario.

Bisogna poi aggiungere che, nella pratica clinica, la terapia degli stati misti si basa spesso sulla combinazione di più farmaci, e anche in letteratura questa strategia è supportata da evidenze di efficacia e rapidità d'azione maggiori rispetto alla monoterapia: l'aggiunta di olanzapina o aripiprazolo a litio o valproato, per es., è risultata rapida ed efficace nel trattare sia i sintomi di tipo maniacale sia di tipo depressivo. Parlando di terapie combinate degli stati misti non va dimenticata, inoltre, la possibilità di aggiungere agli stabilizzatori dell'umore le benzodiazepine, che spesso si rivelano estremamente utili nel contenere la sintomatologia ansiosa e l'agitazione psicomotoria soprattutto nelle fasi iniziali. Infine, c'è concordia nel ritenere che sia assolutamente controindicato l'impiego di antidepressivi, anche se in combinazione con stabilizzatori, per il ri-

*Gli stabilizzatori dell'umore nel trattamento degli stati misti del disturbo bipolare*

schio di peggiorare l'agitazione psicomotoria, gli aspetti disforici e il rischio suicidario.

In merito alle strategie di prevenzione delle ricorrenze di tipo misto, i dati che abbiamo a disposizione provengono quasi esclusivamente da studi che hanno valutato pazienti reclutati con un episodio maniacale o misto in corso. Pertanto, è possibile affermare in generale che se un farmaco ha determinato una buona risposta in acuto, è probabile che sia efficace anche in termini di prevenzione di nuovi episodi. Dati robusti in questo senso sostengono l'impiego nel lungo termine di acido valproico, olanzapina, e aripiprazolo. Anche in questo caso, sono meno forti le evidenze riguardanti i sali di litio, più adatti probabilmente alla prevenzione di episodi maniacali o depressivi "puri".

Per quanto concerne gli aspetti relativi alla tollerabilità, dati i rischi di tipo metabolico connessi all'impiego degli stabilizzatori dell'umore (in particolare olanzapina), i pazienti vanno attentamente monitorati dal punto di vista medico-generale e informati sulle strategie per evitare abitudini di vita che, soprattutto nel prosieguo della terapia a scopi preventivi, non contribuiscano a inficiarne la salute fisica.

