

Ruolo dell'acido valproico nel trattamento del disturbo bipolare

Role of valproic acid in the treatment of bipolar disorder

N. Mosti, G. Perugi

Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie, Università di Pisa

Summary

Introduction

Bipolar Disorder is a chronic-relapsing syndrome, defined by the occurrence of psycho-affective excitement episodes (mania, hypomania), often – but not necessarily – alternating with periods of depressive inhibition. This condition may determine a heavy quality of life impairment and can lead to the development of progressive disability. A large amount of data suggests the usefulness of Valproate both in treatment of acute manic episodes and in the prevention of affective recurrences.

Objectives

The aim of the present literature review is upgrade the level of knowledge regarding efficacy and tolerability of Valproic Acid in the acute and long-term treatment of Bipolar Disorder.

Methods

An extensive examination of international literature was conducted on MEDLINE (Pubmed), PsychInfo and Scopus by using the following keywords: bipolar disorder AND valproic acid/valproate/divalproex. Inquiry to Sanofi-Aventis and manual search of on significant chapters and reviews on the same topic has been also performed.

Results

Available clinical studies confirm the usefulness of Valproate, both in the treatment of acute manic excitement phases and in the prophylaxis of manic and probably depressive recurrences of Bipolar Disorder. Several studies indicated a better response

to Valproate than lithium in manic episodes associated with depressive component, the so-called “mixed-mania”. Other observations suggested favorable results even in patients with rapid-cycling, as well as in the case of comorbidity with anxiety disorders (such as panic disorder and Post-traumatic-stress disorder). Sparse evidence, moreover, suggested the utility of Valproate in the control of alcohol and sedatives-hypnotics withdrawal symptoms. Other studies have also shown the usefulness of Valproate in the treatment of comorbid alcohol and substance use disorders, which often complicate the course of Bipolar Disorder. Concerning tolerability, Valproic Acid plays a major role, also in view of the relative safety and ease of handling compared to lithium, carbamazepine and atypical antipsychotics. Finally, the drug can easily be used as adjunctive therapy, in combination with other stabilizers, antidepressants or antipsychotics.

Conclusions

Valproate appears to be a reference drug for the treatment of patients with Bipolar Disorder, in its various forms, owing to its characteristics of efficacy and manageability, that allow the clinician to use it safely in various clinical situations. Future research should confirm many of the preliminary observation concerning the use of Valproate in special situations. In particular, greater attention should be devoted to the study of various drug associations that, to date, represent a very widespread practice, although not supported by adequate experimental evidence.

Key words

Valproate • Bipolar disorder • Treatment

Riassunto

Introduzione

Il disturbo bipolare è una sindrome a decorso cronico-recidivante definita dalla presenza di episodi di eccitamento psico-affettivo (mania, ipomania), spesso – ma non necessariamente – alternati a fasi di inibizione depressiva. Questa condizione è in grado di determinare una pesante compromissione della qualità di vita e può condurre verso lo sviluppo di una progressiva disabilità.

Varie esperienze suggeriscono l'utilità del valproato, sia nel trattamento degli episodi maniacali acuti, che nella prevenzione delle ricorrenze affettive.

Obiettivi

Lo scopo della nostra rassegna della letteratura consisteva nell'aggiornamento delle conoscenze inerenti efficacia e tollerabilità dell'acido valproico nella terapia del disturbo bipolare, sia in acuzie che nel lungo termine.

Metodo

È stata condotta un'estesa ricerca della letteratura scientifica internazionale indicizzata su MEDLINE (Pubmed), Psych-Info e Scopus, utilizzando le seguenti parole chiave: *bipolar disorder AND valproic acid/valproate/divalproex*.

Sono inoltre stati richiesti lavori pubblicati e non a Sanofi-Aventis ed infine sono state effettuate ricerche manuali su capitoli di

Corrispondenza

G. Perugi, Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie, Università di Pisa, via Roma 67, 56100 Pisa • E-mail: gperugi@med.unipi.it

libri ed articoli di rassegna della letteratura sul medesimo argomento.

