

Terapia dell'ansia con farmaci anticonvulsivanti e il ruolo del pregabalin

Anticonvulsants in anxiety disorder and the role of pregabalin

A. PALMA
P. PANCHERI

Fondazione Italiana per lo Studio della Schizofrenia (FIS), Università di Roma "La Sapienza"

Key words

Anticonvulsants • Antiepileptic • Phenobarbital • Phenytoin • Primidone • Ethosuccimide • Carbamazepine • Valproate • Phelbamate • Gabapentin • Lamotrigine • Topiramate • Tiagabine • Levetiracetam • Oxcarbazepine • Zonisamide • Pregabalin • Generalized Anxiety Disorder • Posttraumatic Stress Disorder • Obsessive Compulsive Disorder • Substance-Induced Anxiety Disorder • Alcohol Withdrawal • Social Phobia • Panic Disorder • Treatment Guidelines for Anxiety Disorder

Correspondence: Dr. Adalgisa Palma, Fondazione Italiana per lo Studio della Schizofrenia (FIS), via Tacito 90, 00193 Roma, Italy
de.felice@flashnet.it
fis.psichiatria@flashnet.it

Summary

Introduction

Generalized Anxiety Disorder (GAD) is an increasing phenomenon and it is one of the principal reasons for seeking help in the out-patient setting, but above all that of first medical assistance. Its 8% prevalence, in the services of primary care, is greater compared to that observed in the general population (1.9-5.1%) and confirms how the greatest number of users of medical services are patients with anxiety, often also under conditions of urgency.

Objective

The present research proposes a revision of the scientific literature on the use of anti-epileptic drugs in the treatment of anxiety disorders according to the classification of the DSM-IV-TR. Special attention is focused on the use of anti-epileptic and anticonvulsants drugs in the GAD. Another objective is to offer an analysis of the still unsolved problems concerning the choice of treatment of the GAD in relation to the times of intervention and to the rational that subtends symptomatic, in comparison to a pathogenic treatment, but, above all, to the diagnostic criteria of reference that show a tendency to distinguish the demands of a primary anxiety in comparison to the secondary type and, moreover, to the therapeutic proposal of anticonvulsive drugs of new synthesis.

Method

A revision of the data is proposed, concerning the use of anticonvulsive drugs in GAD using as a source of data the data bank archives of the National Library of Medicines (Pub Med). The keywords used in the bibliographical research were the names of the anticonvulsive drugs, the name of the anxiety disorder (DSMIV-TR). A critical analysis has also been made concerning the use of pregabalin in GAD and on the potentialities of a dimensional clinical approach in the treatment of the phenomenological heterogeneity of GAD (Table II) with respect to that established in the DSM-IV (Table I).

Results

The treatment of GAD, for the majority of the anti-epileptic drugs, appears to be confined to anecdotal observations, open or even controlled studies, but always concerning the records of subjects which are numerically limited and not really comparable (Table III). It often deals with studies that involve patients showing co-morbidity for affectivity disorders or with use of dependency on alcohol or other substances. The anti-epileptic drugs are those most frequently selected in psychiatric and medical practice and have been shown to control behavioural disorders characterized by irritability, tension, restlessness, aggressiveness, often also in the elderly. Even if the carbamazepine and valproate have indications for the treatment of mania, experimental evidence appears to support the therapeutic effect on the anxious component of other anti-convulsivants. Six studies controlling placebo versus, benzodiazepine or antidepressants (5HT-NA), support the efficacy of pregabalin in reducing both the somatic and psychic components of anxiety in GAD already at dosages of 400 mg/die (Table IV).

Conclusions

In the clinical studies there is a general tendency to show an interesting relation between the therapy of add-on of the anticonvulsants and the positive results in reducing symptoms of anxiety. Pregabalin shows an efficacy to improve and to solve somatic and psychic components of anxiety. The advantages of treatment of GAD with pregabalin is related to the rapidity of action, the tolerability, but, above all, to a reduction of the risk of tolerance and dependency as occurs for some benzodiazepines. A part of the therapeutic effects of pregabalin on GAD, probably, are related to its specific mechanism of action that is based on a direct blockade of $\alpha_2\text{-}\delta$ subunits of voltage-gated calcium channels. The preventive effects of pregabalin in chronic anxiety, to the recurrence and the evolution toward other mental and somatic disorders, still remain to be established with future studies and with a longer period of valuation.

Il disturbo d'ansia generalizzato (GAD) è un fenomeno in crescente aumento e costituisce uno dei principali motivi di richiesta di aiuto nei contesti ambulatoriali, ma soprattutto nei centri di prima assistenza medica come descritto anche dalle recenti stime epidemiologiche della *World Health Organization*^{1,2}. L'alta prevalenza di GAD (8%) nei servizi di *primary care* rispetto a quanto osservato nella popolazione generale (1,9-5,1%) conferma, inoltre, come i pazienti con ansia costituiscano i maggiori utilizzatori dei servizi medici, spesso anche in condizioni d'urgenza³.

Secondo recenti stime, derivate da una meta-analisi di 27 studi clinici, che hanno interessato 16 paesi Europei, per un totale di oltre 150.000 partecipanti, circa 1/3 dei soggetti che richiedono una visita medica presentano sintomi psichici e somatici inquadrabili all'interno di un disturbo d'ansia generalizzato secondo i criteri diagnostici del DSM-IV (Tab. I)^{4,5}.

Gli indici di prevalenza del GAD (DSM-IV) dimostrano, inoltre, la tendenza generale ad aumentare, in modo esponenziale, nelle osservazioni *life-time* rispetto alle valutazioni limitate a un anno.

Alcune stime epidemiologiche descrivono, infatti, una prevalenza dei disturbi d'ansia del 15% dopo un *follow-up* di un anno, mentre riportano valori del 21% nelle valutazioni *life-time*⁶.

Wittchen osserva che la prevalenza *life-time* del GAD, calcolata pari al 5,1%, si mantiene superiore al disturbo di panico (DAP) (3,8%), all'agorafobia (3,8%), al disturbo ossessivo-compulsivo (DOC) (0,8%) e al disturbo post-traumatico da *stress* (PTSD), mentre si dimostra inferiore alla sola diagnosi di fobia specifica (13,2%).

Tra le categorie più a rischio, con un primato per questo disturbo, sono indicate inoltre il genere femminile e i soggetti con età superiore ai 35 anni, con un'incidenza che sembra raggiungere le maggiori stime tra i 50 e i 65 anni⁶.

Dati più recenti che confrontano la "disabilità" da disturbo mentale rispetto a quella da malattia fisica confermano come, nella popolazione generale, l'ansia costituisca la maggiore causa di compromissione del funzionamento socio-familiare e lavorativo, seguono, in ordine di frequenza, i disturbi affettivi e i disturbi da uso/abuso di alcol⁷.

Tab. I. Criteri diagnostici del disturbo d'ansia generalizzato secondo il DSM-IV-TR (*American Psychiatric Association, 2000*). *Diagnostic Criterion of the generalized anxiety disorders according to the DSM-IV-TR (APA, 2000)*.

F41.1	Disturbo d'ansia generalizzato [300.02] (include il disturbo iperansioso dell'infanzia)
A	Ansia e preoccupazione eccessive (attesa apprensiva), che si manifestano per la maggior parte dei giorni per almeno 6 mesi, a riguardo di una quantità di eventi o di attività (come prestazioni lavorative o scolastiche).
B	La persona ha difficoltà nel controllare la preoccupazione.
C	L'ansia e la preoccupazione sono associate con tre (o più) dei sei sintomi seguenti (con almeno alcuni sintomi presenti per la maggior parte dei giorni negli ultimi 6 mesi). Nota: Nei bambini è richiesto solo un <i>item</i> .
1)	irrequietezza, o sentirsi tesi o con i nervi a fior di pelle;
2)	facile affaticabilità;
3)	difficoltà a concentrarsi o vuoti di memoria;
4)	irritabilità;
5)	tensione muscolare;
6)	alterazioni del sonno (difficoltà ad addormentarsi o a mantenere il sonno, o sonno inquieto e insoddisfacente).
D	L'oggetto dell'ansia e della preoccupazione non è limitato alle caratteristiche di un disturbo di Asse I, per es., l'ansia o la preoccupazione non riguardano l'aver un attacco di panico (come nel disturbo di panico), rimanere imbarazzati in pubblico (come nella fobia sociale), essere contaminati (come nel disturbo ossessivo-compulsivo), essere lontani da casa o dai parenti stretti (come nel disturbo d'ansia di separazione), prendere peso (come nell'anoressia nervosa), avere molteplici fastidi fisici (come nel disturbo di somatizzazione), o avere una grave malattia (come nell'ipocondria), e l'ansia e la preoccupazione non si manifestano esclusivamente durante un disturbo post-traumatico da <i>stress</i> .
E	L'ansia, la preoccupazione, o i sintomi causano disagio clinicamente significativo o menomazione del funzionamento sociale, lavorativo o di altre aree importanti.
F	L'alterazione non è dovuta agli effetti fisiologici diretti di una sostanza (ad es. una droga di abuso, un farmaco) o di una condizione medica generale (ad es. ipertiroidismo), e non si manifesta esclusivamente durante un disturbo dell'umore, un disturbo psicotico o un disturbo pervasivo dello sviluppo.

Quest'ultima ricerca, promossa dall'ESEMeD (*European Study of the Epidemiology of Mental Disorders*), fa riferimento a una popolazione di circa 21.000 soggetti, adulti (> 18 anni), provenienti da 6 diversi paesi europei (Belgio, Francia, Germania, Italia, Olanda, Spagna). I risultati suggeriscono che nella popolazione generale il disagio psichico, derivato dal GAD, determina un'influenza negativa sul funzionamento globale giornaliero simile o addirittura superiore a quanto descritto per l'artrite e per la malattia cardiaca ⁶.

Gran parte dei disturbi dello spettro ansioso, inoltre, non sembrano presentare un'insorgenza isolata, ma trovano una frequente associazione con quadri depressivi, talvolta l'ansia presenta comorbidità per patologie somatiche o, in altri casi, può costituire un fattore di rischio per patologie più gravi sia della sfera affettiva che per malattie fisiche ⁸. Il 62% dei pazienti con disturbi dello spettro ansioso risponderebbe, infatti, ai criteri per la diagnosi di un altro disturbo psichiatrico che, secondo alcune stime, è costituito nel 33,5% dei soggetti da depressione maggiore ⁷.

C'è chi, come Kessler, mette in discussione il dato che, nella popolazione generale, il GAD mostri tassi di comorbidità più alti e più significativi per la depressione piuttosto che per altre malattie psichiatriche e pone l'attenzione su di un eventuale valenza patogenetica e sulle possibili proprietà di fattore di rischio dei disturbi d'ansia rispetto alla morbilità per depressione ³.

Non sembra esistere, infatti, un'assoluta concordanza di opinioni nel ritenere che i sintomi che caratterizzano il GAD costituiscano un gruppo di manifestazioni cliniche omogenee del tutto distinte, senza alcuna continuità psicopatologica o senza condivisione di aspetti fenomenologici presenti in altri disturbi mentali soprattutto della sfera affettiva ⁹. Studi epidemiologici su gruppi di famiglie descrivono, al contrario, profili di aggregazione dei sintomi psichici e somatici per il GAD distinti da quelli osservati per la depressione maggiore.

Tra i fattori di rischio per il GAD, alcuni esperti pongono maggiore attenzione sui determinanti ambientali, alle valenze patogenetiche dello stress psicofisico, piuttosto che su alcuni aspetti psicopatologici associati a una familiarità o ad un endofenotipo e, quindi, alla condivisione di alcuni correlati biologici caratteristici anche della clinica della depressione unipolare e bipolare.

L'ampia frequenza di comorbidità è sottolineata anche in un recente lavoro di Mittal che descrive come il GAD e il PTSD rappresentino i disturbi dello spettro d'ansia con più alta associazione con depressione maggiore e come entrambi siano causa di un peggioramento generale della qualità della vita superiore a quanto osservato ad esempio nel DAP ¹⁰.

Gli studi di comorbidità con altri disturbi psichiatrici e con malattie di interesse medico classificate in Asse

III sono relativamente scarsi, va a questo punto distinta l'ansia generalizzata di tipo secondario, di tipo reattivo alla condizione medica in atto. Ciò vale in particolare per l'ansia secondaria a disturbi neurologici dove spesso la lesione neuronale può indurre anche un quadro d'ansia a livello concausale.

Per un disturbo che spesso dimostra un decorso con un alto rischio di cronicità, ma che al contempo mantiene la necessità di gestire la gravità delle fasi acute diviene inevitabile valutare la specificità e le potenzialità di un intervento o di un'associazione terapeutica sulla base delle richieste della malattia, nelle sue fasi di decorso e rispetto alle componenti psicopatologiche prevalenti in ciascun paziente.

Nei pazienti con GAD, infatti, la scelta terapeutica deve necessariamente rispondere all'urgenza sintomatica senza tralasciare di considerare il nucleo psicopatologico su cui si struttura il disturbo.

Alla luce delle caratteristiche di cronicità, dell'eventuale comorbidità per altri disturbi somatici e/o psichici, dell'ampia variabilità clinica interindividuale e dell'urgenza di una soluzione terapeutica, anche con terapie d'associazione soprattutto nelle fasi acute dei disturbi d'ansia, questa revisione propone un'analisi critica degli studi disponibili sull'uso degli antiepilettici nei disturbi d'ansia, con uno specifico riferimento al GAD.

Scopo di questo lavoro è porre una specifica attenzione sulle eventuali potenzialità di un approccio terapeutico dimensionale al GAD. Per questo è stato svolto uno studio di revisione sull'utilità clinica di farmaci anticonvulsivanti nella terapia dei disturbi d'ansia con particolare attenzione alle osservazioni disponibili nella cura del GAD. In questa revisione sono considerate pertanto molecole antiepilettiche che utilizzano sistemi inibitori che agiscono indirettamente sul sistema GABA-ergico, e quelle di più recente sintesi che presentano un blocco diretto dei canali voltaggio dipendenti per il calcio e da cui sembra dipenda in modo sostanziale la regolazione del potenziale di membrana neuronale.

Nel trattamento dei disturbi d'ansia persistono ancora irrisolti alcuni problemi clinici per questo, nel corso della revisione, vengono discussi gli eventuali vantaggi di un'alternativa terapeutica o di una terapia di associazione con antiepilettici. Da ultimo sono presentate, in un'apposita sezione, le evidenze di efficacia sui sintomi dell'ansia del pregabalin, il primo antiepilettico con approvata indicazione per la cura del GAD.

Un'analisi psicopatologica non costretta negli schemi canonici di un sistema nosografico categoriale, ma basata su criteri fenomenologici dimensionali può fornire, probabilmente, opportunità diagnostiche e terapeutiche di maggiore utilità ed efficacia per la cura dell'ansia. Obiettivo ultimo di questa revisione è stimolare l'interesse scientifico verso criteri clinici sempre più ispirati ad una dissezione farmacolo-

gica dimensionale della psicopatologia dell'ansia. Questo per approfondire le eventuali potenzialità terapeutiche di alcuni anticonvulsivanti rispetto ad altri in questa specifica categoria di disturbi psichiatrici e al fine di discutere il razionale alla base dell'evidenza d'efficacia del pregabalin nel GAD.

La terapia farmacologia del GAD: interventi sintomatici rispetto a interventi patogenetici

La terapia dei disturbi d'ansia ha subito nel corso degli ultimi anni una progressiva evoluzione sulla base di approfondimenti clinico-sperimentali che hanno valutato l'impiego di diverse categorie di farmaci nella gestione di un disturbo che presenta esigenze terapeutiche su un piano sia sintomatico sia patogenetico.

L'ansia, infatti, è una dimensione che in termini trasversali interessa aspetti sia di "tratto" sia di "stato" del quadro psicopatologico del paziente.

Il termine di "ansia" è utilizzato per indicare, infatti, una serie di sintomi (Tab. II) che descrivono una condizione di attivazione comportamentale, cognitiva ed emozionale di tipo aspecifico generata da cause e meccanismi patogenetici molto differenti. Un'attenta valutazione semeiologica delle condizioni di "attivazione generalizzata" che giungono all'osservazione clinica permette anzitutto di stabilire quali condizioni sintomatologiche possono essere definite come "ansia

primaria", quali condizioni di attivazione siano da considerare nei termini di "ansia secondaria" e, soprattutto, quali interventi terapeutici possono trovare maggiore utilità clinica nella risoluzione del quadro psicopatologico dell'uno o dell'altro tipo o, ancora, nei casi di una loro eventuale coesistenza.

L'evidenza di una risposta terapeutica del GAD a interventi non solo di tipo ansiolitico ripropone la discussione se sia più opportuno continuare a riferirsi all'ansia generalizzata come a un disturbo di Asse I o, al contrario sia più corretto considerare la centralità di una vulnerabilità temperamentale, di alcuni tratti caratteriali, da classificare, secondo i moderni riferimenti nosografici in Asse II nei termini di una "personalità ansiosa".

Se, per molto tempo, l'indicazione primaria della farmacologia del GAD, nella fase acuta, ha interessato soprattutto gli ansiolitici e, quindi lo studio del coinvolgimento del sistema GABA/benzodiazepine, l'introduzione e l'osservazione clinica delle potenzialità terapeutiche di antidepressivi con un profilo farmacodinamico sempre più specifico e selettivo per alcuni sottotipi recettoriali noradrenergici e soprattutto serotonergici (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} e 5-HT₂.) ha consentito di ampliare e in parte modificare l'approccio terapeutico ai disturbi della sfera ansiosa o con una più importante frequenza clinica "mista", ansioso-depressiva^{11 12}.

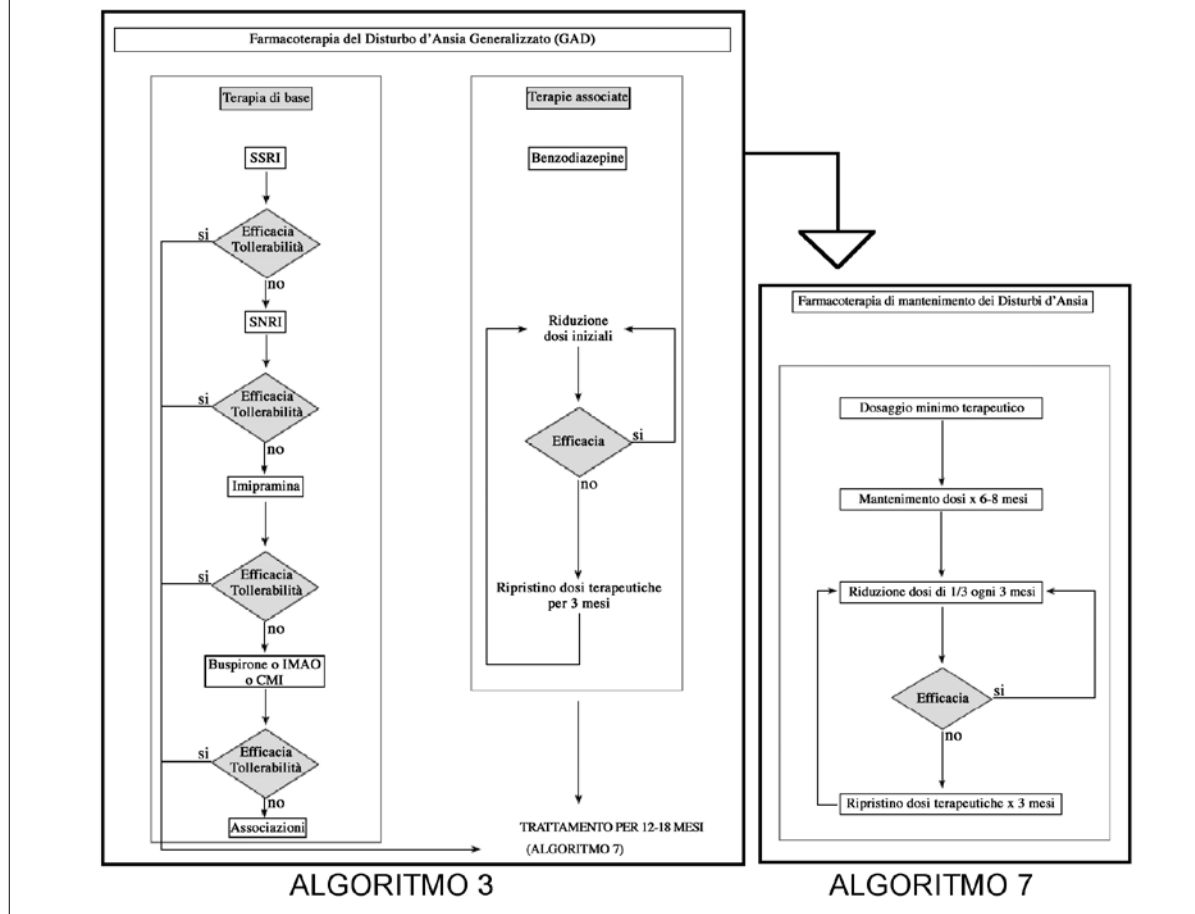
Come ricordato in gran parte delle linee guida internazionali e nelle più recenti *Consensus Conference*, i farmaci di prima scelta, per una terapia a lungo termine del GAD sono gli antidepressivi con prevalente affinità serotonergica (5HT), seguono in base alla specificità del quadro clinico quelli con doppio attacco serotonergico/noradrenergico (5HT-NA), alcuni triciclici (imipramina), gli antidepressivi inibitori delle monoaminossidasi (IMAO) e il buspirone^{12 13}. Negli algoritmi delle linee guida per la terapia farmacologia dei disturbi d'ansia elaborati in occasione della *Consensus Conference* della Società Italiana di Psicopatologia, per il GAD è indicata una terapia di base costituita da farmaci antidepressivi e una terapia di associazione formata da benzodiazepine (Fig. 1)¹⁴. Nello stesso documento viene confermata l'opportunità di un supporto psicoterapeutico che in alcuni casi può essere considerato persino esclusivo, ma nella maggior parte dei pazienti con GAD la terapia psicologica viene indicata come un intervento di associazione parallelo o sequenziale all'intervento farmacologico. La terapia cognitiva comportamentale è considerata, inoltre, l'intervento con maggiore significatività d'efficacia rispetto ad altri trattamenti psicologici e con una durata che viene indicata tra 6 mesi e un anno.

Anche nel *DSM-IV-TR TM Mental Disorders Diagnosis, Etiology and Treatment*, l'intervento di prima scelta per la terapia del GAD è costituito da antide-

Tab. II. Alcuni dei sintomi più comuni a cui viene spesso associato il termine di ansia (Pancheri P, 2005). *Some of the most common symptoms to which the term anxiety is often associated (Pancheri P, 2005).*

Sintomi lamentati nel disturbo d'ansia	
1	Paura-terrore
2	Attesa angosciante di un pericolo imminente
3	Nervosismo-irrequietezza motoria
4	Tensione muscolare diffusa
5	Acatisia psichica
6	Affaccendamento motorio afinalistico
7	Ideazione monotematica angosciante
8	Preoccupazioni irrealistiche ricorrenti e ripetitive
9	Umore disforico con rapidi cambiamenti immotivati
10	Irritabilità-iperattività
11	Disturbi fisici senza base organica
12	Preoccupazioni ipocondriache iterative
13	Agitazione

Fig. 1. Algoritmi della terapia del GAD, presentati nelle linee guida per la terapia dei disturbi d'ansia ed elaborati nel corso della *Consensus Conference* della Società Italiana di Psicopatologia tenuta a Roma il 27-28 aprile del 2001. Nella figura sono riportati gli algoritmi 3 e 7 relativi rispettivamente alla farmacoterapia di base, alle terapie associate e alla farmacoterapia di mantenimento del Disturbo d'Ansia Generalizzato. *Algorithms of the therapy of the GAD, presented in the Guidelines for the Therapy of Anxiety Disorders and elaborated during the Consensus Conference of the Italian Society of Psychopathology held in Rome, 27-28 April 2001. Figure shows algorithms 3 and 7 related, respectively to the associated therapies and to the maintenance pharmacotherapy of the Generalized Anxiety Disorder.*



pressivi serotoninergici o da inibitori selettivi della ricaptazione di serotonina e noradrenalina o infine da antidepressivi triciclici 'nonsedativi'. Nei casi di mancata risposta alla terapia antidepressiva viene suggerito, inoltre, l'associazione di benzodiazepine che costituiscono, comunque, un valido aiuto nelle reazioni acute d'ansia, con l'esplicita indicazione a non mantenerle in terapia per un lungo tempo. Quando l'associazione di ansiolitici non determinasse una sufficiente risoluzione del quadro clinico, viene indicata la sospensione della terapia antidepressiva e l'inizio di un nuovo trattamento con buspirone. Anche in questo caso la psicoterapia cognitivo-comportamentale rappresenta un'ulteriore strategia terapeutica per la quale sono previsti tempi medi variabili tra i 6 mesi e un anno a differenza della terapia farmacologica che viene suggerito di mantenerla mediamente per 6 mesi¹⁵.

Attualmente gli antidepressivi per i quali l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) riconosce una specifica indicazione per il GAD sono la paroxetina e dall'agosto 2006 anche l'escitalopram. Per la venlafaxina, inoltre, è prevista l'indicazione al trattamento a lungo termine dell'ansia e anche dell'ansia associata a depressione. C'è da aggiungere che per la terapia di altri disturbi d'ansia (disturbo da attacchi di panico, disturbo post-traumatico da *stress*, fobia sociale), classificati secondo la tassonomia del DSV-IV-TR, sono suggeriti anche altri antidepressivi soprattutto quelli con prevalente profilo serotoninergico. Per il disturbo di panico, con o senza l'agorafobia, viene indicata terapia con paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, clomipramina, nella fobia sociale viene mantenuta l'indicazione solo per la paroxetina, mentre nel disturbo ossessivo-compulsivo lo spettro di farmaci antidepressivi è più ampio

è comprende la fluoxetina, la fluvoxamina, la paroxetina, la sertralina e la clomipramina. Nella terapia del disturbo post-traumatico da *stress* trovano infine indicazione la paroxetina e la sertralina.

La tendenza generale dei maggiori organi internazionali di farmacovigilanza, pertanto, è quella di suggerire interventi antidepressivi e sedativi che possono variare sostanzialmente nella specificità della risposta terapeutica dimostrata da ciascun individuo e che, comunque, considerano il diverso coinvolgimento dei sistemi biologici (GABA/benzodiazepine, noradrenergico, serotoninergico) interessati nella fisiopatologia dell'ansia generalizzata.

Le linee guida elaborate dalle task force internazionali e dalle associazioni psichiatriche concordano, infatti, nell'indicare per la cura dei disturbi d'ansia un progetto terapeutico costituito da una terapia cognitivo comportamentale associata secondo i casi ad antidepressivi serotoninergici, a doppio attacco

serotoninergico/noradrenergico, ma anche di triciclici come sottolineato proprio per il GAD, nel 2001¹², dall'*International Consensus Group on Depression and Anxiety* (Tab. III)¹⁶.

Un dato di particolare interesse clinico riguarda, inoltre, quanto proposto nelle linee guide dell'*American Psychiatric Association* (APA) a proposito del trattamento del disturbo depressivo.

Nel documento americano viene indicato di seguire lo stesso approccio terapeutico sia che si tratti di pazienti che presentano quadri di comorbidità per ansia e depressione, sia che si tratti di soggetti con diagnosi di disturbo depressivo isolato in entrambe le sue espressioni bipolare e unipolare.

Attualmente, sembrano prendere sempre più consistenza i dubbi già avanzati da alcuni autori sull'esistenza di un probabile endofenotipo che potrebbe sostenere forme di disturbo bipolare che con diversi gradienti di gravità e con una variabile soglia di

Tab. III. Linee guida per la terapia dei disturbi d'ansia e del disturbo ossessivo-compulsivo (tradotta e modificata da Bandelow B et al., 2002¹⁶). *Guidelines for the therapy of anxiety disorder and obsessive compulsive disorder (translated and modified from Bandelow B et al., 2002¹⁶).*

Disturbo d'ansia (DSM-IV)	Autori	Sintesi delle indicazioni terapeutiche	Durata minima indicata per la farmacoterapia
Disturbo di panico	<i>American Psychiatric Association</i> (APA, 1998)	CBT o farmacoterapia	12-18 mesi
	<i>International Consensus Group on Depression and Anxiety</i> (Ballenger et al., 1998)	SSRI	12-24 mesi
Disturbo d'ansia generalizzata	<i>International Consensus Group on Depression and Anxiety</i> (Ballenger et al., 2001)	SSRI, SNRI, TCA e CBT	Nessuna indicazione (mancanza di dati)
Disturbo d'ansia sociale	<i>International Consensus Group on Depression and Anxiety</i> (Ballenger et al., 1998b)	SSRI	12 mesi
Fobia specifica	Linee guida non disponibili		Dati disponibili non attendibili
Disturbo ossessivo-compulsivo	<i>Expert Consensus Panel for Obsessive-Compulsive Disorder</i> (1997)	CBT o SSRI/clomipramina in monoterapia o in associazione	12-24 mesi
	<i>American Academy of Child and Adolescent Psychiatry</i> (AACAP, 1998)	CBT o CBT associata con SSRI o clomipramina	12-18 mesi
Disturbo post-traumatico da stress	<i>International Consensus Group on Depression and Anxiety</i> (Ballenger et al., 2000)	SSRI, CBT	12-24 mesi

CBT = terapia cognitiva comportamentale; SSRI = inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina; SNRI = inibitori selettivi ricaptazione della noradrenalina e serotonina; TCA = antidepressivi triciclici.

espressione clinica può coesistere con disturbo di panico e/o con disturbo d'ansia generalizzata o ancora con una fobia sociale¹⁷⁻¹⁹.

Indipendentemente dall'oggettività dell'osservazione scientifica rispetto ad alcune di queste teorie psicopatologiche appena ricordate c'è da osservare che di fronte all'ambiguità dell'uso terapeutico e dell'evidenza dell'efficacia clinica di alcuni antidepressivi sia nel GAD sia nel disturbo depressivo persistono ancora importanti problemi aperti nella terapia dell'ansia.

PROBLEMI APERTI NELLA TERAPIA DEL GAD

Il GAD è inserito nel DSM-IV come sindrome indipendente, tra i disturbi d'ansia. Tra i criteri diagnostici è specificato che il quadro sindromico non deve essere una conseguenza di altri disturbi classificati in Asse I o in Asse II (malattie somatiche). Ciò comporta la distinzione a livello diagnostico con relative conseguenze sul piano terapeutico, tra quadri di ansia generalizzata primaria e secondaria. Nell'ansia generalizzata "primaria" è ipotizzabile una farmacoterapia specifica di tipo "patogenetico". Nell'ansia "secondaria" la terapia patogenetica è rivolta al disturbo primario di base (ad esempio una malattia somatica o un altro disturbo di Asse I) e la terapia ansiolitica ha di conseguenza un carattere sintomatico.

L'autonomia sintomatica del GAD come disturbo di Asse I è stata, ed è tuttora oggetto di discussione per varie ragioni. Anzitutto, per l'elevata incidenza, nella pratica clinica di quadri d'ansia misti dove è difficile distinguere tra componenti di ansia libera, sintomi fobici e somatoformi. In secondo luogo, per l'elevata incidenza di diagnosi di comorbidità in genere e in particolare con i disturbi dello spettro depressivo. È opportuno notare che il DSM, nelle sue ultime edizioni ha inserito, tra i disturbi d'ansia non altrimenti specificati (NAS) il disturbo ansioso depressivo, non previsto in precedenza. Infine, per gli incerti confini tra il temperamento ansioso, configurabile nei suoi casi più gravi in un potenziale disturbo ansioso di personalità.

Un altro problema è dato dall'elevata incidenza di quadri clinici di ansia generalizzata, con apparenti caratteristiche "primarie", ma che rispondono solo parzialmente ai requisiti diagnostici del GAD secondo DSM-IV. Le forme "subsindromiche" del GAD spesso rappresentano accentuazioni di un temperamento ansioso a seguito di eventi stressanti. In questi casi si pone il problema della diagnosi differenziale e, del relativo trattamento nei confronti della categoria diagnostica dei Disturbi dell'Adattamento.

Gran parte delle forme di ansia generalizzata secondaria, subsindromica e reattiva-situazionale hanno un'indicazione terapeutica nelle benzodiazepine (BDZ) utilizzate a breve termine.

Il problema principale è tuttavia la terapia delle forme d'ansia generalizzata che rispondono ai criteri del DSM-IV, con caratteri fenomenologici che le fanno considerare indipendenti da altri disturbi psichiatrici. Sono queste le forme per cui è possibile ipotizzare una terapia specifica di tipo patogenetico.

Un crescente numero di studi controllati ha dimostrato un'efficacia di alcuni SSRI (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*) in questi casi di GAD. Va rilevato che la mancanza in scheda tecnica di questa indicazione in altri SSRI non significa inefficacia ma semplicemente mancanza di studi di conferma della loro efficacia nel GAD.

Gli SSRI hanno un'efficacia dimostrata in quasi tutti i disturbi dello spettro d'ansia e il GAD fa parte di questo spettro. Ciò fa perdere evidentemente specificità all'intervento farmacoterapeutico. Infatti, se una molecola, o un gruppo di molecole con analoghe caratteristiche è efficace in più disturbi dello stesso gruppo nosografico, ciò può porre dubbi sulla reale indipendenza, da un punto di vista patofisiologico, di tali disturbi. Sorge così l'ipotesi che esista una matrice patofisiologica comune per tutti i disturbi d'ansia (e il GAD è tra questi) dove agiscono tutti i farmaci inibitori del *reuptake* della serotonina, e alcuni farmaci inibitori del 5HT-NA.

Questi farmaci, a parte la loro aspecificità nei confronti dei vari disturbi d'ansia pongono i medesimi problemi riscontrati nel trattamento dei disturbi depressivi: latenza terapeutica (2-4 settimane), fenomeni indesiderati (impotenza, aumento di peso, iperattivazione-ipersedazione), inefficacia nel 20-40% dei casi.

In particolare per quanto riguarda il GAD, manca una terapia patogenetica specifica ad azione relativamente rapida e a buona tollerabilità. I farmaci antiepilettici sembrano aprire una nuova prospettiva.

EVIDENZA CLINICO-SPERIMENTALE DELL'USO DEGLI ANTIEPILETTICI NEI DISTURBI D'ANSIA

L'uso di alcuni antiepilettici al di fuori della terapia delle crisi comiziali parziali e generalizzate è divenuto, negli ultimi anni, un risorsa molto importante nella gestione delle alterazioni comportamentali in diversi disturbi psichiatrici e nelle varie fasce d'età.

Nella pratica psichiatrica gli anticonvulsivanti sono impiegati, da lungo tempo, come stabilizzatori dell'umore e per alcuni di essi ne è stata già riconosciuta l'indicazione al trattamento del disturbo bipolare nelle fasi di acuzie maniacale, ma anche a scopo di profilassi per ridurre le recidive o limitare la rapidità della ricorrenza e la tendenza a una ciclicità con cui si esprimono le modificazioni di polarità dell'umore nelle loro diverse espressioni di gravità.

Una relativa novità sembrerebbe l'impiego degli anticonvulsivanti nella terapia del GAD. È noto, tuttavia, che i primi impieghi degli antiepilettici in psichiatria

sono stati decisi sulla base di criteri clinici che consideravano la loro attività sedativa e ansiolitica.

In letteratura sono descritti interessanti esempi sull'uso degli antiepilettici nella terapia dei disturbi d'ansia. Si tratta prevalentemente di studi "in aperto", spesso retrospettivi o ancora di osservazioni su *single case*. Per gran parte degli antiepilettici le osservazioni standardizzate e controllate verso placebo restano, purtroppo, molto limitate.

Di seguito viene presentata una sintesi dei dati sull'uso degli anticonvulsivanti nei disturbi d'ansia con particolare riferimento alla valutazione della loro efficacia nella terapia del GAD (Tab. IV).

Per questa revisione è stato considerato come fonte di notizie scientifiche l'archivio della banca dati della *National Library of Medicine* (PubMed). La ricerca ha riguardato, inoltre, il periodo compreso tra il 1970 e dicembre 2006.

Le parole chiave, utilizzate, sono stati i nomi dei farmaci anticonvulsivanti (fenobarbital, fenitoina, primidone, etosuccimide, carbamazepina, sodio valproato, felbamato, gabapentin, lamotrigina, topiramato, tiagabina, levetiracetam, oxcarbamazepina, zonisamide, pregabalin) associati con le definizioni diagnostiche dei disturbi d'ansia secondo l'inquadramento del DSM-IV. I dati sono presentati a partire dagli antiepilettici che dimostrano una maggiore obiettività scientifica sull'argomento, seguono pertanto apposite sezioni dedicate alla descrizione dei dati disponibili sull'uso di ciascun antiepilettico nella terapia dei disturbi d'ansia. Da ultimo viene dedicata una specifica attenzione alla discussione dei dati disponibili riguardo il ruolo e i dati di efficacia clinica del pregabalin nella terapia del GAD.

CARBAMAZEPINA

La carbamazepina è un antiepilettico con una formula chimica simile a quella degli antidepressivi classici come ad esempio la clorimipramina e l'imipramina. Il suo meccanismo d'azione promuove processi di stabilizzazione selettiva dei canali del sodio da cui dipende una delle fasi principali nella genesi del potenziale d'azione neuronale.

Il legame dell'antiepilettico ai canali del sodio, nello stato inattivato, inibisce la riattivazione voltaggio sensibile in corso di depolarizzazione (*kindling*) o di focolai epilettogeni con successiva riduzione dell'afflusso dello ione. Questo meccanismo, definito *antikindling*, rappresenta la modalità principale attraverso cui la carbamazepina controlla i processi elettrofisiologici considerati patogenetici per l'esordio di crisi epilettiche parziali. Secondo alcune ipotesi psicopatologiche, scarsamente condivise, dallo stesso meccanismo sembra che derivi l'attività antimaniacale del farmaco anche se con tempi di latenza superiori rispetto all'attività antiepilettica. La carbamazepina è metabolizzata a livello epatico e produce inoltre un

metabolita attivo che costituisce il principale responsabile dei suoi effetti tossici. A distanza di un mese e, quindi nei trattamenti cronici, questo farmaco subisce il fenomeno dell'autoinduzione per cui è necessario incrementare i suoi dosaggi. Per le sue caratteristiche lipofile dimostra una rapida distribuzione ai tessuti periferici. L'età, inoltre, è una variabile che ne modifica in parte i processi metabolici e la distribuzione. Questo farmaco ha un assorbimento lento, in parte spiegato dall'attività anticolinergica che modifica la sua cinetica già nel tratto gastrointestinale, ma che migliora nelle somministrazioni associate ai pasti.

La carbamazepina si lega per il 75% alle proteine plasmatiche, inoltre viene eliminata per il 70% con le urine e per il resto con le feci.

I dati sull'uso della carbamazepina nella terapia dell'ansia risalgono prevalentemente alla prima metà degli anni '90. Gli studi disponibili sono in prevalenza "non controllati", "in aperto", riguardano prevalentemente popolazioni numericamente ridotte e fanno riferimento soprattutto alle potenzialità dell'antiepilettico nel ridurre i sintomi delle sindromi ansiose secondarie ad astinenza da alcol, da sedativi-ipnotici o, da altre sostanze psicolettiche, inclusi gli oppiacei²⁰. Più scarse sono le evidenze sull'uso dell'antiepilettico nel disturbo di panico e nel disturbo post-traumatico da *stress* e, inoltre, nell'ansia primaria, di tipo generalizzato e in gran parte dei restanti disturbi dello spettro d'ansia.

Nel disturbo d'ansia secondario all'uso di sostanze sono disponibili circa una trentina di studi clinici. Alcuni di questi hanno considerato l'utilità della carbamazepina come terapia di associazione ad altri farmaci come ad esempio la clonidina²¹, la tiapride²², altri propongono l'antiepilettico come intervento "alternativo", al pari della oxacarbazepina²³, nei casi di ansia secondaria ad astinenza da alcolici. Negli studi in aperto e in quelli controllati verso placebo o altro farmaco attivo, l'introduzione dell'antiepilettico nella terapia di soggetti con uso cronico di alcol o dipendenza da benzodiazepine ha dimostrato di migliorare in particolare le mioclonie, l'irrequietezza psicomotoria, la tensione, l'aggressività, la disforia.

Altre osservazioni oltre a confermare i vantaggi di una terapia con carbamazepina, prevalentemente in *add-on*, sul miglioramento dei sintomi dell'ansia da astinenza alcolica, riportano somiglianze di efficacia rispetto a tiapride²⁴, lorazepam²⁵ e solo in un caso è descritta una sua superiorità rispetto a clometiazolo²⁶. L'associazione della carbamazepina con tiapride risulterebbe, inoltre, un intervento efficace e sicuro anche nel corso di un'intossicazione alcolica²⁷. L'efficacia ansiolitica, il miglioramento delle alterazioni del sonno e una normalizzazione dell'asse timico dopo l'introduzione di carbamazepina sono effetti confermati in più di una ricerca controllata su pazienti con astinenza oltre che da alcol anche da oppioidi^{28,29}. Nella disintossicazione da oppioidi, la mianserina associata alla carbamazepina sembrerebbe produrre,

Tab. IV. Sintesi dell'evidenza clinico sperimentale dell'efficacia clinica dei farmaci anticonvulsivanti nel GAD e nei disturbi d'ansia. Una revisione della letteratura su dati provenienti dall'archivio della *National Library of Medicine* (PubMed) nel periodo compreso tra il 1970 e dicembre 2006. *Clinical experimental evidence of the use of the anticonvulsants in the GAD and in the anxiety disorders. A revision of the literature based on the data of the data bank archives of the National Library of Medicine (Pub Med) from 1970 to December 2006 inclusive.*

Principio attivo	Nome commerciale	Evidenza degli AC nel GAD e in altri disturbi dello spettro d'ansia (DSM-IV-TR) sulla base dei dati dell'archivio PubMed
Fenobarbital	Gardenale (Aventis); Luminale (Bracco); Luminalette (Bracco)	Dati non disponibili
Fenitoina	Aurantin (Pfizer); Dintoina (Recordati)	Documentazione scientifica scarsa, limitata prevalentemente a studi sul disturbo d'ansia indotto da sostanze, solo una ricerca riguarda rispettivamente l'uso dell'antiepilettico nel disturbo post-traumatico da <i>stress</i> e nel DAP. Del tutto assenti sono gli studi sul GAD
Primidone	Mysoline (Sit Laboratorio Farmac)	Dati non disponibili
Etosuccimide	Zarontin (Pfizer/Parke Davis)	Dati non disponibili
Carbamazepina	Tegretol (Novartis); Carbamazep. Ratio (Ratiopharm Italia)	Mancanza di studi sul GAD, prevalenza di studi sul disturbo d'ansia indotto da sostanze (33) e quindi sull'uso dell'antiepilettico nella terapia dell'ansia in corso di sindromi d'astinenza da ansiolitici, oppioidi, alcol. I lavori sul disturbo di panico e disturbo post-traumatico da <i>stress</i> sono limitati rispettivamente a 3 e a 1. In gran parte delle osservazioni cliniche sono descritti vantaggi terapeutici della CBZ sul controllo dell'ansia e sulla riduzione della dipendenza da benzodiazepine
Sodio valproato; sodio valproato/ acido valproico	Depakin (Sanofi-Synthelabo); Depakin Chrono (Sanofi-Synthelabo)	Mancanza di studi sul GAD. La prevalenza di studi riguarda la terapia d'associazione nel disturbo d'ansia indotto da sostanze (10) e nel disturbo post-traumatico da <i>stress</i> . I lavori sul disturbo di panico sono 2. In letteratura è presente 1 sola ricerca sull'impiego dell'antiepilettico nella fobia sociale. La tendenza generale descrive effetti terapeutici a favore del valproato sul controllo dell'ansia
Felbamato	Taloxa (Essex Italia)	Dati non disponibili
Gabapentin	Neurontin (Pfizer)	Mancanza di studi sul GAD, prevalenza di studi sul disturbo d'ansia indotto da sostanze (8). I lavori sul disturbo post-traumatico da <i>stress</i> e sul disturbo di panico sono rispettivamente 3 per il primo e 1 per il secondo, mentre si limita a una ricerca l'impiego del gabapentin sia nel disturbo ossessivo-compulsivo che nella fobia sociale. La tendenza generale dei risultati descrive un'interessante utilità clinica del gabapentin nel migliorare i sintomi dell'ansia e ridurre l'assunzione di ansiolitici. Mancano studi di controllo d'efficacia verso altri farmaci
Lamotrigina	Lamictal (GlaxoSmith- Kline/SmithKlineBee- cham)	Dati non disponibili nel GAD. Uno studio nel disturbo post-traumatico da <i>stress</i> descrive effetti positivi sui sintomi di evitamento e sui pensieri intrusivi
Topiramato	Topamax (Janssen Cilag)	Dati insufficienti. Non sono disponibili studi nel GAD. Uno studio nel disturbo post-traumatico da <i>stress</i> e uno studio nella fobia sociale, entrambi in aperto, supportano un'attività ansiolitica del farmaco
Tiagabina	Gabitril (Chiesi Farmaceutici)	Nel GAD due studi forniscono dati a favore dell'efficacia terapeutica dell'anticonvulsivante. In un caso è equiparata agli effetti clinici ottenuti con la paroxetina. Nel disturbo post-traumatico da <i>stress</i> sono disponibili 3 studi, in aperto, che tuttavia non forniscono dati esaustivi e richiedono futuri approfondimenti. Tre studi sul disturbo di panico sembrano supportare l'utilità clinica del farmaco sui sintomi dell'ansia
Levetiracetam	Keppra (Ucb Pharma)	Dati insufficienti
Oxcarbamazepina	Tolep (Novartis)	Dati non disponibili
Zonisamide	Zonegran	Dati non disponibili
Pregabalin	Lyrica (Pfizer)	Nel GAD 6 studi clinici controllati verso placebo descrivono l'efficacia del pregabalin nel ridurre la componente psichica e somatica dell'ansia con una generale buona tollerabilità (si rimanda alla Tab. V). Solo uno studio riguarda inoltre la valutazione dell'anticonvulsivante nella fobia sociale

AC = anticonvulsivanti; GAD = disturbo d'ansia generalizzato; tra parentesi vengono riportati il numero degli studi relativi a ciascun anticonvulsivante.

inoltre, effetti psico-comportamentali simili a quanto ottenuto da una monoterapia con clonidina³⁰.

Nei soggetti con astinenza da più sostanze psicoattive, l'associazione di carbamazepina con buprenorfina ha dimostrato infine risultati superiori a quanto emerso con una terapia costituita da carbamazepina e oxazepam sia sull'umore depresso sia sulle somatizzazioni dell'ansia³¹. Nell'ansia da astinenza, il confronto d'efficacia verso alcune benzodiazepine come alprazolam e oxazepam propone osservazioni talvolta a favore dell'anticonvulsivante, altre volte viene descritta una parità di effetti clinici. Si tratta, purtroppo, di studi con una scarsa omogeneità metodologica riferiti a popolazioni ridotte e con evidenti limiti temporali dell'osservazione clinica che spesso tralasciano di considerare un *follow-up* superiore a una settimana. In alcuni casi il confronto dell'indice terapeutico della carbamazepina verso altri convulsivanti come il valproato presenta dati discordanti e, comunque, esigui per elaborare conclusioni a favore di un farmaco piuttosto che dell'altro²⁰.

Un solo studio clinico ha considerato l'impiego della carbamazepina in pazienti con DPTS³². Da questa ricerca emergono dati interessanti sull'efficacia della carbamazepina nel ridurre i sintomi con carattere di intrusività, mentre un'assenza di attività clinica è stata descritta verso i comportamenti di evitamento.

Sul DAP sono disponibili tre studi controllati. Due di questi descrivono i vantaggi dell'associazione di carbamazepina sull'ansia da sospensione di benzodiazepine^{33 34}. In uno di questi studi il problema dell'abuso di ansiolitici viene valutato inoltre rispetto alla presenza di tratti temperamentali e di personalità come "permalosità", "suscettibilità", "evitamento del pericolo o di danni", "*harm avoidance*" che, secondo la ricerca, sembrerebbero più caratteristici dei pazienti con DAP. Da questi tratti di personalità, secondo alcuni esperti, potrebbe dipendere sia una resistenza al trattamento sia una scarsa *compliance* alla sospensione dell'ansiolitico.

Un lavoro di Uhde & Stein, del 1988, descrive al contrario i limiti e, in alcuni soggetti, persino gli effetti peggiorativi della carbamazepina sul disturbo di panico³⁵. Altre ricerche portano l'attenzione sull'eventuale ruolo predittivo della risposta clinica alla carbamazepina nel DAP in soggetti che vedono l'associazione di alterazioni aspecifiche elettroencefalografiche³⁶.

Nel complesso, la terapia con carbamazepina non avrebbe un'efficacia assoluta nella terapia del DAP, con l'eccezione dei casi dove la presenza di specifiche alterazioni elettroencefalografiche possono far sospettare la presenza di crisi ictali di tipo comiziale.

Sul GAD mancano studi clinici elaborati *ad hoc*. Interessante, tuttavia, quanto descritto da Klein³⁴ e confermato da Noyes a proposito dell'efficacia della carbamazepina nel migliorare i sintomi da sospensio-

ne di alprazolam nei soggetti con disturbo di panico rispetto a quanto emerso in un gruppo di controllo con disturbo d'ansia generalizzata³⁷.

In conclusione, l'impiego della carbamazepina nel GAD è privo di riscontri clinici. Una maggiore disponibilità di dati riguarda l'impiego dell'antiepilettico nel disturbo correlato all'uso di sostanze con una tendenza generale a favore di una sua utilità clinica. Mancano osservazioni controllate che confrontano le differenze dell'attività clinica della carbamazepina sull'ansia rispetto ad altri antiepilettici. Maggiori, al contrario, sono le ricerche che propongono un confronto verso alcune benzodiazepine, dove sembrerebbe prevalere una lieve superiorità della carbamazepina sugli ansiolitici.

Del tutto assenti sono le ricerche che prevedono un *follow-up* a lungo termine in gran parte dei disturbi d'ansia. Eventuali, futuri approfondimenti potrebbero fornire una maggiore stabilità e oggettività all'ipotesi di un ruolo stabilizzante e preventivo della carbamazepina nella cronicizzazione del disturbo d'ansia, ma soprattutto sul rischio prognostico di un'evoluzione verso l'uso di sostanze psicoattive sia disinibenti sia sedative o verso altri disturbi mentali e persino somatici.

In gran parte degli studi viene trascurata, purtroppo, una valutazione sistematica della componente affettiva.

I disturbi d'ansia nella loro eterogeneità clinica con prevalente componente psichica o somatica trovano, infatti, una ricorrente relazione e comorbidità con alterazioni dell'umore anche se spesso non vengono raggiunti i criteri diagnostici di un disturbo psichiatrico dello spettro affettivo.

VALPROATO DI SODIO O ACIDO VALPROICO

Il valproato di sodio fonda il suo meccanismo d'azione sull'aumento della disponibilità del GABA, attraverso più processi. L'antiepilettico facilita infatti la sintesi e il rilascio del GABA, inoltre limita il suo catabolismo riducendo il suo *turn over*. Il valproato di sodio, come altri antiepilettici, è in grado di controllare il fenomeno del *kindling* grazie all'attività di blocco che agisce sul *firing* neuronale ripetitivo. Questo processo sembra trovare una maggiore relazione con un'azione del farmaco sui canali del potassio e sull'attività indiretta sui canali per il sodio a dipendenza. Il valproato oltre a potenziare la sintesi e la disponibilità della serotonina, della noradrenalina e, della dopamina della quale ne riduce il *turnover*, dimostra somiglianze con il meccanismo d'azione del litio, poiché sembra influenzare i processi correlati all'attività della proteina G, della proteinasi C e dei rispettivi substrati.

L'antiepilettico ha un buon assorbimento gastrointestinale, presenta percentuali di biodisponibilità prossime al 100% e il legame alle proteine plasmatiche

è calcolato intorno al 75-90%. Il suo metabolismo è principalmente epatico, viene eliminato in prevalenza con le urine e le feci (97%), mentre in una quantità inferiore al 3% viene liberata immodificata attraverso l'emuntorio renale.

L'uso del valproato nei disturbi d'ansia riguarda soprattutto la terapia d'associazione nei soggetti con diagnosi di DPTS e il controllo dei sintomi d'ansia associati alla discontinuità dell'assunzione d'alcolici, piuttosto frequente nei soggetti con disturbi di personalità del cluster B.

In una recente revisione sulla terapia del DPTS a "lungo termine", con osservazioni protratte oltre le 14 settimane, Davis et al. concordano nell'attribuire i maggiori indici d'efficacia sul miglioramento dei sintomi d'ansia agli interventi che utilizzano antidepressivi SSRI, nello stesso lavoro viene ribadita, inoltre, l'importanza di un approfondimento delle ricerche che considerino l'impiego di terapie psicotrope alternative con antipsicotici atipici, antidepressivi non serotoninergici e anticolvulsivanti compreso il valproato di sodio che in diverse osservazioni sperimentali, ha mostrato ridurre soprattutto la componente "ansia-aggressività" rispetto al placebo³⁸. Per la fobia sociale esiste un unico studio condotto, in aperto, su 17 soggetti, dalla quale è difficile trarre indicazioni d'efficacia del valproato per questo specifico disturbo psichiatrico³⁹.

L'osservazione sull'uso clinico del valproato nel DAP riguarda due ricerche che presentano una scarsa attendibilità dal momento che si tratta di studi in aperto o non controllati⁴⁰⁻⁴¹. In entrambi i casi viene confermata l'opportunità di un approfondimento delle ricerche dal momento che queste osservazioni preliminari sembrano supportare l'evidenza di una riduzione per frequenza delle crisi di panico settimanali e un generale miglioramento dello stato d'ansia come è evidenziato dalla moderata-marcata riduzione dei punteggi della *Hamilton Rating Scale for Anxiety* e del *Brief Symptom Inventory*.

Come ricordato anche in una recente revisione di Rogawski & Loscher, l'uso del valproato di sodio nei disturbi d'ansia presenta una ridotta evidenza clinico-sperimentale soprattutto quando non sussiste l'evidenza di una comorbidità con altri disturbi psichiatrici e più frequentemente con disturbi affettivi o con sindromi da astinenza da psicofarmaci o da altre sostanze⁴².

Quando i dati si riferiscono all'osservazione di casi singoli, vi è una scarsa confrontabilità, anche se alcune valutazioni sembrerebbero favorire il valproato alla carbamazepina nel controllo della sintomatologia ansiosa del DAP.

In una revisione di Roy-Byrne et al. viene suggerito che la specificità terapeutica e la sensibilità della risposta clinica degli anticonvulsivanti nel GAD, nelle sue componenti psichiche e somatiche, sia da ricercare probabilmente nelle similitudini fenomeno-

logiche e nel coinvolgimento delle stesse dimensioni psicopatologiche che caratterizzano anche i quadri da astinenza da alcol o da sedativi ipnotici²⁰.

Un interessante studio di Mintzer pone l'attenzione, inoltre, sul dato che spesso nell'anziano i disturbi comportamentali definiti esclusivamente come agitazione condividano, in realtà, parte della sintomatologia clinica descritta per il disturbo d'ansia generalizzato.

Questa osservazione trova un riscontro clinico sull'efficacia del valproato, spesso utilizzato a bassi dosaggi e *off label* nel controllo dell'ansia psichica dell'anziano nell'esordio o nei casi conclamati di demenza tipo Alzheimer.

L'assenza di studi sull'efficacia del valproato di sodio nella clinica del GAD non permette alcuna osservazione specifica sull'argomento. La scarsità dei dati inoltre non consente una valutazione oggettiva delle potenzialità terapeutiche dell'antiepilettico in gran parte dei disturbi d'ansia. Una terapia d'associazione con valproato trova correlazione, tuttavia, con un interessante miglioramento dei sintomi somatici e psichici dell'ansia e, i vantaggi clinici sembrerebbero simili e probabilmente superiori a quelli ottenuti con una monoterapia a base di antidepressivi o con benzodiazepine.

IL GABAPENTIN

Il gabapentin è un derivato dell'acido gamma aminobutirrico (GABA) uno dei più noti neurotrasmettitori con attività inibitoria sul sistema nervoso centrale e periferico e nonostante le loro somiglianze strutturali l'attività dell'antiepilettico sul GABA viene descritta come indiretta. Il meccanismo d'azione del farmaco si basa, principalmente, sul blocco diretto delle subunità $\alpha_2\text{-}\delta$ dei canali del calcio a voltaggio dipendenti da cui deriva la sua attività sedativa e la modulazione tonica, diffusa e inibitoria rispetto alla liberazione di più neurotrasmettitori e, quindi, gli effetti analgesici, ansiolitici oltre che anticonvulsivanti.

L'antiepilettico determina inoltre, per via indiretta, un aumento della sintesi del GABA grazie all'influenza che dimostra sull'attività dell'acido glutammico decarbossilasi. Ai dosaggi terapeutici il gabapentin ha una farmacocinetica di tipo lineare, le concentrazioni ematiche, infatti, sono direttamente correlate alle dosi assunte fino ai dosaggi giornalieri di 1,8 mg. Nelle somministrazioni che superano i 1,8 mg/die, infatti come descritto da McLean, non è più possibile considerare lineare la farmacocinetica del gabapentin⁴³. Il farmaco, inoltre, non viene metabolizzato per via epatica e la sua escrezione è prevalentemente renale. Scarse sono le evidenze cliniche sull'uso di questo antiepilettico nei disturbi d'ansia, gli studi sperimentali riguardano la fobia sociale (FS)⁴⁴, il disturbo di panico (DAP)⁴⁵ e la terapia d'associazione nel disturbo post-traumatico da *stress* (DPTS)⁴⁶⁻⁴⁸. A proposito del

disturbo ossessivo-compulsivo (DOC)⁴⁹ e del GAD le osservazioni si limitano soprattutto a descrizioni di pochi casi clinici. Nel disturbo di panico la somministrazione di gabapentin per 8 settimane non sembra modificare sostanzialmente il quadro clinico. Un dato che non trova concordanza con gli effetti positivi osservati quando l'antiepilettico viene somministrato come terapia d'associazione in pazienti con DAP e resistenti ad altre terapie.

Secondo quanto riportato da Pollack et al. nell'osservazione di quattro diversi casi clinici, l'inserimento di una terapia di associazione con gabapentin ha migliorato e ridotto significativamente la sintomatologia ansiosa, l'assunzione di ansiolitici, inoltre ha limitato significativamente l'abitudine a un preesistente abuso di alcolici⁵⁰. Le osservazioni di Pollack fanno riferimento rispettivamente a due soggetti con DAP, il primo con abuso di alcolici, il secondo con comorbidità per depressione. Dei restanti due pazienti, il primo, alla diagnosi di GAD presentava associato un uso cronico di 30 mg/die di diazepam. L'ultimo paziente che assumeva dexedrina 5 mg/die p.o. t.i.d., al disturbo d'ansia associava una positività anamnesticamente per ADHD, ma soprattutto una comorbidità per depressione maggiore e una resistenza verso terapia antidepressiva. Nel GAD l'associazione di gabapentin 300 mg/die (100 mg t.i.d./die) ha trovato correlazione con la riduzione dell'attivazione del sistema nervoso autonomo e, quindi, con un miglioramento delle somatizzazioni oltre che dei sintomi psichici dell'ansia. L'inserimento dell'antiepilettico ha determinato inoltre una significativa riduzione dei comportamenti tossicofili verso ansiolitici o alcolici anche nei soggetti con DAP.

Anche secondo Chouinard, nell'ansia generalizzata e nei disturbi del sonno ad essa correlati la terapia d'associazione con gabapentin costituisce un intervento efficace, talvolta risolutivo nei casi di resistenza ad antidepressivi, inoltre sembrerebbe limitare il consumo di benzodiazepine e ridurrebbe il rischio di una dipendenza dalle stesse^{51,52}.

Allo stato attuale mancano dati sull'uso del gabapentin nel GAD e non ci sono evidenze cliniche sufficienti per un'obiettiva valutazione del ruolo di questo anticonvulsivante nella terapia dei diversi disturbi d'ansia (DSM-IV-TR). Esiste, tuttavia, un'opinione clinica ampiamente condivisa sugli effetti positivi dimostrati da questo antiepilettico nel migliorare i sintomi dell'ansia, quando viene somministrato come terapia d'associazione.

FENITOA

La fenitoina esprime la sua attività anticonvulsivante, limitando la permeabilità della membrana, agendo sui canali del sodio, da questo deriva a cascata l'inibizione di processi secretori per alcuni ormoni, aminoacidi e per neurotrasmettitori eccitatori. A concentrazioni

elevate antagonizza il rilascio di 5-HT, NA e promuove la ricaptazione di DA. Il farmaco interagisce inoltre con i lipidi di membrana promuovendone la stabilizzazione delle stesse.

La fenitoina negli anni '70, all'inizio della sua distribuzione, era stata proposta come farmaco ansiolitico per la cura delle "sindromi nevrotiche"⁵³⁻⁵⁵.

Nel panorama scientifico degli ultimi anni, ci sono alcuni studi clinici che propongono dati sull'efficacia di questo antiepilettico nel DPTS e nel DAP quando sono presenti alterazioni elettroencefalografiche aspecifiche della corteccia temporale. Anche per questo farmaco, i dati sull'uso nei disturbi d'ansia sono molto limitati, prevalgono gli studi non controllati che considerano l'associazione dell'antiepilettico nella terapia dell'ansia secondaria ad abuso di sostanze.

Nei soggetti con DPTS il miglioramento clinico con fenitoina avrebbe la sua maggiore espressione nella riduzione dei punteggi della *Clinician Administered PTSD Scale* (CAPS), mentre secondo le osservazioni di Douglas Bremner et al., questo farmaco non sembrerebbe influenzare i punteggi della *Hamilton Rating Scale for Depression* (HAM-D), né della *Hamilton Rating Scale for Anxiety* (HAM-A)⁵⁶. Come già suggerito negli anni '80 da Finkel è probabile che la maggiore attività clinica della fenitoina sia osservabile nei disturbi d'ansia di soggetti con profili temperamentali caratterizzati da rabbia e irritabilità⁵⁷.

Attualmente non sono disponibili osservazioni sull'uso della fenitoina nel GAD.

L'evidente scarsa disponibilità degli studi dell'impiego della fenitoina nei disturbi psichiatrici e ancor più nel GAD non permette di elaborare osservazioni sull'eventuale attività clinica o specificità terapeutica dell'antiepilettico sui sintomi che caratterizzano i diversi disturbi d'ansia.

ALTRI ANTIEPILETTICI

Un'unica ricerca mostra dati di confronto sul fenobarbital verso clonazepam e sottolinea la superiorità dell'attività sedativa-ipnotica della benzodiazepina sul barbiturico nella riduzione dei sintomi da sospensione di ansiolitici, ma non sulla ricorrenza e la riacutizzazione dell'ansia⁵⁸. Nel panorama letterario sia attuale che passato mancano, inoltre, studi clinici che hanno valutato l'applicazione di questo antiepilettico nella terapia del GAD.

Mancano per la Lamotrigina studi relativi al trattamento del GAD e di altri disturbi d'ansia ad eccezione del DPTS. In quest'unico studio controllato su 14 soggetti con DPTS, è stato descritto un miglioramento dei sintomi di evitamento, dei pensieri intrusivi e della sensazione di intorpidimento nel 50% dei pazienti trattati con 500 mg/die di lamotrigina rispetto al 25% dei soggetti trattati con placebo⁵⁹.

Per la tiagabina tre studi, in aperto, hanno utilizzato il farmaco nel DPTS⁶⁰⁻⁶².

Due di questi hanno considerato la terapia d'associazione con l'antiepilettico in soggetti che presentavano comorbidità del DPTS con disturbo depressivo maggiore. Il campione sperimentale troppo limitato e le osservazioni in aperto di pazienti con comorbidità per depressione non consentono una discussione dei risultati, ma suggeriscono un approfondimento delle osservazioni riferite a una riduzione dell'esperienza del "rivissuto" dopo terapia d'associazione con tiagabina. Le potenzialità terapeutiche della tiagabina nel DAP sono state valutate con tre studi. Due di questi, in aperto, sembrano supportare l'efficacia della tiagabina (circa 10 mg/die) nel miglioramento di ansia, agorafobia e degli episodi di panico in un gruppo di 9 pazienti^{63 64}

Un terzo studio sperimentale su soggetti sani descrive gli effetti positivi della tiagabina nel limitare gli episodi di panico indotti con il tetrapeptide della colecistochinina (CCK-4)⁶⁵

Nel GAD dosaggi di 9 mg/die di tiagabina hanno dimostrato, inoltre, di migliorare significativamente la sintomatologia psichiatrica di 25 soggetti durante un'osservazione di 8 settimane⁶⁶.

Secondo le osservazioni di Gruener, la terapia di associazione di 6 mg/die di tiagabina dimostra migliorare i sintomi d'ansia anche in presenza di una comorbidità con una diagnosi di depressione e di dolore neuropatico. Secondo le osservazioni di Rosenthal e Dolnak la tiagabina presenterebbe un'attività terapeutica sul GAD simile a quanto osservato dopo terapia con paroxetina⁶⁷. Il confronto d'efficacia dei due farmaci si riferisce alla valutazione di 40 soggetti che al termine delle 10 settimane dimostravano un miglioramento del funzionamento generale e delle alterazioni del sonno.

L'impiego del topiramato nei disturbi d'ansia riguarda uno studio in aperto su 35 soggetti con DPTS e una ricerca, sempre in aperto, che ha considerato l'attività terapeutica dell'antiepilettico in 17 pazienti con fobia sociale^{68 69}. Nel primo caso, a distanza di 4 settimane, circa l'82% dei pazienti non sembra rispondere più ai criteri diagnostici per un DPTS, dal momento che una media di 43 mg giornalieri di topiramato sembra ridurre gran parte dei sintomi che caratterizzano il disturbo psichiatrico (*flashback*, incubi, pensieri intrusivi). Nella fobia sociale l'inserimento del topiramato sembra migliorare in modo significativo i punteggi della scala di Liebowitz per l'ansia sociale (*Liebowitz Social Anxiety Scale*, LSAS) e della (*Clinical Global Impression-Improvement Scale*, CGI-I).

Per levitiracetam, tiagabina e il topiramato la documentazione scientifica si mantiene quindi piuttosto scarsa per poter elaborare conclusioni sulle loro eventuali proprietà terapeutiche nella clinica dell'ansia, inoltre per gli stessi mancano evidenze cliniche sul GAD. Altri antiepilettici come il primidone, l'etosuccimide, il felbamato, l'oxacarbamazepina e la zonis-

mide sono del tutto privi di studi clinici sui disturbi d'ansia e, quindi, anche nel GAD.

CONCLUSIONI

È probabile che i farmaci anticomiziali, di nuova generazione come ad esempio il gabapentin, con un meccanismo d'azione primario di blocco sulle sub-unità α_2 - δ dei canali del calcio voltaggio dipendenti e un'attività indiretta sul sistema GABAergico presentino, rispetto ai barbiturici e alle molecole con un differente meccanismo d'azione primario e sintetizzate prima degli anni '80, delle potenzialità cliniche superiori per un loro più ampio impiego nella cura dei disturbi d'ansia. I maggiori vantaggi clinici potrebbero dipendere, inoltre da un indice terapeutico più prossimo all'unità in virtù di una loro maggiore tollerabilità considerate le caratteristiche farmacocinetiche e l'assenza di processi metabolici epatici come accade per il gabapentin. Un ampliamento degli studi sull'argomento potrebbe fornire chiarimenti se proprio l'attività inibitoria sui canali del calcio possa costituire uno dei principali fattori in grado di ridurre l'iperexcitabilità neuronale che in modo diffuso sta alla base della patogenesi dei sintomi caratteristici dei disturbi d'ansia come l'irrequietezza, ippocrisi, l'agitazione, l'aggressività, la disforia, o soprattutto le somatizzazioni con frequente connotazione dolorosa. Altro punto da verificare è se una terapia con antiepilettici possa costituire un deterrente per i fattori di rischio che predispongono a un aggravamento dell'ansia verso la cronicità o verso la morbilità per disturbi di tipo affettivo e, talvolta, anche di tipo somatico come, ad esempio, quelli derivati da un'iperattività del sistema nervoso parasimpatico che, spesso, interessano il funzionamento del sistema cardiovascolare, gastroenterico. Si tratta di verificare se una modulazione farmacologica con antiepilettici in grado di stabilizzare la reattività verso stimoli ambientali o, la risposta emozionale derivata da conflitti interni, costituisca una possibile strategia per ridurre i rischi di cronicità e di morbilità verso il GAD o verso una sua comorbidità con altre patologie sia somatiche sia psichiche.

È possibile, infatti, che un modello terapeutico che consideri l'ipotesi di un parallelismo fisiopatologico tra la soglia elettroconvulsivante rispetto alla crisi epilettica e la soglia di reattività psicologica agli stimoli stressanti rispetto alla morbilità per disturbi ansioso-depressivi aumenti le potenzialità delle soluzioni terapeutiche nella cura del GAD sia a breve sia a lungo termine.

I dati relativi all'azione terapeutica nell'ansia dei farmaci antiepilettici sono, nel loro complesso frammentari e aspecifici per trarne delle conclusioni. Mancano, in particolare, studi controllati verso placebo e verso farmaci di confronto condotti su casistiche di sufficiente numerosità per ciascun disturbo dello spettro d'ansia compreso il GAD. Unica eccezione

è rappresentata dal pregabalin come verrà meglio discusso in seguito.

Dall'insieme dei dati disponibili si ricavano, tuttavia, interessanti informazioni cliniche sui potenziali terapeutici di alcuni antiepilettici nel controllo soprattutto dell'ansia secondaria ad abuso di sostanze e nella riduzione del rischio di dipendenza da benzodiazepine nelle terapie a lungo termine dell'ansia. Un'altra importante osservazione riguarda i vantaggi clinici della terapia con antiepilettici sul controllo dei sintomi somatici e psichici dell'ansia associati a disturbi dell'umore.

Le evidenze sperimentali persistono, tuttavia, ancora insufficienti per chiarire una probabile attività ansiolitica di alcuni antiepilettici, ma soprattutto la specificità di una loro valenza terapeutica sulla componente sintomatica o piuttosto una loro potenziale attività sui fattori patogenetici dell'ansia.

Un nuovo approccio terapeutico al GAD: il pregabalin

La disponibilità di nuove molecole antiepilettiche, con una dimostrata buona tollerabilità, che come il gabapentin e il pregabalin stabilizzano il potenziale di membrana attraverso un blocco diretto della subunità $\alpha_2\text{-}\delta$ dei

canali del calcio e che presentano un'attività tonica diffusa che coinvolge indirettamente il sistema del GABA, riapre la discussione e porta a chiedersi se e quali siano le basi psicobiologiche di un razionale all'uso sistematico di questo farmaco nella terapia del GAD ⁷⁰.

Come descritto schematicamente da Stahl ⁷¹ gli ipotetici meccanismi d'azione primari, rispetto al meccanismo secondario, meno specifico e indirettamente proGABAergico, potrebbero costituire un importante fattore di diversificazione degli indici terapeutici e dei potenziali clinici degli antiepilettici nella cura dei disturbi psichiatrici e quindi del GAD (Tab. V).

Per lungo tempo è stata data una prevalente attenzione agli effetti del potenziamento dell'attività inibitoria tonica diffusa del sistema GABAergico da parte degli antiepilettici e su come una limitazione della disponibilità di alcune monoamine (serotonina, noradrenalina, dopamina) rappresentasse un potenziale fattore di controllo di alcuni sintomi psichiatrici, ansia compresa.

L'ampia distribuzione e la diffusa localizzazione dei recettori GABAergici nel sistema nervoso centrale (SNC) può rappresentare infatti un valido modello per spiegare il coinvolgimento dell'attività del sistema del GABA nella patogenesi di molti disturbi neuropsichiatrici ma anche gli eventuali livelli di controllo in sede corticale e sottocorticale sul circuito dell'an-

Tab. V. Ipotetici meccanismi d'azione degli anticonvulsivanti (tradotta e modificata da Stahl SM, 2004 ⁷¹). *Hypothetical mechanisms of action of anticonvulsivants (translated and modified from Stahl, 2004 ⁷¹).*

Anticonvulsivante	Meccanismo primario	Meccanismo secondario
Valproato	Azione indiretta sui canali del sodio voltage dipendenti	Indirettamente pro-GABAergico?
Carbamazepina	Blocco diretto dei canali del sodio voltage dipendenti	Indirettamente pro-GABAergico?
Oxcarbazepina	Blocco diretto dei canali del sodio voltage dipendenti	Indirettamente pro-GABAergico?
Topiramato	Blocco diretto dei canali del sodio voltage dipendenti?	Indirettamente pro-GABAergico?
Lamotrigina	Blocco diretto dei canali del sodio voltage dipendenti	Indirettamente pro-GABAergico? Determina la riduzione del rilascio di glutammato
Fenitoina	Blocco diretto dei canali del sodio voltage dipendenti	Indirettamente pro-GABAergico ?
Gabapentin	Blocco diretto della subunità $\alpha_2\text{-}\delta$ dei canali del calcio	Determina la riduzione del rilascio di molteplici neurotrasmettitori
Pregabalin	Blocco diretto della subunità $\alpha_2\text{-}\delta$ dei canali del calcio	Determina la riduzione del rilascio di molteplici neurotrasmettitori
Tiagabina	Inibitore selettivo della ricaptazione del GABA	Innalza le concentrazioni del GABA
Barbiturici	Si lega ai recettori GABA _A	Aumenta l'azione del GABA
Benzodiazepine	Si lega ai recettori GABA _A	Aumenta l'azione del GABA

sia-paura da parte di farmaci attivi su questo stesso sistema di neurotrasmissione. Come descritto da Kent et al.⁷² nell'attivazione patologica a cascata caratteristica dell'ansia generalizzata sono coinvolte più strutture del SNC e, come indicato nella Figura 2 quelle con una diretta attività nella clinica del GAD sono la corteccia mediale prefrontale, il cingolo, l'insula e inoltre l'amigdala, il locus coeruleus, l'ipotalamo, l'ippocampo. Le stesse strutture risentono significativamente dell'azione indirettamente progabaergica di gran parte degli anticonvulsivanti. Nel controllo delle fasi acute e nella terapia di mantenimento di alcuni disturbi psichiatrici dello spettro affettivo, gli antiepilettici sembrano dimostrare, inoltre, una diversa efficacia clinica. Come osservato da Schatzberg, il sodio valproato, ad esempio, presenterebbe una maggiore efficacia sul controllo delle fasi acute maniacali, piuttosto che nella terapia di mantenimento o sugli stati depressivi, al contrario della lamotrigina che sembrerebbe più attiva nella terapia di mantenimento piuttosto sull'acuzie maniacale⁷³. Una possibile spiegazione della diversa attività terapeutica degli anticonvulsivanti sui sintomi psichiatrici potrebbe dipendere, secondo Sthal, dai differenti meccanismi d'azione di tipo primario. Alcuni anticonvulsivanti come la lamotrigina, la carbamazepina, l'oxcarbazepina, la fenitoina agiscono prevalentemente con il blocco diretto dei canali del sodio. Altri come il valproato possono avere un'azione indiretta sui canali del sodio, dal momento che agiscono sui secondi messaggeri e sugli enzimi che regolano gli stessi canali da cui deriva l'inibizione al rilascio intersinaptico di alcuni neurotrasmettitori (ad es. glutammato, sostanza P ecc.). Altri antiepilettici, infine, come il pregabalin e il gabapentin bloccano direttamente le subunità, voltaggio dipendenti, $\alpha_2\text{-}\delta$ dei canali del calcio da cui dipende l'attività anticonvulsivante, antalgica e gli effetti ansiolitici quando sono interessati i neuroni del circuito dell'ansia-paura e specialmente l'amigdala⁷⁴. È probabile che un approfondimento dello studio dei meccanismi primari che sono alla base dell'attività clinica degli antiepilettici possa costituire, secondo le ipotesi di Stahl, un interessante spunto per spiegare le differenze della risposta clinica di alcuni sintomi e disturbi psichiatrici alla terapia con anticonvulsivanti. La specifica attività ansiolitica di alcuni antiepilettici come il pregabalin e il gabapentin potrebbe dipendere, pertanto, più verosimilmente dal blocco delle subunità recettoriali $\alpha_2\text{-}\delta$ dei canali del calcio del gruppo "voltaggio sensibili" conosciuti come canali N e P/Q piuttosto che da un meccanismo secondario ampiamente condiviso con altre molecole antiepilettiche. Entrambi gli antiepilettici agendo in modo specifico su queste strutture, che regolano il potenziale di membrana, limiterebbero la liberazione intersinaptica delle monoamine e di altre sostanze eccitatorie, in tal modo è probabile che regolino la neurotrasmissione dello

stimolo nervoso lungo i circuiti cortico sottocorticali negli stati di iperattivazione ansiosa.

IL PREGABALIN: NOTE DI FARMACOCINETICA E DI FARMACODINAMICA

Il pregabalin è un farmaco di ultima sintesi indicato in Europa fino al 2004 per la cura del dolore neuropatico periferico e inoltre come terapia aggiuntiva negli attacchi epilettici parziali in presenza o in assenza di generalizzazione secondaria di soggetti adulti. Dal marzo 2006 le sue indicazioni europee sono state ampliate al trattamento del GAD e al dolore neuropatico centrale sempre nei soggetti adulti.

Questo nuovo antiepilettico è un derivato del GABA e in termini biochimici viene definito come un S-enantiomero del -3-aminometil-5-acido metilesanoico. Il suo meccanismo d'azione è fondato sul legame alla subunità accessoria la proteina $\alpha_2\text{-}\delta$ dei canali del calcio voltaggio-dipendenti nel SNC ed è proprio da questa affinità recettoriale che dipende anche la potenzialità di spiazzare il gabapentin-[3H]^{75 76}.

Come riportato in una recente revisione di Belliotti, nei modelli animali lo spettro di affinità del pregabalin per i canali del calcio sembra mostrare una potenza da 3 a 10 volte superiore a quella osservata per il gabapentin⁷⁷. Lo stretto legame alla proteina $\alpha_2\text{-}\delta$ dei canali del calcio, inoltre, riduce il flusso dello stesso ione nel terminale nervoso a cui segue una riduzione della liberazione di neurotrasmettitori come il glutammato, la noradrenalina e la sostanza P.

Dall'inibizione della liberazione di neurotrasmettitori con potenzialità cliniche attivanti-eccitatorie, seguono a cascata i diversi effetti clinici del pregabalin e, pertanto, la sua attività antalgica, antiepilettica e ansiolitica. Al contrario, del tutto assente è l'attività di questo antiepilettico sui recettori GABA_A e GABA_B. La somiglianza strutturale e funzionale suggerisce un frequente confronto degli effetti clinici del pregabalin con il gabapentin. A questo riguardo alcune ricerche sembrano suggerire una superiorità d'efficacia del pregabalin nel ridurre la risposta all'iperalgia meccanica (allodinia) già con dosaggi non sedativi e inferiori di 2-4 volte rispetto a quanto osservato con il gabapentin.

L'attività antalgica del pregabalin sembra mantenersi inoltre nei casi di iperalgesia viscerale sperimentale con diversa localizzazione e successiva alla somministrazione di lipopolisaccaridi e di formalina. Ancora non sono conosciuti tutti gli effetti dell'attività farmacodinamica del pregabalin anche se sembra sia stata chiarita la mancanza di interazioni del farmaco con oppioidi, adenosina, glutammato, l'acetilcolina e il GABA^{78 79}.

Il pregabalin impiega circa 24-48 ore per raggiungere lo *steady-state* che si mantiene simile tra i volontari sani, pazienti epilettici in terapia con anticonvulsivanti e soggetti con dolore cronico. Come descritto dagli studi preclinici sull'animale (topo, scimmia, ratto) il

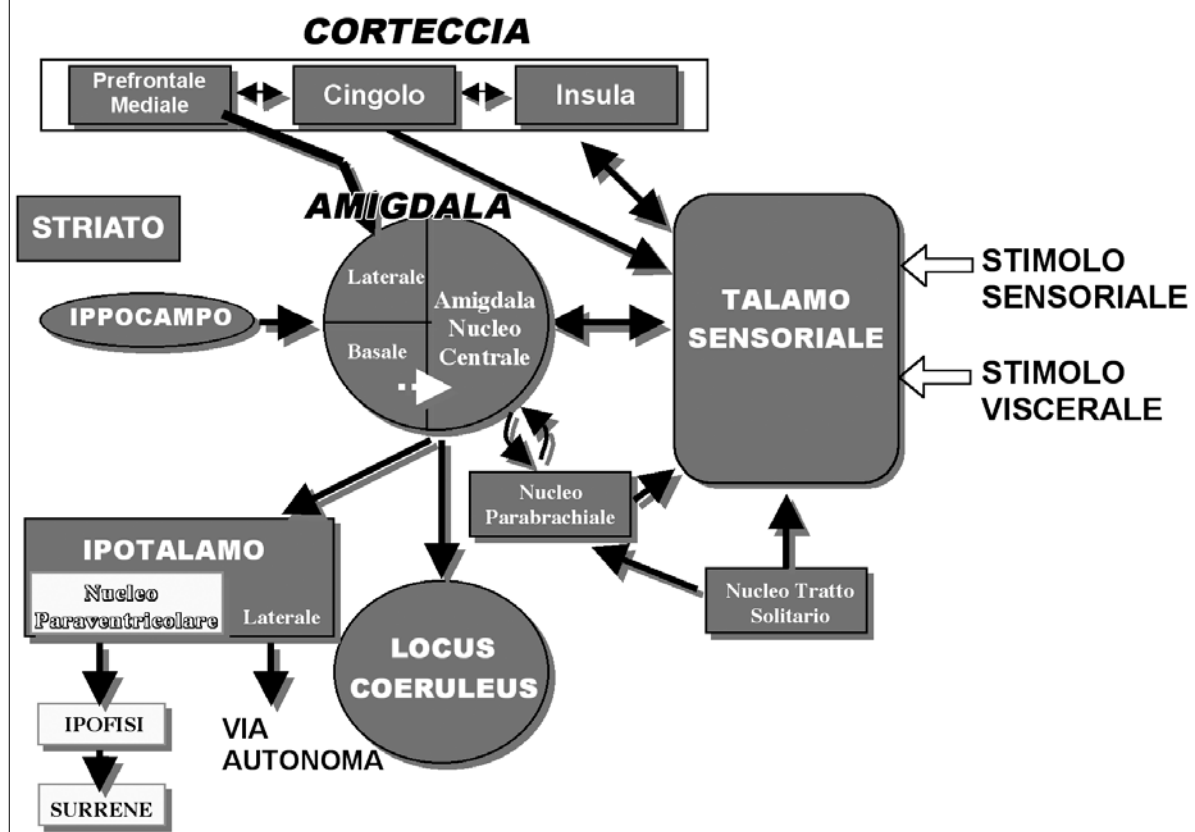
pregabalin è in grado di oltrepassare la barriera ematoencefalica, di attraversare la placenta e dimostra un'assenza di legame con le proteine plasmatiche. L'antiepilettico è scarsamente metabolizzato, circa il 98% del farmaco viene liberato con le urine immodificato e dispone di un metabolita attivo il suo derivato N-metilato. In termini generali, il pregabalin dimostra una farmacocinetica lineare alle dosi terapeutiche mantiene inoltre una limitata variabilità della farmacocinetica interindividuale con percentuali inferiori al 20%. Per il pregabalin non viene richiesto un monitoraggio di routine dal momento che la farmacocinetica che segue dosi multiple non differisce sostanzialmente dalla singola somministrazione. Il sesso e la presenza di patologie epatiche, considerata l'assenza di un metabolismo epatico, non sembrano modificare i processi farmacocinetici, mentre la presenza di alterazioni della funzionalità renale e l'età, spesso correlata con un aumento del rischio della morbilità per nefropatie, sono entrambi fattori che modificano l'escrezione e la tollerabilità del farmaco. In termini generali, l'assenza di un metabolismo epatico, e l'alta

tollerabilità dimostrata dal pregabalin conducono a favorirne un uso terapeutico soprattutto nei casi di polifarmacoterapie.

IL PREGABALIN NELLA TERAPIA DEL GAD

Lo specifico meccanismo di blocco diretto della subunità $\alpha_2\text{-}\delta$ dei canali del calcio riduce l'eccitabilità neuronale in tutte le strutture del SNC. Questa riduzione dell'iperattività neuronale può spiegare sia l'azione antiepilettica del pregabalin sia la sua azione nell'ansia generalizzata. Un comune meccanismo patogenetico accertato nell'ansia generalizzata, sia sindromica che sintomatica, è rappresentato, infatti, da un aumento dell'attivazione diffusa delle strutture neuronali e in particolare dei centri sottocorticali (Fig. 2) che controllano l'attivazione fasica e tonica dei principali sistemi neurotrasmettitoriali vale a dire della noradrenalina (Na), della serotonina (5HT) e della dopamina (DA). L'impiego del pregabalin nella terapia del GAD è un'esperienza recente, dal momento che l'introduzione dell'antiepilettico nella pratica sperimentale e clinica risale agli ultimi 3-4 anni.

Fig. 2. Il circuito dell'ansia-paura secondo Kent JM et al. La figura descrive in termini schematici la rete di connessione e le strutture corticali e sottocorticali interessate nella fisiopatologia della dimensione ansia paura (ridisegnato da Kaplan, 2003⁷²). *The circuit of anxiety and fear described by Kent JM et al. The figure shows the network of link and cortical and subcortical areas that take part in the physiopathology of anxiety-fear dimension (redrawn from Kaplan, 2003⁷²).*



Esistono, tuttavia delle osservazioni di Pande et al. del 2000, relative alle valutazioni sperimentali di fase tre, che già anticipano dati a favore del pregabalin rispetto a placebo nel GAD, dopo 4 settimane di terapia con dosaggi dell'antiepilettico di 200 mg/die ⁸⁰.

Osservazioni più sistematiche sull'uso del pregabalin nel GAD sono state svolte nel 2003 da Feltner et al. In questo studio sono state approfondite le potenzialità terapeutiche dell'antiepilettico attraverso una valutazione per gruppi paralleli, randomizzata e controllata in doppio cieco verso placebo, su 276 pazienti con GAD durante un periodo d'osservazione di 4 settimane ⁸¹.

In questo caso, l'efficacia del pregabalin sul GAD è risultata superiore alle dosi di 600 mg/die rispetto a quelle di 150 mg/die e al placebo, inoltre, sono emerse somiglianze cliniche con quanto raggiunto con lorazepam a dosaggi giornalieri di 6 mg.

I parametri d'efficacia dell'antiepilettico erano rappresentati dalla riduzione dei punteggi della *Hamilton Anxiety Scale* (HAM-A) che hanno mantenuto le differenze più significative ($p = 0,0013$) a favore dei dosaggi del pregabalin pari a 600 mg/die. Alle dosi di 150 mg/die l'antiepilettico non sembrerebbe modificare i punteggi della scala dell'ansia in modo significativamente diverso da quanto osservato con placebo. Nel confronto tra la terapia con lorazepam, 6 mg/die e placebo i margini di differenza delle riduzioni dei punteggi della scala dell'ansia, anche se significativi ($p = 0,0483$), si sono mantenuti più limitati se paragonati a quanto osservato con l'antiepilettico. I dati che tuttavia suscitano particolare interesse riguardano la capacità dimostrata dal pregabalin di determinare, dopo 4 settimane, una remissione del disturbo, ma soprattutto la sua significativa superiorità, ai maggiori dosaggi nel ridurre sia la componente somatica che psichica dell'ansia a differenza della benzodiazepina che sembrerebbe più attiva sui sintomi somatici del GAD.

Per quanto riguarda il criterio di tollerabilità l'antiepilettico sembrerebbe superiore alla benzodiazepina come dimostrato dalle maggiori percentuali di effetti indesiderati sul SNC e di *drop-out* registrate con il lorazepam (frequenza effetti indesiderati sul SNC = 30,9%; frequenza *drop-out* = 35%) al contrario di quanto osservato con il pregabalin 600 mg/die (frequenza effetti indesiderati sul SNC = 18,2%; frequenza *drop-out* = 21%). L'aspetto che, tuttavia, mantiene un certo interesse clinico e invita a riflettere sulle componenti psicopatologiche prevalenti nella popolazione di questo studio sono i criteri diagnostici di inclusione. La ricerca di Feltner, infatti, valuta l'efficacia del pregabalin su pazienti con diagnosi primaria di GAD che, tuttavia possono mantenere in Asse I una comorbidità per disturbi come distimia, fobia semplice e sociale, disturbo di somatizzazione o una positività anamnesticca per depressione maggiore. Una popolazione con un profilo psicopatologico di

questo tipo potrebbe chiarire probabilmente la maggiore risposta terapeutica all'antiepilettico rispetto alla benzodiazepina. La tendenza del pregabalin di presentare una maggiore efficacia sia sulla componente psichica, che in questo studio non è priva di aspetti disforici e affettivi, ma anche sulla componente somatica, al contrario di quanto descritto con la benzodiazepina più attiva sui sintomi somatici, potrebbe supportare la validità di un approccio dimensionale nella scelta di strategie di intervento per il GAD. È probabile che un'analisi differenziata dell'efficacia di questo antiepilettico sui diversi sintomi dell'ansia possa fornire, in futuro, maggiori chiarimenti su di un'eventuale specificità terapeutica del meccanismo d'azione primario del pregabalin, di blocco delle subunità $\alpha 2-\delta$ dei canali del calcio senza trascurare tuttavia le potenzialità ansiolitiche di una sua presunta attività tonica diffusa GABA-mediata.

Un ulteriore approfondimento di Pande che ha mantenuto un protocollo di valutazione simile alla ricerca precedente aggiunge solo in parte conferme a quanto già descritto da Feltner ⁸².

L'efficacia del pregabalin sul GAD è stata valutata, in quest'ultimo caso, attraverso tre fasi di studio. La prima fase di una settimana era condotta con placebo, nella seconda fase di 4 settimane veniva somministrata la terapia in doppio cieco (pregabalin 150 mg/die oppure 600 mg/die o lorazepam 6 mg) e nella terza fase, nella quinta settimana, avveniva la graduale riduzione del trattamento. Nella remissione dei sintomi del GAD il confronto d'efficacia del pregabalin 150 mg/die rispetto al lorazepam 6 mg/die favorisce la benzodiazepina solo rispetto ai dosaggi più bassi dell'antiepilettico. La risposta dei pazienti con GAD al pregabalin non è risultata influenzata, inoltre, né dall'età né dal genere. I sintomi psichici dell'ansia sembrano rispondere sia al pregabalin quando somministrato a 600 mg/die che al lorazepam (6 mg/die), mentre minori risultati clinici sono stati osservati quando l'antiepilettico è somministrato con una posologia giornaliera di 150 mg.

L'effetto ansiolitico del pregabalin si è dimostrato significativamente superiore al placebo e simile a quello ottenuto con lorazepam per quanto riguarda sia l'efficacia sui sintomi dell'ansia sia la rapidità d'azione. La sonnolenza e le vertigini sono stati, inoltre, gli effetti indesiderati più frequenti dopo la terapia con l'antiepilettico entrambi i sintomi, tuttavia, hanno avuto una presenza transitoria e limitata ai primi 2 giorni di terapia. Nell'intervento con lorazepam la sonnolenza ha presentato, comunque, indici di frequenza superiori a quanto registrato con pregabalin. C'è da aggiungere infine che anche in questo gruppo di pazienti persisteva la comorbidità del GAD con diagnosi di distimia e fobia sociale.

In tempi più recenti sempre il gruppo coordinato da Pande ha approfondito la valutazione dello spettro

d'efficacia e la titolazione dei dosaggi del pregabalin con uno studio multicentrico su 135 soggetti⁸³. In questa ricerca è stata scelta una batteria pricométrica più ampia che ha permesso di osservare la risposta all'antiepilettico di sintomi come la "paura totale" e l'evitamento sociale. Anche in questo caso è stato confermata l'efficacia del pregabalin con dosaggi 600 mg/die frazionati in una triplice somministrazione giornaliera e una generale, maggiore risposta all'antiepilettico dell'ansia psichica piuttosto che somatica come dimostrato dalla significativa riduzione dei punteggi totali e delle sottoscale della *Liebowitz Social Anxiety Scale* e della *Brief Social Phobia Scale*.

Nel 2005, una ricerca multicentrica, controllata verso placebo su 454 soggetti con GAD (DSM-IV), sottolinea e ripropone la superiorità del pregabalin rispetto all'alprazolam nella rapidità d'azione a partire dalla prima settimana di terapia. Secondo i risultati dello studio, l'antiepilettico dimostra una maggiore capacità di ridurre l'ansia somatica e psichica al contrario della benzodiazepina che presenterebbe una minore attività sui sintomi somatici⁸⁴.

Il confronto del pregabalin rispetto a placebo trova, nelle osservazioni di Pohl et al., un'ulteriore conferma dell'efficacia dell'antiepilettico nella riduzione dei punteggi totali e delle sottoscale per i sintomi relativi all'ansia psichica e somatica della HAM-A, senza differenze significative rispetto ai dosaggi a cominciare già dai dosaggi minori di 400 mg/die. L'effetto ansiolitico è dimostrato dalla riduzione superiore al 30% dei punteggi totali della HAM-A già al primo controllo, a partire dalla prima settimana di terapia e dal decremento superiore al 38% dei punteggi della stessa scala nei controlli successivi ripetuti fino alla sesta settimana⁸⁵. Alla rapidità d'azione dell'antiepilettico sui sintomi somatici e psichici dell'ansia sembra associarsi, secondo le osservazioni di Pohl, un effetto timolettico dell'anticonvulsivante come emerge dalla contemporanea riduzione dei punteggi della scala per la depressione HAM-D a 17 items.

Gli effetti descritti sull'umore se possono lasciare qualche perplessità rispetto alla sensibilità e specificità psicopatologica della rating scale utilizzata e alla casistica limitata di questo studio, costituiscono, comunque, un invito per ulteriori approfondimenti rispetto alla terapia con benzodiazepine che, secondo alcune osservazioni, avrebbe scarsi effetti nel limitare gli eventuali peggioramenti depressivi e comportamentali, piuttosto frequenti nei casi di cronicizzazione del GAD⁸⁶.

Nei 341 soggetti considerati in quest'ultima ricerca è stata descritta una buona tollerabilità e, anche in questo caso, gli effetti collaterali più frequenti sono stati le vertigini e la sonnolenza soprattutto ai dosaggi di 400 mg di pregabalin frazionati con una duplice somministrazione giornaliera.

In una valutazione multicentrica, in doppio cieco e controllata verso placebo, il confronto dell'antiepilettico rispetto a venlafaxina ribadisce la rapidità d'azione dell'antiepilettico rispetto all'antidepressivo con dosaggi giornalieri di 75 mg e una parità d'efficacia tra i due farmaci rispetto al placebo nella riduzione dei punteggi totali della HAM-A sempre in pazienti con diagnosi di GAD⁸⁷. Dopo la prima settimana di terapia viene descritta, infatti, una superiorità e una significativa efficacia del pregabalin ai dosaggi di 400 e 600 mg/die rispetto a venlafaxina sul controllo dell'ansia sia somatica sia psichica. Una prevalente e significativa attività sui sintomi somatici dell'ansia viene descritta nei confronti del pregabalin per le due scelte posologiche di 400 e 600 mg/die anche dopo 6 settimane al termine della ricerca. Nella *Last Observation Carried Forward* (LOCF) le modificazioni dei punteggi delle sottoscale rispettivamente dell'ansia psichica e somatica dimostrano tuttavia dati indicativi di una superiorità del pregabalin utilizzato con dosi di 400 mg/die. L'analisi della componente psichica dell'ansia, al contrario, descrive una significativa efficacia per le opzioni dei farmaci attivi rispetto al placebo. C'è da sottolineare, tuttavia, che tra i criteri di inclusione di questo studio sono stati inseriti anche soggetti con disturbi in Asse I (DSM-IV) come depressione NAS, distimia, fobia semplice, disturbo di somatizzazione e che, pertanto, parte del miglioramento della sintomatologia del GAD dopo i diversi interventi farmacologici non esclude l'influenza di una modulazione farmacologica sui sintomi affettivi. Un'altra osservazione è che la maggiore efficacia e specificità dell'antiepilettico sulla componente somatica, soprattutto nelle prime fasi di terapia, non deve tralasciare di considerare, inoltre, come l'intervento con un antidepressivo a doppio attacco 5HT-NA come la venlafaxina richiede dosaggi superiori a quelli utilizzati dalla ricerca per esprimere completamente la sua attività clinica in situazioni che al principale disturbo d'ansia generalizzato, associano alterazioni dell'umore, anche se subsindromici (depressione NAS), e disturbi somatoformi. È noto inoltre che i tempi d'azione dell'antidepressivo prevedono una maggiore latenza rispetto all'antiepilettico per i diversi meccanismi d'azione che caratterizzano le due categorie di farmaci.

Come sottolineato recentemente da Montgomery il pregabalin dimostra una rapida efficacia nel migliorare i sintomi psichici e somatici del GAD già dopo la prima settimana di terapia, e, inoltre, sembra in grado di ridurre anche i sintomi depressivi subsindromici del GAD, come a significare l'importanza di un potenziale effetto timolettico del farmaco che in termini preventivi potrebbe ridurre i rischi di un aggravamento del disturbo nel lungo termine, ma soprattutto di una sua evoluzione verso altri disturbi psichiatrici⁸⁸.

Al termine di questa revisione è possibile concludere che la riconosciuta indicazione del pregabalin nel GAD in Italia e in altri paesi europei trova un'ampia

Tab. VI. Evidenza clinico sperimentale dell'efficacia del pregabalin nel GAD. *Pregabalin and its clinical efficacy in the GAD, a synthesis of the clinical experimental evidence.*

Autore	Popolazione/ tipo di studio	Strumenti psicometrici	Terapia mg/die	Risultati
Feltner DE et al., 2003	271 sg con GAD (DSM-IV); SMDPCGP; 4 settimane	HAM-A; MINI; CAS; RDS; HAM-D; CGI; PWC	PG: 150 mg (70 sg); 600 mg (66 sg); L: 6 mg (68 sg); P (67 sg)	Nella terapia a breve termine del GAD il PG ai dosaggi di 600 mg/die dimostra un'efficacia superiore rispetto ai 150 mg/die e rispetto a P. Il PG dimostra di essere efficace sulla componente sia somatica sia psichica dell'ansia, al contrario della BDZ che sembrerebbe più attiva sui sintomi somatici del GAD. La tollerabilità del PB > L. Gli indici di remissione sono a vantaggio del PB
Pande AC et al., 2003	276 sg con GAD (DSM-IV); SDCPC; 4 settimane	HAM-A; MINI; CAS; RDS; HAM-D; CGI; PWC	PG: 150 mg (69 sg); 600 mg (70 sg); L: 6 mg (68 sg); P (69 sg)	L'efficacia del PG risulta paragonabile a quella del L ai dosaggi di 600 mg/die. Dosaggi dell'antiepilettico limitati a 150 mg/die non dimostrano avere la stessa efficacia del L sui sintomi psichici
Pande AC et al., 2004	135 sg con GAD (DSM-IV); SMDPCP; 10 settimane	SCI-DSM-IV; LSAS; HAM-A; HAM-D; BSPTS; FQ, SPI, CGIC, CGIS, SF-36QLS	PG: 150 mg (42 sg); 600 mg (47 sg); P (46 sg)	Rispetto al P, il PG con dosi di 600 mg/die dimostra di ridurre significativamente i punteggi totali e le sottoscale della paura totale, evitamento totale, paura sociale, evitamento sociale della LSAS e anche quelli della sottoscala della paura della BSPTS. Nessuna differenza significativa d'efficacia emerge rispetto a P quando il PG mantiene dosaggi di 150 mg/die. Buona la tollerabilità del PG
Rickels K et al., 2005	454 sg con GAD (DSM-IV); SMDPCP; 4 settimane	HAM-A; MINI; CAS; RDS; HAM-D; CGI; EWP; PWC	PG: 300 mg (91 sg); 450 mg (90 sg); 600 mg (89 sg); A: 1,5 mg (93 sg); P (91 sg)	Il PG dimostra una superiorità d'efficacia rispetto all'A nella riduzione dei sintomi somatici
Pohl RB et al., 2005	341 sg con GAD (DSM-IV); SMDPCP; 6 settimane	HAM-A; CGI;	PG: 200 mg (78 sg); 400 mg (89 sg); 450 mg (88 sg); P (86 sg)	Significativa efficacia del PG a tutti e tre i dosaggi rispetto al P sui sintomi somatici e psichici dell'ansia e sull'ansia in generale come dimostrato dalla riduzione dei punteggi totali e della sottoscale specifiche per i sintomi somatici e psichici della HAM-A
Montgomery SA et al., 2006	421 sg con GAD (DSM-IV); SMDPCP; 6 settimane	HAM-A; MINI; CAS; RDS; HAM-D; HADS	PG: 400 mg (94 sg); 600 mg (104 sg); VI 75 mg (110 sg); P (100 sg)	Dopo le 6 settimane di valutazione il PG (400 mg/die) e la VI (75 mg/die) dimostrano una significativa efficacia sul GAD rispetto al P. Il PG rispetto all'antidepressivo dimostra una maggiore rapidità d'azione nella prima settimana e una superiorità d'efficacia sui sintomi somatici, come indicato dalla riduzione dei punteggi totali e delle sottoscale della HAM-A. I più frequenti effetti indesiderati con PG sono stati: vertigini, sonnolenza e nausea, con la VI: nausea, vertigini e astenia, con il P: cefalgia. I maggiori tassi di <i>drop out</i> sono stati registrati con VI seguiti da PG 600 mg/die, P e infine con PG 400 mg/die

SMDPCGP = Studio multicentrico doppio cieco controllato verso placebo; SMDPCP = Studio multicentrico doppio cieco controllato verso placebo; HAM-A = *Hamilton Anxiety Scale*; MINI = *Mini International Neuropsychiatric Interview*; CAS = *Covi Anxiety Scale*; RDS = *Raskin Depression Scale*; CGI-H = *Clinical Global Impression of Improvement*; PWC = *Physician Withdrawal Checklist*; SQ-DSM-IV = *Structured Clinical Interview for DSM-IV*; LSAS = *Liebowitz Social Anxiety Scale*; BSPTS = *Brief Social Phobia Scale*; FQ = *Fear Questionnaire*; SPI = *Social Phobia Inventory*; SF-36 QLS = *SF-36 Quality of Life Questionnaire*; CGIC = *Clinical Global Impression of Change*; CGIS = *Clinical Global Impression of Severity*; EWP = *Endicott Work Productivity*; HADS = *Hospital Anxiety and Depression Scale*; PC = pregabalin; L = lorazepam; BDZ = benzodiazepina; P = placebo; A = alprazolam; VI = venlafaxina.

oggettività nel panorama clinico sperimentale degli ultimi anni. I sei studi controllati verso placebo, benzodiazepine o antidepressivi, a doppio attacco 5HT-NA, forniscono dati a supporto della significativa efficacia del pregabalin nel ridurre sia la componente somatica sia la componente psichica dell'ansia nel GAD già con dosaggi di 400 mg/die. (Tab. VI). Di particolare interesse sono gli studi di confronto del pregabalin con le benzodiazepine (BDZ). Sono ben noti i problemi legati all'uso protratto delle BDZ nella terapia dell'ansia. Tra questi l'interferenza con le funzioni cognitive, la possibilità frequente che si raggiunga la soglia della sedazione, i rischi di dipendenza e i fenomeni di *rebound* alla sospensione. Ciò è legato prevalentemente all'azione sintomatica di questo gruppo di molecole. Il pregabalin sulla base dei risultati degli studi controllati sembra poter evitare gran parte di questi problemi proponendosi come una terapia dell'ansia generalizzata di tipo patogenetico, analogamente a quanto si verifica con gli inibitori della ricaptazione della serotonina (IRSS). Rispetto a questi ultimi, tuttavia, sembra presentare una maggiore rapidità d'azione e l'assenza di alcuni disturbi secondari che insorgono nella terapia con gli inibitori della serotonina.

Discussione e conclusioni

Numerosi farmaci, approvati originariamente come antiepilettici, hanno successivamente dimostrato una significativa efficacia nel trattamento di disturbi psichiatrici, a seguito di studi controllati.

È questo il caso della terapia della mania e della prevenzione del disturbo bipolare. Alcune molecole "antiepilettiche" hanno questa indicazione in scheda tecnica e rientrano nella categoria degli "stabilizzatori dell'umore".

Lo studio dell'efficacia degli antiepilettici nella terapia dei disturbi d'ansia è più recente ma ha aperto una nuova prospettiva terapeutica.

Vi è una evidenza parziale e indiretta che alcuni antiepilettici possono avere un'indicazione nel trattamento dell'ansia. Questa evidenza si basa tuttavia su studi non controllati, subanalisi di dati raccolti in contesti sperimentali, differenti osservazioni di casi singoli. Alcuni studi hanno suggerito un'efficacia in forme particolari come il disturbo post-traumatico da *stress*, altri invece hanno deposto per una scarsa efficacia in altri disturbi d'ansia come il disturbo di panico. Mancano, per quanto riguarda quasi tutti i farmaci antiepilettici studi randomizzati e controllati nel GAD.

Un unico antiepilettico, il pregabalin, ha dimostrato, in diversi studi controllati una significativa efficacia nella terapia del GAD e questa indicazione è stata inserita nella scheda tecnica del farmaco. Rispetto ai trattamenti tradizionali (SSRI, SNRI) il pregabalin

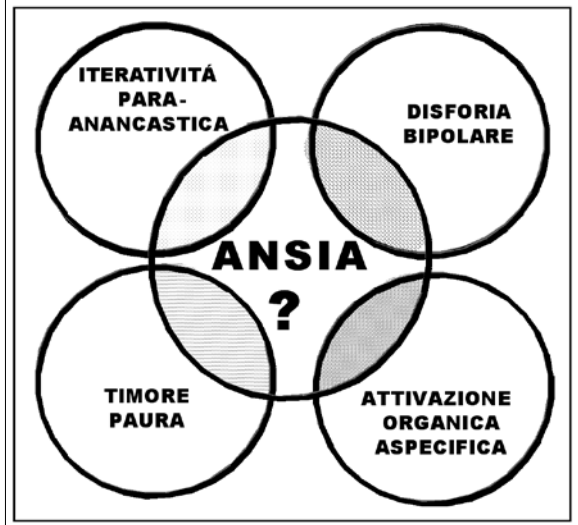
avrebbe dimostrato una maggiore rapidità d'azione e un migliore profilo di tollerabilità.

L'efficacia di farmaci antiepilettici nella terapia dell'ansia generalizzata può essere interpretata alla luce di una dissezione dimensionale di quest'ultima. A livello clinico viene spesso attribuito il termine di ansia a un insieme di sintomi relativamente eterogenei, anche se i criteri diagnostici del GAD secondo il DSM-IV sono decisamente più ristretti.

Questo insieme di sintomi può essere organizzato sulla base di quattro dimensioni psicopatologiche che possono essere presenti con un peso relativo diverso in ogni singolo caso clinico (Fig. 3):

- La prima dimensione è la *paura-timore*. Rappresenta il nucleo dei quadri d'ansia generalizzata. Può essere associata a comportamenti di evitamento. Risponde a breve termine alle BDZ. È possibile che farmaci antiepilettici che potenziano il sistema GABA-ergico o che agiscono attraverso un blocco diretto della subunità α_2 - δ dei canali del calcio voltaggio dipendenti possano avere un'azione a questo livello.

Fig. 3. Analisi dimensionale dell'ansia di I livello. Il GAD, come definito dal DSM-IV-TR, può essere considerato come la risultante di più dimensioni che in ciascun soggetto trovano una diversa prevalenza di gravità e frequenza di distribuzione. Secondo un approccio dimensionale il GAD è costituito pertanto da quattro dimensioni che sono definite rispettivamente: dimensione timore-paura, dimensione attivazione-organica aspecifica, dimensione iteratività para-anancastica e dimensione disforia bipolare (Pancheri P, 2005). *Dimensional Analyses of the anxiety of 1st level. The GAD, as defined by the DSM-IV-TR, can be considered the result of more dimensions that in each subject display a different prevalence of gravity and frequency of distribution. According to a dimensional approach, the GAD comprises, therefore, four dimensions that are respectively defined as: worry-fear; aspecific activation; iterativity para-anancastic; bipolar disphoria (Pancheri P, 2005).*



- La seconda dimensione è la *disforia bipolare*. È caratterizzata dalla variabilità rapida dell'umore, dalla ridotta soglia di tolleranza agli stimoli, dal discontrollo dell'aggressività e da una componente depressiva. Questa dimensione sembra essere particolarmente sensibile al trattamento con farmaci antiepilettici.
- La terza dimensione è l'*iteratività para-anancastica* caratterizzata da pensieri ossessionanti e ossessivi e da un variabile livello di reattività comportamentale. I farmaci SSRI sono probabilmente attivi in questa dimensione.
- La quarta dimensione è l'*attivazione aspecifica* caratterizzata da irrequietezza motoria afinalistica.

Questa dimensione può dominare il quadro in condizione di organicità cerebrale. Anche in questa dimensione i farmaci antiepilettici possono avere una particolare efficacia mentre BDZ e SSRI sono in genere senza effetto.

I farmaci antiepilettici e in particolare il pregabalin possono agire in modo differenziato su queste quattro componenti dimensionali dell'ansia, sia in monoterapia sia eventualmente in associazione con terapie "patogenetiche tradizionali" (SSRI, SNRI) o con terapie sintomatiche (BDZ). Studi di farmacoterapia dimensionale futuri potranno identificare in modo più preciso le dimensioni bersaglio per le singole molecole antiepilettiche.

Bibliografia

- ¹ Wittchen HU. *Generalized anxiety disorder: prevalence, burden, and cost to society*. *Depress Anxiety* 2002;16:162-71.
- ² The World Health Organization Mental Health Survey Consortium. *Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization Mental Health Survey*. *JAMA* 2004;291:2581-90.
- ³ Kessler RC, Keller MB, Wittchen HU. *The epidemiology of generalized anxiety disorder*. *Psychiatr Clin North Am* 2001;24:19-39.
- ⁴ Wittchen HU, Jacobi F. *Size and burden of mental disorders in Europe - a critical review and appraisal of 27 studies*. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:357-76.
- ⁵ American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV-TR*. Washington, D.C.: American Psychiatric Press 2000.
- ⁶ Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ, Bandelow B, Bond A, Davidson JR, et al. *Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology*. *J Psychopharmacol* 2005;19:567-96.
- ⁷ Buist-Bouwman MA, De Graaf R, Vollebergh WA, Alonso J, Bruffaerts R, Ormel J; ESEMED/MHEDEA 2000 Investigators. *Functional disability of mental disorders and comparison with physical disorders: a study among the general population of six European countries*. *Acta Psychiatr Scand* 2006;113:492-500.
- ⁸ Gorman JM. *Comorbid depression and anxiety spectrum disorders*. *Depress Anxiety* 1996;4:160-8.
- ⁹ Wittchen HU, Kessler RC, Pfister H, Lieb M. *Why do people with anxiety disorders become depressed? A prospective-longitudinal community study*. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000;(406):14-23.
- ¹⁰ Mittal D, Fortney JC, Pyne J M, Edlund MJ, Wetherell JL. *Impact of comorbid anxiety disorders on health-related quality of life among patients with major depressive disorder*. *Psychiatr Serv* 2006;57:1731-7.
- ¹¹ Allgulander C, Bandelow B, Hollander E, Montgomery SA, Nutt DJ, Okasha A, et al.; World Council of Anxiety. *WCA recommendations for the long-term treatment of generalized anxiety disorder*. *CNS Spectr* 2003;8(8 Suppl.1):53-61.
- ¹² Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y, Nutt DJ, Borkovec TD, Rickels K, et al. *Consensus statement on generalized anxiety disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety*. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl.11):53-8.
- ¹³ Baldwin DS, Polkinghorn C. *Evidence-based pharmacotherapy of Generalized Anxiety Disorder*. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005;8:293-302.
- ¹⁴ Pancheri P. *Consensus Conference della Società Italiana di Psicopatologia. Linee Guida per la Terapia dei Disturbi d'Ansia, Roma 27-28 aprile 2001*. *Giornale Italiano di Psicopatologia* 2001.
- ¹⁵ First MB, Tasman A. *Anxiety disorders: generalized anxiety disorder*. In: *DSM-IV-TR. Mental disorders diagnosis, etiology, and treatment*. Chichester: John Wiley & Sons 2004.
- ¹⁶ Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Moller HJ. *WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety, Obsessive-Compulsive and Posttraumatic Stress Disorder*. *World J Biol Psychiatry* 2002;3:171-9.
- ¹⁷ Simon NM, Smoller JW, Fava M, Sachs G, Racette SR, Perlis R, et al. *Comparing anxiety disorders and anxiety-related trait in bipolar disorder and unipolar depression*. *J Psychiatry Res* 2003;37:187-92.
- ¹⁸ Doughty CJ, Wells JE, Joyce PR, Olds RJ, Walsh AE. *Bipolar-panic disorder comorbidity within bipolar disorder families: a study of siblings*. *Bipolar Disord* 2004;6:245-52.
- ¹⁹ Perugi G, Toni C, Frare F, Ruffolo G, Moretti L, Torti C, Akiskal HS. *Effectiveness of adjunctive gabapentin in resistant bipolar disorder: is it due to anxious-alcohol abuse comorbidity?* *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:584-91.
- ²⁰ Roy-Byrne PP, Ward NG, Donnelly PJ. *Valproate in anxiety and withdrawal syndromes*. *J Clin Psychiatry* 1989;50:44-8.
- ²¹ Kristensen O, Lolandsmo T, Isaksen A, Vederhus JK, Clausen T. *Treatment of polydrug-using opiate dependents during withdrawal: towards a standardisation of treatment*. *BMC Psychiatry* 2006;6:54.
- ²² Soyka M, Schmidt F, Schmidt P. *Efficacy and safety of outpatient alcohol detoxification with a combination of tiapride/carbamazepine: additional evidence*. *Pharmacopsychiatry* 2006;39:30-4.
- ²³ Schik G, Wedegaertner FR, Liersch J, Hoy L, Emrich HM, Schneider U. *Oxcarbazepine versus carbamazepine in the*

- treatment of alcohol withdrawal. *Addict Biol* 2005;10:283-8.
- ²⁴ Kornowski J. *The comparison of tianeptine and carbamazepine in benzodiazepines withdrawal symptoms*. *Psychiatr Pol* 2002;36(Suppl.6):311-8.
- ²⁵ Malcolm R, Myrick H, Roberts J, Wang W, Anton RF, Balenger JC. *The effects of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawals in an outpatient randomized trial*. *J Fam Pract* 2002;51:778.
- ²⁶ Seifert J, Peters E, Jahn K, Metzner C, Ohlmeier M, te Wildt B, et al. *Treatment of alcohol withdrawal: chlormethiazole vs. carbamazepine and the effect on memory performance - a pilot study*. *Addict Biol* 2004;9:43-51.
- ²⁷ 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.
- ²⁸ 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.
- ²⁹ Malcolm R, Myrick H, Roberts J, Wang W, Anton RF. *The differential effects of medication on mood, sleep disturbance, and work ability in outpatient alcohol detoxification*. *Am J Addict* 2002;11:141-50.
- ³⁰ 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.
- ³¹ Paetzold W, Eronat V, Seifert J, Holze I, Emrich HM, Schneider U. *Detoxification of poly-substance abusers with buprenorphine. Effects on affect, anxiety, and withdrawal symptoms*. *Nervenarzt* 2000;71:722-9.
- ³² Lipper S, Davidson JR, Grady TA, Edinger JD, Hammett EB, Mahorney SL, et al. *Preliminary study of carbamazepine in post-traumatic stress disorder*. *Psychosomatics* 1986;27:849-54.
- ³³ Schweizer E, Rickels K, Case WG, Greenblatt DJ. *Carbamazepine treatment in patients discontinuing long-term benzodiazepine therapy. Effects on withdrawal severity and outcome*. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:448-52.
- ³⁴ 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.
- ³⁵ Uhde TW, Stein MB. *Lack of efficacy of carbamazepine in the treatment of panic disorder*. *Am J Psychiatry* 1988;145:1104-9.
- ³⁶ Roy-Byrne P, Russo J, Pollack M, Stewart R, Bystrisky A, Bell J, et al. *Personality and symptom sensitivity predictors of alprazolam withdrawal in panic disorder*. *Psychol Med* 2003;33:511-8.
- ³⁷ Noyes R Jr, Woodman C, Garvey MJ, Cook BL, Suelzer M, Clancy J, et al. *Generalized anxiety disorder vs. panic disorder. Distinguishing characteristics and patterns of comorbidity*. *J Nerv Ment Dis* 1992;180:737-8.
- ³⁸ Davis LL, Frazier EC, Williford RB, Newell JM. *Long-term pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder*. *CNS Drugs* 2006;20:465-76.
- ³⁹ Kinrys G, Pollack MH, Simon NM, Worthington JJ, Nardi AE, Versiani M. *Valproic acid for the treatment of social anxiety disorder*. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:169-72.
- ⁴⁰ Woodman CL, Noyes R Jr. *Panic disorder: treatment with valproate*. *J Clin Psychiatry* 1994;55:134-6.
- ⁴¹ Primeau F, Fontaine R, Beauclair L. *Valproic acid and panic disorder*. *Can J Psychiatry* 1990;35:248-50.
- ⁴² Rogawski MA, Loscher W. *The neurobiology of antiepileptic drugs*. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:553-64.
- ⁴³ McLean MJ. *Clinical pharmacokinetics of gabapentin*. *Neurology* 1994;44(Suppl.5):S17-22.
- ⁴⁴ Pande AC, Davidson JRT, Jefferson JW, Janney CA, Katzelnick DJ, Weisler RH, et al. *Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study*. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:341-8.
- ⁴⁵ Pande AC, Pollack MH, Crockatt J, Greiner M, Chouinard G, Lydiard RB, et al. *Placebo-controlled study of gabapentin treatment of panic disorder*. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:467-71.
- ⁴⁶ Brannon N, Labbate L, Huber M. *Gabapentin treatment for posttraumatic stress disorder [letter]*. *Can J Psychiatry* 2000;45:84-9.
- ⁴⁷ Hamner MB, Brodrick PS, Labbate, LA. *Gabapentin in PTSD: a retrospective, clinical series of adjunctive therapy*. *Ann Clin Psychiatry* 2001;13:141-6.
- ⁴⁸ Malek-Ahmadi P. *Gabapentin and posttraumatic stress disorder*. *Ann Pharmacother* 2003;37:664-6.
- ⁴⁹ Cora-Locatelli G, Greenberg BD, Martin J, Murphy DL. *Gabapentin augmentation for fluoxetine-treated patients with obsessive compulsive disorder [letter]*. *J Clin Psychiatry* 1998;59:480-1.
- ⁵⁰ Pollack MH, Matthews J, Scott EL. *Gabapentin as a potential treatment for anxiety disorders*. *Am J Psychiatry* 1998;155:992-3.
- ⁵¹ Chouinard G. *The search for new off-label indications for antidepressant, antianxiety, antipsychotic and anticonvulsant drugs*. *Rev Psychiatr Neurosci* 2006;31:167-76.
- ⁵² Chouinard G, Beauclair L, Belanger MC. *Gabapentin: long-term antianxiety and hypnotic effects in psychiatric patients with comorbid anxiety-related disorders*. *Can J Psychiatry* 1998;43:305.
- ⁵³ Case WG, Rickels K, Bazilian S. *Diphenylhydantoin in neurotic anxiety*. *Am J Psychiatry* 1969;126:254-5.
- ⁵⁴ Stephens JH, Shaffer JW. *A controlled replication of the effectiveness of diphenylhydantoin in reducing irritability and anxiety in selected neurotic outpatients*. *J Clin Pharmacol* 1973;13:351-6.
- ⁵⁵ Stephens JH, Shaffer JW. *A controlled study of the effectiveness of diphenylhydantoin on anxiety, irritability, and anger in neurotic outpatients*. *Psychopharmacologia* 1970;17:169-81.
- ⁵⁶ Douglas Bremner J, Mletzko T, Welter S, Siddiq S, Reed L, Williams C, et al. *Treatment of posttraumatic stress disorder with phenytoin: an open-label pilot study*. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1559-64.
- ⁵⁷ Finkel MJ. *Phenytoin revisited*. *Clin Ther* 1984;6:577-91.
- ⁵⁸ Roy-Byrne P. *Phenobarbital versus clonazepam for sedative-hypnotic taper in chronic pain patients. A pilot study*. *Ann Clin Psychiatry* 1993;5:123-8.
- ⁵⁹ Hertzberg MA, Butterfield MI, Fledman ME, Beckham JC, Sutherland SM, Connor KM, et al. *A preliminary study of*

- lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1997;45:1226-9.
- ⁶⁰ Lara ME. *Tiagabine for augmentation of antidepressant treatment of post-traumatic stress disorder*. Presented at the 22nd National Conference of the Anxiety Disorders Association of America, Austin (TX), 2002.
- ⁶¹ Berigan T. *Treatment of posttraumatic stress disorder with tiagabine [letter]*. *Can J Psychiatry* 2002;47:788.
- ⁶² Davidson JRT. *Novel GABAergic treatments in neuropsychiatric disorders*. Presented at the Anxiety Disorders Association of America's 23rd National Conference, Toronto (ON), 2003.
- ⁶³ Gruener D. *Tiagabine as an augmenting agent for the treatment of anxiety*. Presented at the 22nd National Conference of the Anxiety Disorders Association of America, Austin (TX), 2002.
- ⁶⁴ Zwanzger P, Baghai TC, Schule C, Minov C, Padberg F, Moller H, et al. *Tiagabine improves panic and agoraphobia in panic disorder patients [letter]*. *J Clin Psychiatry* 2001;62:656-7.
- ⁶⁵ Zwanger P, Eser D, Padberg F, Baghai TC, Schule C, Rupprecht R. *Effects of tiagabine treatment on cholecystokinin-tetrapeptide (CCK-4) induced anxiety in healthy volunteers*. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5(Suppl.1):S215.
- ⁶⁶ Papp LA, Ray S. *Tiagabine treatment of generalized anxiety disorder*. Presented at the 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, San Francisco (CA), 2003.
- ⁶⁷ Rosenthal MH, Dolnak D. *Tiagabine for the treatment of generalized anxiety disorder*. Presented at the 156th Annual Meeting of the American Psychiatric Association, San Francisco (CA), 2003.
- ⁶⁸ Berlant J, Kammen DP. *Open-label topiramate as primary or adjunctive therapy in chronic civilian post-traumatic stress disorder: a preliminary report*. *J Clin Psychiatry* 2002;63:15-20.
- ⁶⁹ Van Ameringen M, Mancini C, Pipe B, Oakman J, Lowel M. *Topiramate in the treatment of generalized social phobia: an open label trial*. Presented at the Anxiety Disorders Association of America's 23rd National Conference, Toronto (ON), 2003.
- ⁷⁰ Sills GJ. *The mechanism of action of gabapentin and pregabalin*. *Current Opinion in Psychopharmacology* 2006;6:108-13.
- ⁷¹ Stahl SM. *Psychopharmacology of anticonvulsants: do all anticonvulsants have the same mechanism of action?* *J Clin Psychiatry* 2004;65:149-50.
- ⁷² Kent JM, Sullivan GM, Rauch SL. *Neural circuitry and signaling in anxiety*. In: Kaplan GB, Hammer RP, editors. *Brain circuitry signaling psychiatry. Basic science and clinical implications*. Washington, D.C., London: American Psychiatric Publishing 2003.
- ⁷³ Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. *Textbook of Psychiatry*. 3rd edn. Washington, DC: American Psychiatric Press 2003.
- ⁷⁴ Stahl SM. *Anticonvulsants as anxiolytics. Part 2. Pregabalin and Gabapentin as α_2 - δ ligands at voltage-gated calcium channels*. *J Clin Psychiatry* 2004;65:460-1.
- ⁷⁵ Taylor CP, Vartanian MG. *Profile of the anticonvulsant activity of CI-1008 (pregabalin) in animal models*. *Epilepsia* 1997;38(Suppl.8):35.
- ⁷⁶ Fink K, Dooley DJ, Meder WP, Suman-Chauhan N, Duffy S, Clusmann H, et al. *Inhibition of neuronal Ca²⁺ influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex*. *Neuropharmacology* 2002;42:229-36.
- ⁷⁷ Belliotti TR, Capiris T, Ekhatov V, Kinsora JJ, Field MJ, Hefner TG, et al. *Structure-activity relationships of pregabalin and analogues that target the α_2 - δ protein*. *J Med Chem* 2005;48:2294-307.
- ⁷⁸ Selak I. *Pregabalin (Pfizer)*. *Curr Opin Investig Drugs* 2001;2:828-34.
- ⁷⁹ Huckle R. *Pregabalin (Pfizer)*. *Curr Opin Investig Drugs* 2004;5:82-9.
- ⁸⁰ Pande AC, Crockatt JG, Janney C, Feltner DE. *Pregabalin treatment of generalized anxiety disorder: three randomized, placebo controlled clinical trials*. *Int J Neuropsychopharmacology* 2000;3(Suppl.1):S284.
- ⁸¹ Feltner DE, Crockatt JG, Dubovsky SJ, Cohn CK, Shrivastava RK, Targum SD, et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder*. *Evid Based Ment Health* 2004;7:17.
- ⁸² Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE, Janney CA, Smith WT, Weisler R, et al. *Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial*. *Am J Psychiatry* 2003;160:533-40.
- ⁸³ Pande AC, Feltner DE, Jefferson JW, Davidson JR, Pollack M, Stein MB, et al. *Efficacy of the novel anxiolytic pregabalin in social anxiety disorder: a placebo-controlled, multicenter study*. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:141-9.
- ⁸⁴ Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, Lydiard RB, Zimbardo DL, Bielski RJ, et al. *Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam*. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1022-30.
- ⁸⁵ Pohl RB, Feltner DE, Fieve RR, Pande AC. *Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing*. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:151-8.
- ⁸⁶ Cole JO, Kando JC. *Adverse behavioural events reported in patients taking alprazolam and other benzodiazepines*. *J Clin Psychiatry* 1993;54(Suppl):49-61.
- ⁸⁷ Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, Kasper S, Pande AC. *Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine*. *J Clin Psychiatry* 2006;67:771-82.
- ⁸⁸ Montgomery SA. *Pregabalin for the treatment of generalised anxiety disorder*. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:2139-54.