Concludendo, è auspicabile la pubblicazione di nuovi studi sul trattamento degli stati misti. Occorrono ulteriori dati sia sull'efficacia in acuto dei principi attivi, sia sulla prevenzione delle ricorrenze e la tollerabilità a breve e a lungo termine. La definizione di criteri diagnostici meno restrittivi e universalmente accettati per gli stati misti potrebbe favorire la selezione di campioni di pazienti più omogenei e la pubblicazione di risultati più fruibili nella pratica clinica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cohen S, Khan A, Robison J. Significance of mixed features in acute mania. *Compr Psychiatry* 1988; 29: 421-26.
2. Cole AJ, Scott J, Ferrier IN, Eccleston D. Patterns of treatment resistance in bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 88: 121-23.
3. Perugi G, Akiskal HS, Micheli C, et al. Clinical subtypes of bipolar mixed states: validating a broader European definition in 143 cases. *J Affect Disord* 1997; 43: 169-80.
4. Freeman MP, McElroy SL. Clinical picture and etiologic models of mixed states. *Psychiatr Clin North Am* 1999; 22: 535-46.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, 4th Edition (DSM-IV)*. Washington DC: American Psychiatric Press, 1996.
6. McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG Jr, Hudson JI, Faedda GL, Swann AC. Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1633-44.
7. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Möller H, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord* 2000; 59 (suppl 1): S5-S30.
8. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1-50.
9. Hantouche EG, Akiskal HS, Azorin JM, Châtenet-Duchêne L, Lancrenon S. Clinical and psychometric characterization of depression in mixed mania: a report from the French National Cohort of 1090 manic patients. *J Affect Disord* 2006; 96: 225-32.
10. National Institute for health and Clinical Excellence (NICE). The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. NICE Clinical Guideline 2006; 38.
11. Goldberg JF, Garno JL, Leon AC, Kocsis JH, Portera L. Association of recurrent suicidal ideation with nonremission from acute mixed mania. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1753-5.
12. Bräunig P, Krüger S, Shugar G. Prevalence and clinical significance of catatonic symptoms in mania. *Compr Psychiatry* 1998; 39: 35-46.
13. Boland RJ, Keller MB. Mixed-State bipolar disorders: outcome data from the NIMH Collaborative Program on The Psychobiology of Depression. In: Goldberg JF, Harrow JM, (eds). *bipolar disorders: clinical course and outcome, 1st edn*. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1999: 115-28.
14. Goldberg JF, Garno JL, Portera L, Leon AC, Kocsis JH, Whiteside JE. Correlates of suicidal ideation in dysphoric mania. *J Affect Disord* 1999; 56: 75-81.
15. Krüger S, Cooke RG, Spegg CC, Bräunig P. Relevance of the catatonic syndrome to the mixed manic episode. *J Affect Disord* 2003; 74: 279-85.
16. Malhi GS, Adams D, Cahill CM, Dodd S, Berk M. The management of individuals with bipolar disorder: a review of the evidence and its integration into clinical practice. *Drugs* 2009; 69: 2063-101.
17. Malhi GS, Adams D, Berk M. Medicating mood with maintenance in mind: bipolar depression pharmacotherapy. *Bipolar Disord* 2009; 11 (suppl 2): 55-76.
18. Goodwin GM, Malhi GS. What is a mood stabilizer? *Psychol Med* 2007; 37: 609-14.
19. Storum JG, Wohlfarth T, Schene A, Elferink A, van Zwieten BJ, van den Brink W. Magnitude of effect of lithium in short-term efficacy studies of moderate to severe manic episode. *Bip Disord* 2007; 9: 793-8.
20. Swann AC, Secunda SK, Katz MM, et al. Lithium treatment of mania: clinical characteristics, specificity of symptom change, and outcome. *Psychiatry Res* 1986; 18: 127-41.
21. Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P, Lesem MD, Swann AC. A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 108-11.
22. Clothier JL, Swann AC, Freeman TW. Dysphoric mania. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12: 135-16S.
23. Bowden CL, Collins MA, McElroy SL, et al. Relationship of mania symptomatology to maintenance treatment response with divalproex, lithium, or placebo. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 1932-39.
24. Goldberg JF, Garno JL, Leon AC, Kocsis JH, Portera L. Rapid titration of mood stabilizers predicts remission from mixed or pure mania in bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 151-58.
25. Baker RW, Brown E, Akiskal HS, et al. Efficacy of olanzapine combined with valproate or lithium in the treatment of dysphoric mania. *Br J Psychiatry* 2004; 185: 472-78.
26. Vieta E. Bipolar mixed states and their treatment. *Expert Rev Neurother* 2005; 5: 63-8.
27. Frye MA, Altshuler LL, Szuba MP, Finch NN, Mintz J. The relationship between antimanic agent for treatment of classic or dysphoric mania and length of hospital stay. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 17-21.
28. Frye MA, Ketter TA, Leverich GS, et al. The increasing use of polypharmacotherapy for refractory mood disorders: 22 years of study. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 9-15.
29. Greil W, Kleindienst N, Erazo N, Müller-Oerlinghausen B. Differential response to lithium and carbamazepine in the prophylaxis

- laxis of bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 455-60.
30. Kleindienst N, Greil W. Differential efficacy of lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder: results of the MAP study. *Neuropsychobiol* 2000; 42 (suppl 1): 2-10.
  31. Prien RF, Himmelhoch JM, Kupfer DJ. Treatment of mixed mania. *J Affect Disord* 1988; 15: 9-15.
  32. Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, et al. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 432-41.
  33. Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Effects of lithium treatment and its discontinuation on suicidal behavior in bipolar manic-depressive disorders. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl 2): 77-84.
  34. Tondo L, Baldessarini RJ. Reduced suicide risk during lithium maintenance treatment. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (suppl 9): 97-104.
  35. Gonzalez-Pinto A, Mosquera F, Alonso M, et al. Suicidal risk in bipolar I disorder patients and adherence to long-term lithium treatment. *Bipolar Disord* 2006; 8 (5 Pt II): 618-24.
  36. McElroy SL, Keck PEJ, Pope HJ, Hudson JI. Valproate in the treatment of bipolar disorder: literature review and clinical guidelines. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12: 42S-52S.
  37. Krüger S, Young LT, Bräunig P. Pharmacotherapy of bipolar mixed states. *Bipolar Disord* 2005; 7: 205-15.
  38. Gonzalez-Pinto A, Aldama A, Mosquera F, Gonzalez Gomez C. Epidemiology, diagnosis and management of mixed mania. *CNS Drugs* 2007; 21: 611-26.
  39. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep* 1962; 10: 799-812.
  40. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss RL, Cohen J. The global assessment of functioning scale: a procedure of misuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 766-71.
  41. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *JAMA* 1994; 271: 918-24.
  42. Endicott J, Spitzer RL. A diagnostic interview: the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35: 837-44.
  43. Calabrese JR, Markovitz PJ, Kimmel SE, Wagner SC. Spectrum of efficacy of valproate in 78 rapid-cycling bipolar patients. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12 (1 suppl): 53S-56S.
  44. Hirschfeld RM, Baker JD, Wozniak P, Tracy K, Sommerville KW. The safety and early efficacy of oral-loaded divalproex versus standard-titration divalproex, lithium, olanzapine, and placebo in the treatment of acute mania associated with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 841-6.
  45. Houston JP, Tohen M, Degenhardt EK, Jamal HH, Liu LL, Ketter TA. Olanzapine-divalproex combination versus divalproex monotherapy in the treatment of bipolar mixed episodes: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1540-7.
  46. Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, et al. A 20-month, double-blind, maintenance trial of lithium versus divalproex in rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 2152-61.
  47. Hayes SG. Long-term use of valproate in primary psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 1989; 50 (suppl): 35-9.
  48. Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 702-9.
  49. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 841-9.
  50. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
  51. Baker RW, Tohen M, Fawcett J, et al. Acute dysphoric mania: treatment response to olanzapine versus placebo. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 132-7.
  52. Young R, Biggs J, Meyer D. A rating scale for mania. *Br J Psychiatry* 1978; 133: 429-35.
  53. Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, et al. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1263-71.
  54. Novick D, Reed C, Haro JM, et al. Comparison of olanzapine and risperidone in the EMBLEM Study: translation of randomized controlled trial findings into clinical practice. *Int Clin Psychopharmacol* 2010; 25: 257-63.
  55. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, et al. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 62-9.
  56. Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, et al. Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 247-56.
  57. Tohen M, Greil W, Calabrese JR, et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1281-90.
  58. Fountoulakis KN, Vieta E. Efficacy and safety of aripiprazole in the treatment of bipolar disorder: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry* 2009; 8:16.
  59. Keck PE Jr, Marcus R, Tourkodimitris S, et al. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1651-8.
  60. Sachs G, Sanchez R, Marcus R, et al. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week placebo-controlled study. *J Psychopharmacol* 2006; 20: 536-546.
  61. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134: 382-9.
  62. Keck PE, Orsulak PJ, Cutler AJ, Sanchez R, Torbeyns A, Marcus RN, et al. Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: a randomized, double-blind, placebo- and lithium-controlled study. *J Affect Disord* 2009; 112: 36-49.
  63. Young AH, Oren DA, Lowy A, et al. Aripiprazole monotherapy in acute mania: 12-week randomised placebo- and haloperidol-controlled study. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 40-8.
  64. Vieta E, Bourin M, Sanchez R, et al. Effectiveness of aripiprazole v. haloperidol in acute bipolar mania: double-blind, randomised, comparative 12-week trial. *Br J Psychiatry* 2005; 187: 235-42.
  65. Zimbroff DL, Marcus RN, Manos G, et al. Management of acute agitation in patients with bipolar disorder: efficacy and safety of intramuscular aripiprazole. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 171-6.
  66. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261-76.
  67. Vieta E, Tjoen C, McQuade RD, et al. Efficacy of adjunctive aripiprazole to either valproate or lithium in bipolar mania patients partially nonresponsive to valproate/lithium monotherapy: a placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 1316-25.
  68. Vieta E, Owen R, Baudalet C, McQuade RD, Sanchez R, Marcus RN. Assessment of safety, tolerability and effectiveness of adjunctive aripiprazole to lithium/valproate in bipolar mania: a 46-week, open-label extension following a 6-week double-blind study. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 1485-96.
  69. Keck PE Jr, Calabrese JR, McQuade RD, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 626-37.
  70. Keck PE Jr, Calabrese JR, McIntyre RS, et al. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1480-91.

*Gli stabilizzatori dell'umore nel trattamento degli stati misti del disturbo bipolare*

71. Bauer MS, Callahan AM, Jampala C, et al. Clinical practice guidelines for bipolar disorder from the Department of Veterans Affairs. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 9-21.
72. Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. The Expert Consensus Guideline Series: Medication Treatment of Bipolar Disorder 2000. *Postgrad Med* 2000; 4: 1-104.
73. Grunze H, Walden J, Dittmann S, et al. Psychopharmacotherapy of bipolar affective diseases. *Nervenarzt* 2002; 73: 4-17.
74. Suppes T, Dennehy EB, Swann AC, et al. Report of the Texas Consensus Conference Panel on medication treatment of bipolar disorder 2000. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 288-99.
75. Sachs GS. Decision tree for the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (suppl 8): 35-40.
76. Goodwin GM, Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2003;17: 149-73.
77. Grunze H, Kasper S, Goodwin G, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders, Part II: Treatment of Mania. *World J Biol Psychiatry* 2003; 4: 5-13.
78. Licht RW, Vestergaard P, Kessing LV, Larsen JK, Thomsen PH. Psychopharmacological treatment with lithium and antiepileptic drugs: suggested guidelines from the Danish Psychiatric Association and the Child and Adolescent Psychiatric Association in Denmark. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2003; 419: 1-22.
79. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10: 85-116.