Risultati

Numerosi studi clinici confermerebbero l'utilità del valproato, sia nel trattamento delle fasi di eccitamento maniacale acuto, che nella prevenzione delle ricorrenze espansive e probabilmente depressive del disturbo bipolare. Alcune ricerche, inoltre, hanno evidenziato una risposta migliore rispetto al litio, negli episodi maniacali con associata componente depressiva, ovvero nella cosiddetta "mania mista". La letteratura indica risultati favorevoli anche nelle forme a cicli rapidi, così come in caso di comorbidità con disturbi d'ansia (ad es. disturbo di panico e disturbo da stress post-traumatico). Qualche dato, inoltre, suggerisce l'utilità del valproato nel controllo della sintomatologia astinenziale da alcol e sedativo-ipnotici. Altri studi hanno poi evidenziato alcuni benefici nel trattamento della comorbidità con i disturbi da uso di sostanze, che non di rado complicano il decorso del disturbo bipolare. Sul piano clinico, l'acido valproico riveste un ruolo di grande rilievo, anche in considerazione

Quello che oggi è ufficialmente definito "disturbo bipolare", nel secolo scorso era meglio conosciuto come "malattia maniaco-depressiva" e comprendeva un ampio spettro di sindromi cliniche: dalle forme classiche di mania e melanconia, ad alcune condizioni depressive ricorrenti che si presentavano alternate ad episodi di eccitamento attenuati o subclinici (ipomania), o associate a disposizioni temperamentali di tipo "maniacale" (ipertimico), ciclotimico o irritabile. Tuttavia, nei sistemi classificativi più recenti, proposti sia dall'*American Psychiatric Association* (DSM-IV-TR, 2000), che dalla *World Health Organization* (ICD-10, 1992), queste forme bipolari attenuate vengono in larga parte disconosciute, a favore dei disturbi depressivi unipolari. Da allora, il disturbo bipolare viene identificato, in maniera restrittiva, con le forme classiche della malattia maniaco-depressiva o comunque con i disturbi in cui vi è un chiaro passaggio fra episodi affettivi contro-polari, ivi includendo quelle forme nelle quali la depressione si alterna a fasi di "ipomania" (intesa come un periodo di elevazione dell'umore di intensità ridotta rispetto alla mania, avente durata di almeno 4 giorni).

In base a tali criteri diagnostici, è stato rilevato che la prevalenza del disturbo bipolare si colloca intorno all'1-2% della popolazione generale, costituendo dal 10 al 15% di tutti i disturbi dell'umore. In realtà, queste percentuali non sono più in linea con il concetto allargato di bipolarità, che la ricerca clinica ha sviluppato nell'arco degli ultimi vent'anni. Lo spettro bipolare, infatti, abbraccia numerose condizioni, che vanno dal disturbo schizoaffettivo e dai gravi stati misti, alla depressione alternata a fasi ipomaniacali o con decorso ciclico ricorrente, comprendendovi i quadri caratterizzati da rapida ciclicità. La delimitazio-

dell'ampio spettro d'impiego, nonché della relativa sicurezza e maneggevolezza rispetto al litio, alla carbamazepina ed ai neurolettici atipici. Il farmaco, infine, può essere agevolmente utilizzato anche come terapia aggiuntiva, in combinazione con altri stabilizzatori, antidepressivi o antipsicotici.

Conclusioni

Il valproato sembra rappresentare un composto di riferimento nella terapia dei pazienti affetti da disturbo bipolare, nelle sue varie forme, in ragione delle caratteristiche di duttilità e flessibilità, che permettono al medico di utilizzarlo in sicurezza in differenti situazioni cliniche.

La ricerca futura dovrà confermare molte delle osservazioni sinora condotte. In particolare, una maggiore attenzione dovrà essere dedicata allo studio delle varie associazioni farmacologiche che, ad oggi, rappresentano una pratica assai diffusa, pur se non sostenuta da un adeguato supporto sperimentale.

Parole chiave

Valproato o acido valproico • Disturbo bipolare • Trattamento

ne di un tale spettro non rappresenta soltanto l'oggetto di speculazioni teoriche, ma ha importanti ricadute sul piano operativo, consentendo di individuare condizioni cliniche, diverse dal punto di vista fenomenico, che tuttavia possono richiedere almeno alcune linee comuni di intervento nella gestione pratica del trattamento.

In considerazione di questa nuova e più ampia definizione, gli studi epidemiologici recenti riconoscono di fatto allo spettro bipolare una prevalenza pari o maggiore al 5% della popolazione generale. In effetti, anche per quanto riguarda le casistiche cliniche, questi disturbi sembrano molto più rappresentati di quanto si ritenesse in passato. Oltre al disturbo bipolare I classico, connotato da episodi maniacali o misti con o senza depressione maggiore, rientrano in questo ambito le forme psicotiche, le varianti schizoaffettive e il disturbo bipolare II, caratterizzato da depressione maggiore ricorrente associata ad ipomania spontanea. Quest'ultimo, in particolare, rappresenta il fenotipo più frequente, nonostante l'evidenza che la durata media degli episodi ipomaniacali comunemente descritti dalla ricerca clinica sia pari a due giorni, cioè inferiori ai quattro giorni previsti dal DSM-IV per la diagnosi.

Una variante del disturbo bipolare II è rappresentata dalla "depressione ciclotimica", condizione caratterizzata dallo sviluppo di episodi depressivi maggiori (più spesso con caratteristiche atipiche), insorti su una base temperamentale ciclotimica. La maggior parte degli autori, inoltre, concorda nel ricondurre all'ambito dello spettro bipolare anche quelle forme depressive associate ad una storia di fasi ipomaniacali iatrogene, ovvero indotte da antidepressivi, condizione che nel 1999 Akiskal e Pinto avrebbero definito col termine di disturbo bipolare di III tipo. In alcuni casi, specialmente quando le ricorrenze affettive sono particolarmente frequenti ed i periodi in-

terepisodici non sono liberi da sintomi, vengono facilmente soddisfatti i criteri per i disturbi di personalità del 'cluster B' (borderline, narcisistico, istrionico). Questo accade soprattutto quando il disturbo bipolare II insorge su un temperamento ciclotimico, condizione nella quale viene spesso posta la diagnosi di disturbo borderline di personalità.

Vista l'estrema variabilità delle presentazioni cliniche e le difficoltà che s'incontrano, in specie nella diagnosi retrospettiva delle fasi di eccitamento, il problema della corretta identificazione del disturbo bipolare rimane aperto ancora oggi. Di fatto mania, ipomania, depressione psicotica e stati misti sono spesso misconosciuti o non adeguatamente inquadrati, con rilevanti implicazioni sul piano terapeutico, oltre che prognostico. L'appropriata individuazione del disturbo bipolare sembra quindi richiedere un approccio più raffinato ed articolato rispetto a quanto solitamente consente l'impiego di interviste cliniche strutturate. In molti casi, infatti, la diagnosi è resa possibile soltanto dalla raccolta prospettica delle informazioni, cioè tramite osservazioni ripetute nel tempo.

Il paziente bipolare tipico ha una storia di episodi affettivi multipli, presenta un notevole rischio di ricadute e mostra un elevato tasso di condotte suicidarie (parasuicidio, tentativi di suicidio, suicidio a termine). L'esordio del disturbo si verifica più spesso durante l'adolescenza od in epoca giovanile. Nel successivo decorso, gli episodi di malattia tendono a farsi progressivamente più frequenti, ciò che determina un graduale accorciamento dei periodi intercritici i quali, alla fine, risultano pressoché invariabilmente contaminati da sintomi residui.

Nelle sue fasi più avanzate, la malattia si associa ad una importante compromissione del funzionamento individuale, socio-relazionale e generalmente ad uno scarso rendimento lavorativo, mentre la risposta ai trattamenti farmacologici sembra essere meno favorevole. Si comprende dunque quanto siano fondamentali la diagnosi precoce ed un tempestivo intervento terapeutico, che fra l'altro non sia limitato alla cura dell'acuzie, ma che si estenda alla profilassi nel medio-lungo termine.

Il trattamento farmacologico del disturbo bipolare

Gli obiettivi della terapia non si esauriscono con la risoluzione dell'episodio acuto e contemplano necessariamente la prevenzione delle ricadute (precoci) e delle ricorrenze (tardive) di malattia. Il raggiungimento di questa finalità assume un particolare rilievo in quanto è provato che la prognosi del disturbo è condizionata dal numero di episodi affettivi, maniacali o depressivi. Sappiamo, infatti, che il più importante predittore di ricorrenze nel lungo termine è rappresentato proprio dal numero di epi-

sodi precedenti. La necessità di neutralizzare o contenere il rischio delle ricorrenze è inoltre giustificata dal fatto che un decorso caratterizzato da un maggior numero di episodi di malattia si correla con la persistenza di strascichi sintomatologici (i cosiddetti sintomi residui) e – soprattutto nel disturbo bipolare di I tipo – con la possibilità di sviluppare un progressivo deterioramento cognitivo, quindi uno scadimento delle performance e del livello di funzionamento globale.

Ogniquale sia possibile, il perseguimento di questo scopo dovrebbe essere attuato tramite il ricorso ai timoregolatori (stabilizzatori o regolatori dell'umore), riservando l'impiego dei neurolettici – farmaci connotati da una maggiore tossicità comportamentale, in particolare se somministrati a lungo termine – alle forme più gravi, caratterizzate da sintomi psicotici o gravi alterazioni del comportamento e in quelle che presentano una risposta soltanto parziale agli stabilizzatori.

I sali di litio hanno rappresentato per diversi anni l'unico trattamento specifico per le fasi d'eccitamento maniacale e per la prevenzione a lungo termine delle ricorrenze. A pochi anni dalla sua introduzione, il litio – eventualmente in associazione ad antidepressivi o neurolettici – ha assunto il ruolo di terapia standard del disturbo bipolare, per la quale venivano almeno inizialmente stimati tassi di risposta vicini al 70% o addirittura superiori. Queste osservazioni, tuttavia, sono state messe in dubbio man mano che, nella pratica clinica, venivano sottoposti a trattamento pazienti generalmente esclusi dagli studi clinici, per la presenza di disturbi fisici o mentali in comorbidità, come pure di altre condizioni quali ad es. gli stati misti e le forme psicotiche. Periodi d'osservazione più lunghi rivelarono inoltre l'esistenza di un sottogruppo di soggetti in cui il litio, dopo una buona risposta iniziale, evidenziava una progressiva perdita di efficacia, apparentemente determinata da meccanismi di tolleranza farmacodinamica (Tab. I).

Effettivamente, sono stati poi identificati specifici sottotipi del disturbo bipolare caratterizzati da una scarsa risposta ai sali di litio; essi includevano appunto gli stati misti, ma anche le forme rapido-cicliche, quelle con decorso connotato dalla successione depressione-mania-intervallo libero, i casi con anamnesi familiare negativa per disturbo bipolare, le forme associate a disturbi somatici o ad abuso di sostanze, infine i casi ad esordio particolarmente precoce.

Con il passare del tempo sono venute alla luce anche le problematiche direttamente connesse all'impiego delle terapie aggiuntive con antidepressivi e neurolettici. Diversi autori hanno avuto modo di sottolineare la non rara inefficacia dei sali di litio nel prevenire alcuni viraggi maniacali o l'accelerazione dei cicli causati dall'uso di antidepressivi, evenienza questa, particolarmente frequente nei soggetti che sin dall'inizio presentano un an-

TABELLA I.Limiti del litio nel trattamento del disturbo bipolare. *Limitations of lithium in the treatment of bipolar disorder.*

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

TABELLA II.Predittori di scarsa risposta al litio in pazienti bipolari. *Predictors of poor response to lithium in bipolar patients.*

Assenza di familiarità per disturbo bipolare
Esordio precocissimo
Maggiore gravità della sintomatologia maniacale
Mania disforica o con sintomi depressivi (stati misti)
Mania secondaria a condizioni mediche generali
Elevato numero di ricorrenze maniacali o depressive
Rapida ciclicità (oltre 4 episodi affettivi all'anno)
Pattern depressione-mania-intervallo libero
Assenza di una chiara ciclicità
Comorbidità con disturbi d'ansia
Comorbidità con abuso di sostanze

damento di malattia a cicli rapidi o continui. Anche l'impiego di neurolettici, sia a breve che nel lungo termine, può indurre una sintomatologia residua caratterizzata da appiattimento emotivo e riduzione delle spinte motivazionali, favorendo l'insorgenza di episodi depressivi od aggravandone intensità, frequenza e durata.

La crescente consapevolezza dei limiti del trattamento con litio e delle conseguenze negative di tale terapia, specialmente quando potenziata con neurolettici e antidepressivi, ha dato impulso alla ricerca di presidi alternativi. In questo senso, il riconoscimento delle proprietà timo-regolatorie di antiepilettici come la carbamazepina ed il valproato, ha permesso di allargare considerevolmente lo spettro di opzioni disponibili sia per la fase acuta che nel mantenimento. In considerazione di tali osservazioni, questi anticonvulsivanti sono entrati nell'uso corrente, affiancando il litio nel trattamento della mania e degli stati misti, nonché nella profilassi delle ricorrenze di malattia.

Ruolo dell'acido valproico

Caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche

L'acido valproico è un solvente organico le cui proprietà anticonvulsivanti sono state scoperte accidentalmente da Meunier, che lo impiegava come veicolo per i composti esaminati nel trattamento dell'epilessia¹.

La prima dimostrazione di efficacia nel disturbo bipolare risale al 1966, in uno studio condotto in aperto su un campione di 141 pazienti². I successivi trial controllati e le numerose esperienze cliniche effettuate hanno confermato la validità di queste impressioni preliminari, indicando il valproato quale presidio terapeutico sicuro e maneggevole. In particolare, la facilità d'uso, la maggiore tollerabilità rispetto al litio e l'efficacia anche in monoterapia (di fatto praticata da circa un terzo dei pazienti), rendono l'acido valproico un farmaco centrale nel trattamento del disturbo bipolare.

Ben assorbito dal tratto gastrointestinale, con una biodisponibilità prossima al 100%, indipendente dalla presenza di cibo, l'acido valproico mostra un tempo di picco di circa 2 h se assunto a stomaco vuoto e di 4-5 h quando somministrato dopo i pasti. Le formulazioni a lento rilascio mostrano tempi di picco più prolungati, compresi tra le 5 e le 10 h dalla somministrazione, che sono ulteriormente dilazionati dall'assunzione a stomaco pieno³.

Il legame proteico è piuttosto elevato ed è pari al 90-95%, con la quota maggiore del farmaco veicolata dall'albumina⁴. Pur non determinando variazioni assolute della concentrazione ematica totale, farmaci in grado di spiazzare l'acido valproico dai siti di legame proteico (come ad es. l'acido acetilsalicilico) possono indurre un incremento della quota libera, talora sino a dare segni e sintomi di neurotossicità.

L'acido valproico viene catabolizzato quasi esclusivamente a livello epatico, attraverso processi di β -ossidazione mitocondriale, via metabolica prevalente in monoterapia, nonché tramite il sistema microsomiale epatico (cit. p450), con formazione di metaboliti poi coniugati

con acido glucuronico ed eliminati dall'emuntorio renale. