

Gli stabilizzanti dell'umore nel trattamento del disturbo da uso di sostanze

Mood stabilizers in the treatment of substance abuse disorders

I. MAREMMANI* *** **
M. PACINI* **
G. PERUGI* **
P.P. PANI****

* PISA-SIA (Study and Intervention on Addictions) Group, Ospedale Universitario "Santa Chiara", U.O. Psichiatria, Pisa; ** Istituto di Scienze del Comportamento "G. De Lisio", Pisa; *** Associazione per l'Utilizzo delle Conoscenze Neuroscientifiche a fini Sociali (AU-CNS) Pietrasanta, LU; **** SerT Cagliari

Key words

Dual Diagnosis • Addiction • Bipolar Disorder • Methadone Treatment • Mood Stabilizers

Correspondence: Prof. Icro Maremmani, Ospedale Universitario "Santa Chiara", Dipartimento di Psichiatria, Università di Pisa, via Roma 67, 56100 Pisa, Italy
Tel. +39 0584 790073
Fax +39 0584 72081
E-mail: maremman@psico.med.unipi.it

Summary

Objective

Aim of the present review is to provide a view of the possible use of mood stabilizers (lithium and antiepileptic agents which proved useful in the management of bipolar disorders) in substance-related disorders.

Methods

Evidence from the literature was reviewed regarding different therapeutic objectives between different substance-related pictures: intoxication, withdrawal, problematic use and abuse, comorbid mood instability and impulsiveness. From this viewpoint, single antiepileptic drugs are not judged on the basis of raw results, but sample characteristics as for diagnosis and observation terms are accounted for as major variables. For instance, the improvement in withdrawal symptoms is a short-term parameter which does not predict long-term efficacy upon relapsing behaviour. On the other hand, the usefulness upon substance abuse in bipolar disorder as a substrate may not correspond to effects in addictive pictures.

Results

Withdrawal pictures often include a disposition to epileptic seizures. Nevertheless, when agonist drugs are available antiepileptic drugs should be regarded as second choice and not combined with agonist drugs as a routine. In particular, methadone and carbamazepine should not be combined since it induces methadone metabolism, while overdosing is possible with other associations.

For abuse-related mood symptoms and impulsiveness, mood stabilizers are preferable to antidepressants since they allow the risk of (hypo)manic switching to be bypassed. Some antiepileptic drugs were shown to be useful in reducing the frequency of recurrent use, and prolong the time to first relapse. Most studies are not suitable to evaluate the effectiveness of the drugs employed for chronic relapsing behaviours, such as those of addictions: in fact, in a short-term perspective it is unclear whether use is only just interrupted or decreases gradually to extinction.

Some others evaluate abusers and addicts together, or automatically select abusers with milder levels of craving. Therefore, reliable data concerning the effectiveness of antiepileptic drugs in addictive disorders are quite rare.

As far as the treatment of dual diagnosis is concerned, lithium alone is not advisable since mixity and rapid-cycling patterns are usual among substance abusers. Valproate and lithium-valproate combinations are reasonably more effective, regardless of which substance is abused. Mood stabilisation in current substance abusers, when hardly possible, does not reflect any decreasing drug use, which should be targeted by specific anticraving treatments.

Conclusions

Anticraving drugs are the first choice in addictive disorders, with and without comorbid mood disorders. Lithium and antiepileptic drugs showed some effectiveness against appetitive behaviours and impulsiveness. Moreover, bipolar disorders are quite common as a dual diagnosis in drug abusers. To date no major body of data is available to support the habitual use of antiepileptic drugs against craving. Nevertheless, substance-related impulsiveness and paroxysmal cravings may improve under antiepileptic treatment, in spite of ongoing substance use. Valproate is the most studied drug, and has been shown to be effective in comorbid abuse of different substances, and can be combined with standard methadone treatment in heroin abusers.

L'uso dei farmaci stabilizzanti in psichiatria si è diffuso quando già erano state sviluppate terapie *anti-craving* efficaci per la tossicodipendenza; d'altro canto, i soggetti abusatori sono di norma esclusi nella composizione dei campioni per la valutazione di efficacia dei farmaci antimaniacali. Inoltre, almeno nel nostro paese, gli ambiti della psichiatria e della medicina delle dipendenze sono rimasti a lungo separati in relazione ad una concezione non-medica, o comunque non-psichiatrica, della malattia *addiction*. Si comprende come, di conseguenza, gli studi sull'uso degli stabilizzanti nei quadri di abuso/dipendenza siano stati rivolti principalmente a quadri di doppia diagnosi, e non riguardino quasi mai popolazioni di eroinomani, se non per valutarne l'impiego più classico (antimaniacale) in combinazione con la terapia oppiacea. In conclusione, la letteratura non suggerisce per i farmaci antimaniacali un'utilità specifica nei quadri di *addiction* da eroina.

Per quanto concerne le altre sostanze d'abuso, sono invece disponibili alcuni studi di efficacia, con due limiti principali: innanzitutto, i soggetti valutati sono sia tossicomani che abusatori. Abuso e *addiction* non rappresentano due livelli di gravità della stessa condizione, ma due fenomeni qualitativamente diversi. Il secondo limite consiste nel fatto che la maggioranza degli studi effettuati sono a breve-medio termine, mentre nella valutazione di una terapia per quadri di *addiction*, la cronicità rappresenta l'oggetto imprescindibile per rendere interpretabili i risultati, in senso positivo o negativo. Solo la prospettiva a medio-lungo termine può infatti chiarire la differenza tra ciò che può essere efficace in maniera transitoria e aspecifica, e ciò che invece produce una più o meno graduale, ma decisiva, inversione di tendenza nella storia naturale della malattia. Ne consegue che spesso, a fronte di un giudizio esprimibile rispetto ai sintomi di intossicazione, astinenza, alle sindromi distimiche-disforiche da sospensione, non è invece definibile l'effetto sugli aspetti specifici dell'*addiction* (recidivismo).

Razionale d'impiego

Come è già stato riferito, nel disturbo bipolare, la comorbidità per abuso e dipendenza da sostanze è frequente¹⁻⁹ e costituisce uno dei predittori di scarsa risposta alla litoterapia. Altri predittori negativi, quali il quadro trasversale di stato misto o l'instabilità cronica dell'umore (c.d. rapido-ciclicità), sono varianti frequenti nei casi complicati da uso di sostanze (Tab. I). Per contenere l'uso di sostanze sono stati utilizzati sia antidepressivi che litio e antiepilettici: l'obiettivo è comune, ovvero la normalizzazione affettiva come fondo favorevole al controllo, almeno parziale, della spinta verso le sostanze. L'ipotesi di fondo è però diversa: da una parte la teoria secondo la quale l'uso di

Tab. I. Conseguenze dell'uso di sostanze nel Disturbo Bipolare. *Impact of comorbid substance use upon the course of Bipolar Disorder.*

1. Instabilità sintomatologica
2. Difficoltà diagnostiche
3. Cronicizzazione
4. Aumento del rischio suicidario
5. Induzione di stati misti
6. Induzione di sintomi psicotici
7. Scarsa risposta terapeutica

sostanze si perpetua come meccanismo patologico di automedicazione rispetto a sintomi depressivi, e, più avanti, per medicare lo scompenso depressivo indotto dall'intossicazione. Secondo un'altra ipotesi, invece, la chiave biologica per l'inizio, la prosecuzione, e la ripresa dell'uso di sostanze è l'eccitabilità, e quindi la polarità espansiva, sintonicamente con l'effetto euforizzante delle sostanze d'abuso.

In letteratura, l'associazione mania-abuso è ben documentata^{1-379 10}, così come l'aumento delle condotte di abuso durante la mania^{29 11}, anche se per l'alcool esiste probabilmente un'associazione più eterogenea tra abuso e stato affettivo¹¹²⁻¹⁴. Tra pazienti *borderline*, condotte para-suicidarie e abuso di sostanze tendono ad essere innescate da stimoli distinti, cosicché l'umore depresso-disforico non tende a "trascinarsi dietro" condotte d'abuso con meccanismo di automedicazione¹⁵. Il ruolo dell'ansia come movente dell'uso di sostanze è controverso: suggestivi sono in tal senso i risultati di Perugi et al.¹⁶ su un campione di soggetti con fobia sociale. Mentre è comune la percezione degli effetti dell'alcool come migliorativi rispetto all'ansia sociale, il ricorso abituale all'alcool in condizioni ansiogene è meno comune e caratteristico dei pazienti con comorbidità e/o familiarità per Disturbo Bipolare II, in cui la caratteristica differenziale è rappresentata dall'eccitabilità e dall'impulsività, essendo invece la depressione, come l'ansia, responsabile di condotte di ritiro ed evitamento.

Ambiti di impiego

Gli ambiti di impiego degli stabilizzanti dell'umore nei disturbi da uso di sostanze sono riportati nella Tabella II.

INTOSSICAZIONE ACUTA

Cannabinoidi

Carbamazepina

La carbamazepina è risultata efficace, come farmaco aggiuntivo nel trattamento delle psicosi acute con concomitante uso di cannabinoidi¹⁷.

Tab. II. Impiego clinico degli Stabilizzanti dell'Umore nel Disturbo da Uso di Sostanze. *Clinical use of Mood Stabilizers in substance abuse pictures.*

Condizione clinica		Farmaci
Intossicazione acuta	Da Stimolanti	Litio (-) Neurolettici (-) Anticonvulsivanti (+ +) BDZ (+)
	Da Cannabinoidi	Carbamazepina
	Da LSD	Litio (-) Anticonvulsivanti (+)
	Da MDMA	SSRI (+ +) Anticonvulsivanti (+)
	Da Alcool	Anticonvulsivanti (+) Litio (+/-?)
Intossicazione cronica (tolleranza astinenza)	Astinenza alcolica	Gabapentin (+/-) Acido valproico (+ + +) Carbamazepina (+)
	Disintossicazione da BDZ	Acido valproico (+ +) Carbamazepina (+ +)
	Astinenza da oppiacei	Carbamazepina-mianserina (+ ?) Gabapentin (+) Acido valproico (+ ?)
<i>Addiction</i>	Alcool e BDZ	Litio (+/-) Acido valproico (+ +)
	Cocaina	Litio (-) Acido valproico (+ +) Lamotrigina (+) Gabapentin (+ ?) Carbamazepina (-?) Oxcarbapazepina (?)
	Impulsività associata	Antiepilettici + farmaci specifici <i>anticraving</i>
Doppia diagnosi	DUS + Umore	Acido valproico (+ +)
	Psicosi + Inalanti	Carbamazepina (+)
	Eroina + Umore	Acido valproico (+)

Stimolanti

Litio

Durante l'intossicazione acuta da *stimolanti*, il litio pone problemi di sicurezza, in rapporto alla possibile emocostrazione associata alla disidratazione, e l'aumento del rischio aritmico. Anche nei soggetti che assumono stabilmente litio l'interazione con l'LSD è sfavorevole, nel senso di una amplificazione della psiconeurotossicità¹⁸.

Antiepilettici

Gli antiepilettici sono sicuramente da preferire in acuto in ragione dell'effetto anticonvulsivante e verosimilmente limitano i fenomeni di eccitotossicità neuronale di tipo glutammatergico responsabili di lesioni permanenti. Nell'intossicazione da ecstasy è riportata l'utilità degli antidepressivi SSRI, che pre-

vengono il metabolismo tossico dell'MDMA se somministrati prima¹⁹.

In ogni caso, nell'intossicazione da stimolanti i farmaci antiepilettici sono di prima scelta come sedativi, mentre tra i neurolettici, che abbassano la soglia epilettogena, si può far ricorso all'aloperidolo in presenza di sintomi psicotici. D'altra parte i soggetti cocainomani sono ipersensibili alle distonie acute da neurolettici²⁰. Pertanto, la sedazione con antiepilettici e la contenzione del paziente sono la combinazione più sicura.

Alcool

Antiepilettici

Nell'intossicazione acuta da *alcool* accompagnata da agitazione psicomotoria gli accertamenti tossicologici e la contenzione del paziente sono le prime misure

utili. Se il quadro disforico persiste con la discesa dell'alcolemia, si può considerare la terapia antimaniacale dopo aver escluso il passaggio ad una fase astinenziale.

Litio

Secondo alcuni il litio è in grado di antagonizzare l'intossicazione alcolica e questa proprietà è in relazione ai suoi livelli intracellulari²¹, per altri il litio sarebbe, invece, in grado di provocare "high" nei soggetti normali²².

INTOSSICAZIONE CRONICA (TOLLERANZA-ASTINENZA)

Astinenza da cannabinoidi

Acido valproico

In uno studio dalla durata di 58 giorni, utilizzatori cronici di marijuana, che assumevano dosi di valproato fino a 1.500 mg/die dopo la disintossicazione, hanno mostrato *minor craving* per la sostanza, a discapito di una maggiore ansia, irritabilità e sensazione soggettiva di disagio²³, suggerendo il possibile uso del valproato nell'intossicazione cronica da cannabinoidi.

Astinenza alcolica

Carbamazepina

Diversi studi hanno verificato la possibilità di utilizzare la carbamazepina nell'astinenza alcolica²⁴⁻²⁹. Nel pretremens la carbamazepina si è dimostrata efficace quanto la tiapride risultando la sua azione, tuttavia, più rapida e migliore sui sentimenti di paura e sulle allucinazioni³⁰ ed è efficace, come l'acido valproico³¹ e quanto il barbitale nel prevenire le convulsioni³². Sempre insieme alla tiapride la carbamazepina è più maneggevole dell'utilizzo delle benzodiazepine mantenendo una non dissimile efficacia³³⁻³⁴. Numerosi studi hanno confermato la parità di efficacia fra carbamazepina e benzodiazepine³⁵⁻³⁶.

Topiramato

Uno studio pilota su 12 pazienti ha suggerito l'efficacia del topiramato (100 mg/die) in due dosi refratte nel prevenire le convulsioni da astinenza alcolica³⁷.

Gabapentin

Il *gabapentin*, in uno studio controllato, è risultato equivalente al placebo nel ridurre la quantità di clometiazolo richiesta per controllare l'astinenza alcolica³⁸. Le precedenti osservazioni non controllate, una degli stessi autori³⁹ ed una serie di *case-reports*⁴⁰⁻⁴¹, non sono state, dunque, confermate.

Acido valproico

Diversi studi^{31 42-46} – tre dei quali in doppio cieco^{31 43 45} – sono stati compiuti per definire l'utilità del *val-*

proato nella sindrome da astinenza alcolica, sulla base della sua proprietà anticonvulsivante e della sua azione GABA-ergica. I risultati indicano concordemente l'efficacia antiastinenziale del valproato, paragonabile a quella di altri agenti GABA-ergici quali benzodiazepine e fenobarbital, e in un caso il valproato risulta, in maniera non equivoca, più rapido nel risolvere la fase astinenziale⁴⁵. La tollerabilità del valproato, pur non ottimale, risulta migliore di quella della carbamazepina secondo Hillborn et al.³¹, in un confronto con carbamazepina e placebo.

Astinenza da BDZ

Acido valproico

Al di fuori di quadri d'abuso, è stato indagato l'effetto del trattamento con *valproato*, nel confronto con trazodone e placebo, sulla rapidità e il disagio associato alla riduzione della dose di benzodiazepine in 78 soggetti tolleranti alle BDZ da almeno un anno⁴⁷. Il valproato e il trazodone sono risultati efficaci nel facilitare una più rapida riduzione delle benzodiazepine, che è comunque ugualmente possibile, anche se più graduale, nei soggetti non trattati.

Carbamazepina

L'utilità della *carbamazepina* nel facilitare la sospensione di benzodiazepine è stata ripetutamente documentata⁴⁸⁻⁵³. Uno studio in particolare evidenzia una correlazione paradossa nell'efficacia della carbamazepina, maggiore nei casi di assunzione di dosi elevate di benzodiazepine (oltre 20 mg di diazepam o equivalenti).

Astinenza da oppiacei

Litio

La comprovata efficacia del litio nel diminuire l'euforia e gli altri sintomi associati alla mania e l'ipotesi di un meccanismo finale comune che sottende l'elevazione del tono dell'umore suggerisce la possibilità che il litio possa bloccare l'euforia indotta dalle sostanze di abuso. Tuttavia il litio si comporta da antieuforizzante nei soggetti eroinomani disintossicati, ma non blocca l'euforia indotta dalla morfina⁵⁴.

Carbamazepina

L'astinenza da morfina-eroina può essere resa meglio tollerabile dal ricorso all'associazione *carbamazepina*-mianserina, preferibile alla più classica clonidina⁵⁵. È da ricordare che, nei soggetti in astinenza da metadone per una riduzione della dose, l'uso della carbamazepina prolunga il malessere per l'effetto di induzione metabolica sul metadone, e conseguente riduzione ulteriore della metadonemia⁵⁶.

Gabapentin

Nella detossificazione da *pentazocina*, l'aggiunta di *gabapentin* ad un regime di clonidina seguita da nal-

trexone migliora le mialgie, il *craving* e i sintomi psichici legati all'astinenza⁵⁷. I risultati riguardano un quadro tossicologico, e non è chiaro se i soggetti fossero semplicemente tolleranti all'oppiaceo o tossicomani: interessante è però il fatto che il gabapentin produca un miglioramento del disagio anche in fase post-acuta, in condizioni di antagonismo (naltrexone).

Acido valproico

Possibili interazioni fra acido valproico ed oppioidi sono state saltuariamente riportate. Il *valproato*, potrebbe, dunque, avere un ruolo nel favorire la disintossicazione dagli oppiacei^{58,59}. Per altro l'acido valproico, a differenza di altri anticonvulsivanti, non sembra avere effetto sul metabolismo del metadone⁶⁰.

ADDICTION

Alcool e benzodiazepine

Litio

I dati riguardanti il litio sono contrastanti, anche se in generale la comorbidità per abuso/dipendenza da alcool depone per un insuccesso della litioterapia nei soggetti bipolari. Il fattore discriminante è forse la condizione di istituzione della terapia con litio: nei soggetti detossificati e spontaneamente astinenti o che richiedono il trattamento in regime di ospedalizzazione, il litio avrebbe una qualche efficacia profilattica sul rischio di ricaduta⁶¹⁻⁶⁴. Fawcett et al., dopo aver identificato nella compliance un fattore predittivo di astinenza insieme ad una litiemia superiore a 0,4 mEq/l, hanno raccolto prove a favore dell'ipotesi che l'effetto del litio sia indipendente dalla compliance stessa. I soggetti compliant al placebo ricadono più spesso e l'assunzione di dosi subterapeutiche di litio (compliance quantitativamente parziale) non garantisce un'adeguata copertura dal rischio di ricaduta⁶³. Una iniziale osservazione di Merry et al.⁶¹ suggeriva l'efficacia selettiva del litio negli alcolisti depressi, anche il gruppo trattato con placebo non era omogeneo in termini di gravità di intossicazione, essendo i soggetti depressi anche più gravi. Gli studi successivi non hanno confermato un'associazione tra depressione e probabilità di astinenza durante litioterapia^{63,65}. Una più recente osservazione di Nagel et al.⁶⁶ orienta, invece, l'attenzione verso la proprietà antieuforica del litio, documentabile anche per i soggetti con fase espansiva dopo la detossificazione da alcool. È proponibile che la prevenzione della ricaduta sia legata, indipendentemente dalla presenza di una depressione alcolica, alla copertura antimaniacale consentita da un'adeguata litiemia⁶⁴. Nei bevitori in fase attiva di malattia (*active drinkers*) non emerge un'efficacia significativa rispetto al placebo, né in termini di ritenzione in trattamento, né nel controllo del consumo di alcool o nel mantenimento dell'astinenza^{65,67-70}.

Acido Valproico

Scarse sono le informazioni circa l'utilità dell'acido valproico sulla tossicomania alcolica, come strumento di prevenzione della ricaduta o di controllo dei livelli di potus. Longo et al.⁴⁵ confrontano soggetti semplicemente detossificati, con benzodiazepine o valproato, con un terzo braccio in cui un trattamento antiastinenziale con valproato prosegue per ulteriori sei settimane, e rilevano una incidenza significativamente minore di ricadute. Brady et al. compiono una valutazione a 12 settimane dalla detossificazione, e riportano come il trattamento con valproato, rispetto al placebo, non incida sulla ripresa del consumo alcolico, ma renda meno probabile una ricaduta "maggiore" (*heavy drinking*)⁷¹.

Topiramato

Il topiramato sembra antagonizzare l'effetto *reward* dell'alcool, inibendo il rilascio di dopamina mesocorticale, favorendo l'attività dell'acido gamma-amino-butyrico e inibendo la funzione del glutammato. In uno studio in doppio cieco verso placebo i soggetti in topiramato mostrano un'attività potatoria inferiore e un indice ridotto di gamma-glutamyl transferasi in un periodo di 12 settimane, a dosaggio fino a 300 mg/die. Anche il *craving* soggettivo è significativamente minore⁷².

Cocaina

Litio

Nei cocainomani il litio non ha indicazione specifica per il controllo delle condotte d'abuso⁷³⁻⁷⁵. Se un vantaggio globale può derivare dal miglioramento della condizione affettiva, tale effetto non consiste chiaramente in una stabilizzazione o profilassi anti-eccitatoria, poiché la desimipramina produce, a breve termine almeno, risultati superiori⁷⁴⁻⁷⁶. L'iniziale osservazione di Gawin & Kleber circa l'efficacia selettiva del litio negli abusatori ciclotimici, non è confermata da un piccolo studio in aperto su abusatori con disturbi dello spettro bipolare⁷³, e verosimilmente neppure dagli studi in campioni misti, data l'elevata prevalenza dei soggetti bipolari nelle popolazioni di abusatori di cocaina^{9,77}.

Acido valproico

Due studi hanno esaminato l'effetto dell'acido valproico nell'abuso di cocaina. Halikas et al.⁷⁸ ne indicano l'utilità in termini di riduzione del numero di giorni di assunzione della sostanza e di ripresa parallela del funzionamento individuale in un campione di 55 soggetti. L'effetto è dose-dipendente, cosicché livelli di valproatemia maggiori di 50 mcg/ml corrispondono a risultati superiori. Myrick et al.⁷⁹ hanno somministrato un "carico" di 20 mg/kg/die di valproato a 17 soggetti, in aperto, con una ritenzione del 50% a 8 settimane e un miglioramento degli indici di abuso.

Lamotrigina

La lamotrigina può essere somministrata a soggetti bipolari abusatori di cocaina, nei quali compare l'effetto stabilizzante e un miglioramento soggettivo nel rapporto con la sostanza (attenuazione dell'urgenza e della disforia associate al *craving*) pur in assenza di un miglioramento oggettivo (calcolato in termini di spesa)⁸⁰. Una segnalazione positiva in pazienti HIV-positivi abusatori di cocaina trattati con 300 mg di lamotrigina non è facilmente interpretabile⁸¹, data la probabile elevata presenza nel campione di soggetti con quadri dello spettro bipolare⁸². L'effetto *anticraving* della lamotrigina sarebbe quindi aspecifico e correlato ad una globale stabilizzazione affettiva e comportamentale. Peraltro, la lamotrigina non possiede proprietà di antidoto o di antagonismo rispetto agli effetti psichici e somatici della cocaina⁸³.

Gabapentin

L'utilità del gabapentin è suggerita da Raby & Coomaraswamy⁸⁴ e Myrick et al.⁸⁵. I risultati, indicativi di un'efficacia parziale, sono tuttavia di interpretazione dubbia: nello studio più recente il piccolo campione è composto da cocainomani già in contatto con un ambiente psichiatrico, e quindi modestamente disadattati e già intenzionati ad un trattamento specialistico.

Carbamazepina

In modelli animali, la carbamazepina non inibisce in maniera specifica l'autosomministrazione di cocaina^{86,87}, anche se, in vivo, è in grado di attenuare il release di dopamina, indotto dalla cocaina, nel nucleo accumbens⁸⁸. L'effetto parziale osservato con dosaggi maggiori investe anche l'autosomministrazione di cibo, coincide con una riduzione generica del livello di attività ed è significativo soltanto se l'autosomministrazione di base è cospicua⁸⁷. Nessun effetto antagonista è riportato su modelli umani⁸⁹.

Una metanalisi sugli studi randomizzati vs. placebo non evidenzia utilità del trattamento con carbamazepina, in termini di ritenzione o efficacia. Un effetto apparente in alcuni sottogruppi, non è comunque scindibile da una differenza di compliance, di per sé correlato di una minore gravità globale. I risultati positivi ricorrono negli studi di Halikas et al.⁹⁰⁻⁹³: tuttavia, in un caso il termine è decisamente insufficiente per formulare un giudizio pertinente (3 settimane); in uno studio la correlazione con la compliance limita l'interpretabilità; uno studio è in aperto e basato sul *self-report*. Infine, per un quarto studio controllato a tre bracci (placebo, 400 mg e 800 mg) è verosimile l'ipotesi che la correlazione carbamazepinemia – risposta riscontrata nel gruppo *low-dose* rifletta piuttosto un fattore di compliance aspecifico^{92,94-96}.

In un'indagine mirata a valutare un'eventuale efficacia negli abusatori con disturbi affettivi, Brady et al. evidenziano in questa popolazione la tendenza ad una ri-

caduta più tardiva, nel corso di 12 settimane di osservazione⁷¹. In questa sottopopolazione, la CBZ agisce inoltre da modulatore favorevole della compliance, mentre nessun effetto, né per la compliance, né per il controllo della ricaduta, emergono nel gruppo senza disturbo affettivo. In un confronto tra desimipramina, carbamazepina e placebo, emerge analogamente una qualche efficacia dei primi due agenti sui sintomi di irritabilità e depressione, senza alcuna differenza rispetto al placebo per quanto riguarda la spinta verso la cocaina⁹⁷.

La carbamazepina riduce la biodisponibilità del metadone, attraverso una induzione metabolica epatica. I vantaggi sul concomitante abuso di cocaina sono dubbi, perché registrati soltanto nei soggetti *compliant*, che per loro natura potrebbero semplicemente ridurre l'uso di cocaina in quanto meno gravi sul piano comportamentale. Inoltre, la riduzione (del 60%) dei livelli di metadonemia peggiora la qualità del rapporto con la sostanza, teoricamente producendo modificazioni nell'entità e nella frequenza della somministrazione⁹¹. Diversamente potrebbe comportarsi l'Oxacarmazepina se fosse dimostrata la non interferenza sul metabolismo del metadone.

In sintesi, la CBZ può forse offrire vantaggi nel migliorare la compliance^{91,93,97}, e nel produrre un'iniziale riduzione dell'output comportamentale, aspecifica, legata alla sua proprietà di stabilizzazione dell'umore, o meglio antieccitatoria. I sintomi depressivi in popolazioni non selezionate mostrano un carattere transitorio, placebo-sensibile⁹⁵.

IMPULSIVITÀ ASSOCIATA ALL'ADDICTION

L'impulsività rappresenta un aspetto psicopatologico proprio dei quadri di abuso e dipendenza. La stessa *addiction* può essere inquadrata, sul piano psicopatologico, come una forma cronica, di gravità massima, di discontrollo degli impulsi.

L'impulsività abituale come tratto di personalità è un fattore di rischio per l'instaurarsi di un precoce disadattamento ambientale, e per il precoce coinvolgimento con le sostanze d'abuso, inizialmente in maniera aspecifica, esplorativa. Durante la fase conclamata della dipendenza, alcuni individui, costituzionalmente non impulsivi, intraprendono condotte a rischio in maniera proporzionale alla gravità dell'*addiction*, ovvero alla perdita del controllo sulla spinta a procacciarsi e consumare la sostanza. Alcune sostanze, tipicamente la cocaina, tendono a produrre quadri di *addiction* con impulsività parossistica, come testimoniato dalla minor attenzione per le precauzioni igieniche, il coinvolgimento in attività criminali improvvisate, le condotte aggressive e il consumo intensivo (*binge*) con i rischi dell'intossicazione acuta. In questi quadri, la cronicità "ritornante" del *craving* e della ricerca della sostanza è intervallata da fasi di particolare eccitazione comportamentale, con un'evoluzione parabolica più o meno breve e comparsa di

intensificazione dell'abuso e di impulsività anche in altri ambiti. I comportamenti impulsivi possono infine comparire come effetto tossico proprio dei quadri di poliabuso, in particolare quando la disinibizione comportamentale risulta da un effetto combinato psicoanalitico e ansiolitico.

Nelle forme di *addiction* in cui non esiste una terapia *anticraving* specifica, l'uso di farmaci antiepilettici come la carbamazepina ed il valproato⁹⁸ potrebbe comunque controllare i parossismi impulsivi e il discontrollo da intossicazione acuta, anche senza incidere sulla spinta all'uso.

DOPPIA DIAGNOSI

Disturbi dell'Umore

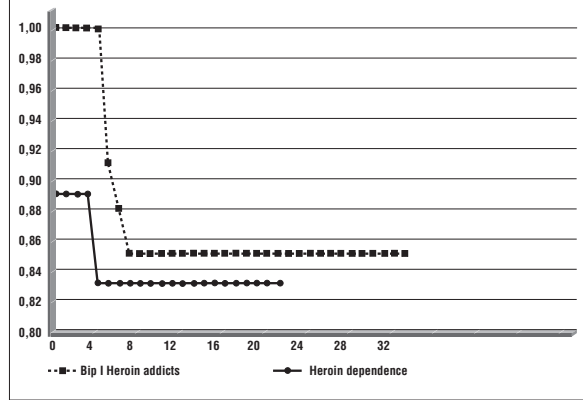
Nella valutazione dell'efficacia dei potenziali agenti antimaniacali e stabilizzanti dell'umore, la comorbidità per abuso di sostanze costituisce un classico criterio di esclusione. Le terapie efficaci nel ridurre le condotte di abuso, o la spontanea riduzione delle stesse, ancorché temporanea, comportano come beneficio collaterale il miglioramento della compliance ad altre forme di intervento.

Albanese et al.⁹⁹ hanno rilevato un buon outcome in un gruppo di 20 pazienti con disturbi dell'umore, già astinenti (mediamente da un mese e mezzo), trattati con acido valproico ed osservati per un periodo variabile (mediamente 5 settimane): la quasi totalità dei pazienti manteneva il contatto terapeutico, senza riferire una ripresa del consumo di sostanze. In un piccolo gruppo di soggetti bipolari¹⁰⁰ con uso corrente di sostanze varie, dalla tipologia tipica delle popolazioni bipolari, dosi piene di valproato (1.500 mg) determinano un miglioramento dell'affettività in riferimento a entrambe le polarità entro il primo mese di trattamento e in maniera persistente per il periodo di follow-up (mediamente 4 mesi). L'uso di sostanze, parallelamente, si fa più discontinuo e meno cospicuo, pur senza estinguersi.

Hertzman conclude che il valproato è efficace nel trattamento del Disturbo da Uso di Sostanze in comorbidità con i Disturbi dell'Umore¹⁰¹.

Per motivi non ben definiti, il valproato sembra essere meglio accettato del litio da parte dei pazienti bipo-

Fig. 1. Ritenzione in trattamento a tre anni di 19 pazienti eroinomani bipolari I in mantenimento metadonico trattati con acido valproico. *3 year retention rate of 19 bipolar I heroin addicts treated with valproic acid during methadone maintenance.*



lari abusatori, e contemporaneamente⁷⁷ non dovrebbe presentare un potenziale d'abuso come altri farmaci psicotropi (antidepressivi triciclici, benzodiazepine).

Alcuni farmaci utili nella terapia *anticraving*, come il clonazepam nella *craving* per le benzodiazepine e gli agonisti oppiacei, sono dotati di proprietà antimaniacali e stabilizzanti. Il metadone, in particolare, è efficace nello stabilizzare le condizioni di pazienti eroinomani con doppia diagnosi di disturbo bipolare se somministrato in mantenimento a dosaggi medi di 150 mg, superiori al valore medio efficace nei soggetti senza doppia diagnosi (100 mg)^{102 103}.

In uno studio condotto presso l'Ospedale Universitario "Santa Chiara" di Pisa, 19 pazienti eroinomani bipolari I in Mantenimento Metadonico sono stati seguiti per tre anni e trattati con l'aggiunta di Acido Valproico. Il tasso di ritenzione di questi soggetti non è dissimile da quello dei pazienti senza doppia diagnosi (Fig. 1). In questi pazienti il dosaggio medio di metadone è maggiore delle dosi standard (80-120 mg/die) e l'acido valproico è da preferire alla carbamazepina per il mancato effetto di riduzione dei livelli plasmatici del metadone (Tab. III).

Tab. III. Associazioni farmacologiche e dosaggi in 25 pazienti Bipolari I in trattamento metadonico presso il PISA-SIA Group. *Pharmacological combinations and dosages of 25 bipolar I heroin addicts in a methadone maintenance programme according to the PISA-SIA Group experience.*

	Milligrammi/die in media		
	Minimo	Medio	Massimo
Metadone, dosaggio di stabilizzazione	50	120	320
Carbamazepina	400	510	800
Acido valproico	318	450	1.000

La Carbamazepina diminuisce la biodisponibilità del metadone. Non vi sono prove certe per l'acido valproico

Nel trattamento della doppia diagnosi DUS-Disturbo bipolare è buona norma seguire un approccio gerarchico al problema. Per prima cosa occorre compensare il disturbo da uso di sostanze disintossicando il paziente se possibile o utilizzando terapie aversive se del caso. Negli eroinomani sono da preferire gli antagonisti se l'*addiction* è lieve e gli agonisti degli oppiacei (buprenorfina e metadone) se l'*addiction* è rispettivamente media o grave. Fatto questo occorre compensare il disturbo dell'umore soprattutto con stabilizzanti dell'umore (la nostra preferenza va all'acido valproico negli eroinomani), antipsicotici tipici ed atipici, antidepressivi. Infine occorre prevenire il *craving* e le condotte appetitive nel DUS e la ciclicità del Disturbo Bipolare con trattamenti combinati e a lungo termine.

Disturbi d'Ansia

Nell'ambito dei Disturbi d'Ansia il valproato si è dimostrato efficace nel trattamento del Disturbo da Panico in comorbidità con il Disturbo da uso di Sostanze¹⁰⁴.

Disturbo dello spettro schizofrenico

La carbamazepina si è dimostrata efficace in pazienti schizofrenici e abusatori di alcool, migliorando la psicopatologia le manifestazioni collegate alla sindrome d'astinenza alcolica¹⁰⁵.

Una segnalazione a parte riguarda un gruppo di 40 soggetti maschi con psicosi indotta da uso cronico di inalanti, per la quale la carbamazepina ha efficacia pari all'aloiperidolo in riferimento alla BPRS¹⁰⁶.

Conclusioni

Gli studi sull'efficacia antiastinenziale sono per lo più utili a verificare e qualificare i meccanismi d'azione dei composti. Non vi è invece reale necessità clinica di farmaci alternativi per l'astinenza da alcool, benzodiazepine ed eroina, essendo il GHB, le benzodiazepine e gli oppiacei tonici maneggevoli e specifici per queste sostanze. Peraltro, le benzodiazepine appartengono come categoria ai farmaci utili, almeno in acuto, al controllo degli accessi epilettici. Il clonazepam, benzodiazepina a cinetica lenta e lunga durata d'azione, è utile nella terapia preventiva dell'epilessia e possiede proprietà stabilizzanti sull'umore.

Disponendo di farmaci agonisti, cross-reattivi, che sopprimono la fenomenologia astinenziale, non è ragionevole preferire farmaci a efficacia parziale o associazioni "sintomatiche" nella pratica clinica. Diverso il discorso è per i quadri astinenziali o da sottrazione di cannabinoidi, stimolanti centrali ed allucinogeni dove la funzione anti-impulsiva ed anti-disforica degli antiepilettici può avere una sua utilità. L'efficacia, riportata in letteratura, degli antiepilettici nei quadri astinenziale da depressori del SNC, indipendentemente dal meccanismo d'azione, è da at-

tribuirsi ad un disturbo mentale concomitante (es. disturbo bipolare). L'uso di farmaci agonisti, anche in questi soggetti, ad astinenza in corso, è, comunque, perfettamente in grado di tamponare il processo di *rebound*.

L'inserimento contemporaneo di antiepilettici e metadone è sconsigliabile solo nel caso della carbamazepina, occorre ricordare tuttavia che un innalzamento iniziale della metadonemia, rispetto a quanto previsto, può esporre a rischio di sovradosaggio nei soggetti a bassa tolleranza (l'acido valproico non sembra avere questo rischio).

Gli antiepilettici sono utili nel ridurre il disagio associato alla sospensione di alcool e stimolanti, con particolare riferimento ai sintomi di impulsività, rabbia, ansia e aggressività. Anche se un effetto positivo sull'affettività è ottenibile mediante l'uso di antidepressivi (es. desimipramina), gli antiepilettici sono preferibili per l'elevata incidenza di disturbi bipolari tra gli abusatori, e per la protezione che offrono, a differenza degli antidepressivi, rispetto alle condotte impulsive e aggressive. Un episodio depressivo maggiore che non rientra nei tempi dell'astinenza merita un trattamento indipendente: in tal caso è consigliabile l'associazione con un antiepilettico al fine di prevenire viraggi maniacali o disinibizione comportamentale prima della correzione dell'umore, che corrisponde ad un rischio incrementato per condotte suicide.

La prevenzione della ricaduta non deve essere intesa come assoluta, ma come ritardo della ricaduta, limitazione della stessa e rarefazione degli episodi. In questo senso, pur con necessità di approfondimento, l'acido valproico si profila come l'antiepilettico di prima scelta, utilizzabile sia in soggetti astinenti, sia in fase attiva (abuso in corso). I dati riguardanti i "nuovi" antiepilettici sono al momento troppo poco consistenti per poter trarre conclusioni. La tossicità comportamentale da stimolanti, ovvero l'impulsività e l'aggressività, possono essere contrastate dall'impiego degli antiepilettici. L'effetto antiepilettico potrebbe inoltre esplicitarsi anche in termini di prevenzione delle "puntate" di *craving*, o dell'andamento esponenziale dello stesso durante le abbuffate.

I quadri clinici tipici dell'abuso in corso, quali lo stato misto o la rapida ciclicità, hanno bassa possibilità di rispondere ad una monoterapia con litio. Il valproato si profila quindi come il farmaco di scelta in monoterapia, con un profilo soddisfacente di tollerabilità e sicurezza. Nei casi di doppia diagnosi, se esistono d'altra parte indicatori di risposta favorevole al litio, è ragionevole utilizzare il valproato o l'associazione litio-valproato. Il regime di carico, da praticare in regime di ospedalizzazione, è una soluzione proponibile per amplificare l'efficacia antiepilettica del valproato. Infine negli eroinomani bipolari, in trattamento metadonico, il valproato rappresenta, ancora, il farmaco di prima scelta.

Bibliografia

- 1 Bernadt MW, Murray RM. *Psychiatric disorder, drinking and alcoholism: what are the links?* Br J Psychiatry 1986;148:393-400.
- 2 Estroff TW, Dackis CA, Gold MS, Pottash ALC. *Drug abuse and bipolar disorders.* Int J Psychiatry Med 1985;15:37-40.
- 3 Freed EX. *Alcohol abuse by manic patients.* Psychological Report 1969;25:280.
- 4 Dunner DL, Hensel BM, Fieve RR. *Bipolar Illness: Factors in Drinking Behavior.* Am J Psychiatry 1979;136:583-5.
- 5 Hensel B, Dunner DL, Fieve RR. *The relationship of family history of alcoholism to primary affective disorder.* J Affect Disord 1979;1:105-13.
- 6 Miller FT, Busch F, Tanenbaum JH. *Drug abuse in schizophrenia and bipolar disorders.* Am J Drug Alcohol Abuse 1989;15:291-5.
- 7 Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. *Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse.* JAMA 1990;19:2511-8.
- 8 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.
- 9 Weiss RD, Mirin SM. *Tricyclic antidepressants in the treatment of alcoholism and drug abuse.* J Clin Psychiatry 1989;50(Suppl):4-9.
- 10 Helzer JE, Pryzbeck R. *The co-occurrence of alcoholism with other psychiatric disorders in the general population and its impact on treatment.* J Stud Alcohol 1988;49:219-24.
- 11 Weiss RD, Pope HGJ, Mirin SM. *Treatment of chronic cocaine abuse and attention deficit disorder, residual type, with magnesium pemoline.* Drug Alcohol Depend 1985;15:69-72.
- 12 Mayfield DG, Coleman LL. *Alcohol use and affective disorder.* Dis Nerv Syst 1968;29:467-74.
- 13 Reich LH, Davies RK, Himmelhoch JM. *Excessive alcohol use in manic-depressive illness.* Am J Psychiatry 1974;131:83-6.
- 14 Winokur G, Coryell W, Endicott J, Keller M, Akiskal HS, Solomon D. *Familial alcoholism in manic-depressive (bipolar) disease.* Am J Med Genet 1996;67:197-201.
- 15 Welch SS, Linehan MM. *High-risk situations associated with parasuicide and drug use in borderline personality disorder.* J Personal Disord 2002;16:561-9.
- 16 Perugi G, Frare F, Madaro D, Marenmani I, Akiskal HS. *Alcohol abuse in social phobic patients: is there a bipolar connection?* J Affect Disord 2002;68:33-9.
- 17 Leweke FM, Emrich HM. *Carbamazepine as an adjunct in the treatment of schizophrenia-like psychosis related to cannabis abuse.* Int Clin Psychopharmacol 1999;14:37-9.
- 18 Bonson KR, Murphy DL. *Alterations in responses to lsd in humans associated with chronic administration of tricyclic antidepressants, monoamine oxidase inhibitors or lithium.* Behav Brain Res 1996;73:229-33.
- 19 Stein DJ, Rink J. *Effects of "Ecstasy" blocked by serotonin reuptake inhibitors.* J Clin Psychiatry 1999;60:485.
- 20 van Harten PN, van Trier JC, Horwitz EH, Matroos GE, Hoek HW. *Cocaine as a risk factor for neuroleptic-induced acute dystonia.* J Clin Psychiatry 1998;59:128-30.
- 21 Hirschowitz J, Hitzemann R, Kovaszny B, LaGrone H, Broggin G, Piscani K, et al. *Lithium antagonism of ethanol-induced intoxication: relationship to intracellular lithium levels.* Psychiatry Res 1989;29:55-63.
- 22 Judd LL, Hubbard RB, Huey LY, Attewell PA, Janowsky DS, Takahashi KI. *Lithium carbonate and ethanol induced "highs" in normal subjects.* Arch Gen Psychiatry 1977;34:463-7.
- 23 Haney M, Hart CL, Vosburg SK, Nasser J, Bennett A, Zubaran C, et al. *Marijuana withdrawal in humans: effects of oral the or divalproex.* Neuropsychopharmacology 2004;29:158-70.
- 24 Ballard CG, Mohan RN, Handy S. *Carbamazepine in alcohol withdrawal.* Br J Psychiatry 1991;158:133.
- 25 Bjorkqvist SE, Isohanni M, Makela R, Malinen L. *Ambulant treatment of alcohol withdrawal symptoms with carbamazepine: a formal multicentre double-blind comparison with placebo.* Acta Psychiatr Scand 1976;53:333-42.
- 26 Chu NS. *Carbamazepine: Prevention of Alcohol Withdrawal Seizures.* Neurology 1979;29:1397-401.
- 27 Butler D, Messiha FS. *Alcohol withdrawal and carbamazepine.* alcohol 1986;3:113-29.
- 28 Lemke MR. *differential diagnostic-therapeutic use of carbamazepine in alcohol withdrawal syndrome.* Nervenarzt 1995;66:77-9.
- 29 See S. *Carbamazepine effective for alcohol withdrawal.* J Fam Pract 2002;51:778.
- 30 Agricola R, Mazzarino M, Urani R, Gallo V, Grossi E. *Treatment of acute alcohol withdrawal syndrome with carbamazepine: a double-blind comparison with tiapride.* J Int Med Res 1982;10:160-5.
- 31 Hillborn M, Tokola R, Kuusela V, Karkkainen P, Kalli-Lemma L, Pilke A, et al. *Prevention of alcohol withdrawal seizures with carbamazepine and valproic acid.* Alcohol 1989;6:223-6.
- 32 Flygenring J, Hansen J, Holst B, Petersen E, Sorensen A. *Treatment of alcohol withdrawal symptoms in hospitalized patients. a randomized, double-blind comparison of carbamazepine (tegretol) and barbital (diemal).* Acta Psychiatr Scand 1984;69:398-408.
- 33 Franz M, Dlabal H, Kunz S, Ulferts J, Gruppe H, Gallhofer B. *Treatment of alcohol withdrawal: tiapride and carbamazepine versus clomethiazole. a pilot study.* Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2001;251:185-92.
- 34 Lucht M, Kuehn KU, Armbruster J, Abraham G, Gaensicke M, Barnow S, et al. *Alcohol withdrawal treatment in intoxicated vs non-intoxicated patients: a controlled open-label study with tiapride/carbamazepine, clomethiazole and diazepam.* Alcohol Alcohol 2003;38:168-75.
- 35 Malcolm R, Ballenger JC, Sturgis ET, Anton R. *Double-blind controlled trial comparing carbamazepine to oxazepam treatment of alcohol withdrawal.* Am J Psychiatry 1989;146:617-21.
- 36 Ritola E, Malinen L. *A double-blind comparison of carbamazepine and clomethiazole in the treatment of alcohol withdrawal syndrome.* Acta Psychiatr Scand 1981;64:254-9.
- 37 Rustembegovic A, Sofic E, Kroyer G. *A pilot study of topiramate (topamax) in the treatment of tonic-clonic seizures of alcohol withdrawal syndromes.* Med Arch 2002;56:211-2.
- 38 Bonnet U, Banger M, Leweke FM, Specka M, Muller BW,

- Hashemi T, et al. *Treatment of acute alcohol withdrawal with gabapentin: results from a controlled two-center trial.* J Clin Psychopharmacol 2003;23:14-9.
- ³⁹ Bonnet U, Banger M, Leweke FM, Maschke M, Kowalski T, Gastpar M. *Treatment of alcohol withdrawal syndrome with gabapentin.* Pharmacopsychiatry 1999;32:107-9.
- ⁴⁰ Bezikas V, Petrikis P, Gamvrula K, Savvidou I, Karavatos A. *Treatment of alcohol withdrawal with gabapentin.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2002;26:197-9
- ⁴¹ Voris J, Smith NL, Rao SM, Thorne DL, Flowers QJ. *Gabapentin for the treatment of ethanol withdrawal.* Subst Abuse 2003;24:129-32.
- ⁴² Lambie DG, Johnson RH, Vijayasenan ME, Whiteside EA. *Sodium valproate in the treatment of the alcohol withdrawal syndrome.* Aust N Z J Psychiatry 1980;14:213-5.
- ⁴³ Reoux JP, Saxon AJ, Malte CA, Baer JS, Sloan KL. *Divalproex sodium in alcohol withdrawal: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial.* Alcohol Clin Exp Res 2001;25:1324-9.
- ⁴⁴ Myrick H, Brady KT, Malcolm R. *Divalproex in the treatment of alcohol withdrawal.* Am J Drug Alcohol Abuse 2000;26:155-60.
- ⁴⁵ Longo LP, Campbell T, Hubatch S. *Divalproex sodium (depakote) for alcohol withdrawal and relapse prevention.* J Addict Dis 2002;21:55-64.
- ⁴⁶ Rosenthal RN, Perkel C, Singh P, Anand O, Miner CR. *A pilot open randomized trial of valproate and phenobarbital in the treatment of acute alcohol withdrawal.* Am J Addict 1998;7:189-97.
- ⁴⁷ Rickels K, Schweizer E, Garcia EF, Case G, De Martinis N, Greenblatt D. *Trazodone and valproate in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy: effects on withdrawal symptoms and taper outcome.* Psychopharmacology 1999;141:1-5.
- ⁴⁸ Swantek SS, Grossberg GT, Neppe VM, Doubek WG, Martin T, Bender JE. *The use of carbamazepine to treat benzodiazepine withdrawal in a geriatric population.* J Geriatr Psychiatry Neurol 1991;4:106-9.
- ⁴⁹ Ries PK, Roy-Byrne PP, Ward NG, Neppe V, Cullison S. *Carbamazepine treatment for benzodiazepine withdrawal.* Am J Psychiatry 1989;146:536-7.
- ⁵⁰ Klein E, Uhde T, Post RM. *Preliminary evidence of the utility of carbamazepine in alprazolam withdrawal.* Am J Psychiatry 1986;143:235-6.
- ⁵¹ Schweizer E, Rickels K, Case WG, Greenblat DJ. *Carbamazepine treatment in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy: effects on withdrawal severity and outcome.* Arch Gen Psychiatry 1991;48:448-53.
- ⁵² Klein E, Colin V, Stolk J, Lenox RH. *Alprazolam withdrawal in patients with panic disorder and generalized anxiety disorder: vulnerability and effect of carbamazepine.* Am J Psychiatry 1994;151:1760-6.
- ⁵³ Kaendler SH, Volk S, Pflug B. *Benzodiazepine withdrawal and carbamazepine.* Nervenarzt 1996;67:381-6.
- ⁵⁴ Jasinski DR, Nutti JG, Haertzen CA, Griffith JD. *Lithium: effects on subjective functioning and morphine-induced euphoria.* Science 1977;195:582-4.
- ⁵⁵ Bertschy G, Bryois C, Bondolfi G, Velardi A, Budry P, Dascal D, et al. *The association carbamazepine-mianserin in opiate withdrawal: a double blind pilot study versus clonidine.* Pharmacol Res 1997;35:451-6.
- ⁵⁶ Eichelbaum M, von Unruh GE, Somogyi A. *Application of stable labelled drugs in clinical pharmacokinetic investigations.* Clin Pharmacokinet 1982;7:490-507.
- ⁵⁷ Kumar P, Jain MK. *Gabapentin in the management of pentazocine dependence: a potent analgesic-anticraving agent.* J Assoc Physicians India 2003;51:673-6.
- ⁵⁸ Ignatov ID, Andreev BV. *Role of opioid and adrenergic mechanisms in the analgesic action of gaba-positive drugs.* Bull Eksp Biol Med 1988;105:556-8.
- ⁵⁹ Tamayo L, Contreras E. *A dual action of valproic acid upon morphine analgesia and morphine withdrawal.* Pharmacology 1983;26:297-302.
- ⁶⁰ Saxon AJ, Whittaker S, Hawker CS. *Valproic acid, unlike other anticonvulsants has no effect on methadone metabolism: two cases.* J Clin Psychiatry 1989;50:228-9.
- ⁶¹ Merry J, Reynolds C, Bailey J, Coppen A. *Prophylactic treatment of alcoholism by lithium carbonate. a controlled study.* Lancet 1976;4:481-2.
- ⁶² Clark DC, Fawcett J. *Does lithium carbonate therapy for alcoholism deter relapse drinking?* Recent Dev Alcohol 1989;7:315-28.
- ⁶³ Fawcett J, Clark DC, Aagesen CA, Pisani VD, Tilkin JM, Sellers D, et al. *A Double-blind, placebo-controlled trial of lithium carbonate therapy for alcoholism.* Arch Gen Psychiatry 1987;44:248-56.
- ⁶⁴ Fawcett J, Clark DC, Gibbons RD, Aagesen CA, Pisani VD, Tilkin JM, et al. *Evaluation of lithium therapy for alcoholism.* J Clin Psychiatry 1984;45:494-9.
- ⁶⁵ Dorus W, Ostrow D, Anton R, Cushman P, Collins J, Schaefer M, et al. *Lithium treatment of depressed and nondepressed alcoholics.* JAMA 1989;262:1646-52.
- ⁶⁶ Nagel K, Adler L, Bell J, Nagamoto H, Freedman R. *Lithium carbonate and mood disorder in recently detoxified alcoholics: a double-blind, placebo-controlled pilot study.* Alcohol Clin Exp Res 1991;15:978-81.
- ⁶⁷ Pond SM, Becker CE, Vandervoort R, Phillips M, Bowler RM, Peck CC. *An evaluation of the effects of lithium in the treatment of chronic alcoholism. I. Clinical results.* Alcohol Clin Exp Res 1981;5:247-51.
- ⁶⁸ Powell BJ, Penick EC, Liskow BI, Rice AS, McKnelly W. *Lithium compliance in alcoholic males: a six month follow-up study.* Addict Behav 1986;11:135-40.
- ⁶⁹ Olbrich R, Watzl H, Volter M, Siedow H. *Lithium in the treatment of chronic alcoholic patients with brain damage. a controlled study.* Nervenarzt 1991;62:182-6.
- ⁷⁰ de la Fuente JR, Morse RM, Niven RG, Ilstrup DM. *A controlled study of lithium carbonate in the treatment of alcoholism.* Mayo Clin Proc 1989;64:177-80.
- ⁷¹ Brady KT, Sonne SC, Malcolm RJ, Randall CL, Dansky BS, Simpson K, et al. *Carbamazepine in the treatment of cocaine dependence: subtyping by affective disorder.* Exp Clin Psychopharmacol 2002;10:276-85.
- ⁷² Johnson BA, Ait-Daoud N, Bowden CL, Di Clemente CC, Roache JD, Lawson K, et al. *Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomised controlled trial.* Lancet 2003;361:1677-85.
- ⁷³ Nunes EW, McGrath PJ, Wager S. *Lithium treatment for cocaine abusers with bipolar spectrum disorders.* Am J Psychiatry 1990;147:655-7.
- ⁷⁴ Gawin FH, Kleber HD. *Cocaine abuse treatment: open pi-*

- lot trial with desipramine and lithium carbonate. Arch Gen Psychiatry 1984;41:903-9.
- ⁷⁵ Gawin FH, Kleber HD, Byck R, Rounsaville BJ, Kosten TR, Jatlow PI, et al. Desipramine facilitation of initial cocaine abstinence. Arch Gen Psychiatry 1989;46:117-21.
- ⁷⁶ Campbell JL, Thomas HM, Gabrielli W, Liskow BI, Powell BJ. Impact of desipramine or carbamazepine on patient retention in outpatient cocaine treatment: preliminary findings. J Addict Dis 1994;13:191-9.
- ⁷⁷ Weiss RD, Greenfield SF, Najavits LM, Soto JA, Wyner D, Tohen M, et al. Medication compliance among patients with bipolar disorder and substance use disorder. J Clin Psychiatry 1998;59:172-4.
- ⁷⁸ Halikas JA, Center BA, Pearson VL, Carlson GA, Crea F. A pilot, open clinical study of depakote in the treatment of cocaine abuse. Hum Psychopharmacol 2001;16:257-64.
- ⁷⁹ Myrick H, Henderson S, Brady K, Malcom R, Measom M. Divalproex loading in the treatment of cocaine dependence. J Psychoactive Drugs 2001;33:283-7.
- ⁸⁰ Brown ES, Nejtck VA, Perantje DC, Orsulak PJ, Bobadilla L. Lamotrigine in patients with bipolar disorder and cocaine dependence. J Clin Psychiatry 2003;64:197-201.
- ⁸¹ Margolin A, Avants SK, DePhilippis D, Kosten TR. A preliminary investigation of lamotrigine for cocaine abuse in HIV-seropositive patients. Am J Drug Alcohol Abuse 1998;24:85-101.
- ⁸² Perretta P, Akiskal HS, Nisita C, Lorenzetti C, Zaccagnini E, Della Santa M, et al. The high prevalence of bipolar II and associated cyclothymic and hyperthymic temperaments in HIV-patients. J Affect Disord 1998;50:215-24.
- ⁸³ Winther LC, Saleem R, McCance-Katz EF, Rosen MI, Hameedi FA, Pearsall HR, et al. Effects of lamotrigine on behavioral and cardiovascular responses to cocaine in human subjects. Am J Drug Alcohol Abuse 2000;26:47-59.
- ⁸⁴ Raby W, Coomaraswamy S. Gabapentin reduces cocaine use among addicts from a community clinic sample. J Clin Psychiatry 2004;65:84-6.
- ⁸⁵ Myrick H, Henderson S, Brady K, Malcolm R. Gabapentin in the treatment of cocaine dependence: a case series. J Clin Psychiatry 2001;62:19-23.
- ⁸⁶ Sharpe LG, Jaffe JH, Katz JL. Carbamazepine produces nonspecific effects on cocaine self-administration in rats. Life Sci 1992;51:13-8.
- ⁸⁷ Carroll ME, Lac ST, Asencio M, Halikas JA, Kragh R. Effects of carbamazepine on self-administration of intravenously delivered cocaine in rats. Pharmacol Biochem Behav 1990;37:551-6.
- ⁸⁸ Baptista T, Weiss SR, Post RM. Carbamazepine attenuates cocaine-induced increases in dopamine in the nucleus accumbens: an in vivo dialysis study. Eur J Pharmacol 1993;236:39-42.
- ⁸⁹ Hatsukami D, Keenan R, Halikas J, Pentel PR, Brauer LH. Effects of carbamazepine on acute responses to smoked cocaine-base in human cocaine users. Psychopharmacology 1991;104:120-4.
- ⁹⁰ Halikas JA, Crosby RD, Pearson VL, Graves NM. A randomized double-blind study of carbamazepine in the treatment of cocaine abuse. Clin Pharmacol Ther 1997;62:89-105.
- ⁹¹ Kuhn KL, Halikas JA, Kemp KD. Carbamazepine treatment of cocaine dependence in methadone maintenance patients with dual opiate-cocaine addiction. NIDA Res Monogr 1989;95:316-7.
- ⁹² Halikas JA, Crosby RD, Carlson GA, Crea F, Graves NM, Bowers LD. Cocaine reduction in unmotivated crack users using carbamazepine versus placebo in a short-term, double-blind crossover design. Clin Pharmacol Ther 1991;50:81-95.
- ⁹³ Halikas JA, Kuhn KL, Crea FS, Carlson GA, Crosby R. Treatment of crack cocaine use with carbamazepine. Am J Drug Alcohol Abuse 1992;18:45-56.
- ⁹⁴ Lima AR, Lima MS, Soares BG, Farrell M. Carbamazepine for cocaine dependence. Cochrane Database Syst Rev 2002;97:931-49.
- ⁹⁵ Montoya ID, Levin FR, Fudala PJ. Double-blind comparison of carbamazepine and placebo for treatment of cocaine dependence. Drug Alcohol Depend 1995;38:213-9.
- ⁹⁶ Kranzler HR, Bauer LO, Hersh D, Klinghoffer V. Carbamazepine treatment of cocaine dependence: a placebo-controlled trial. Drug Alcohol Depend 1995;38:203-11.
- ⁹⁷ Campbell J, Nickel EJ, Penick EC, Wallace D, Gabrielli WF, Rowe C, et al. Comparison of desipramine or carbamazepine to placebo for crack cocaine-dependent patients. Am J Addict 2003;12:122-36.
- ⁹⁸ Keck PEJ, McElroy SL, Friedman LM. Valproate and carbamazepine in the treatment of panic and posttraumatic stress disorders, withdrawal states, and behavioral dyscontrol syndromes. J Clin Psychopharmacol 1992;12(Suppl 1):36s-41s.
- ⁹⁹ Albanese MJ, Clodfelter RCJ, Khantjian EJ. Divalproex sodium in substance abusers with mood disorder. J Clin Psychiatry 2000;61:916-21.
- ¹⁰⁰ Brady KT, Sonne SC. The relationship between substance abuse and bipolar disorder. J Clin Psychiatry 1995;56:19-24.
- ¹⁰¹ Hertzman M. Divalproex sodium to treat concomitant substance abuse and mood disorders. Subst Abuse Treat 2000;18:371-2.
- ¹⁰² Marenmani I, Zolesi O, Aglietti M, Marini G, Tagliamonte A, Shinderman MS, et al. Methadone dose and retention in treatment of heroin addicts with axis I psychiatric comorbidity. J Addict Dis 2000;19:29-41.
- ¹⁰³ Marenmani I, Canoniero S, Pacini M. Methadone dose and retention in treatment of heroin addicts with bipolar I disorder comorbidity. preliminary results. Heroin Add Rel Clin Probl 2000;2:39-46.
- ¹⁰⁴ Roberts JM, Malcolm R, Santos AB. Treatment of panic disorder and comorbid substance abuse with divalproex sodium. Am J Psychiatry 1994;151:1521.
- ¹⁰⁵ Ballenger JC, Post RM. Carbamazepine in Alcohol Withdrawal Syndromes and Schizophrenic Psychoses. Psychopharmacol Bull 1984;20:572-84.
- ¹⁰⁶ Hernandez-Avila CA, Ortega-Soto HA, Jasso A, Hasfura-Buenaga CA, Kranzler HR. Treatment of inhalant-induced psychotic disorder with carbamazepine versus haloperidol. Psychiatr Serv 1998;49:812-5.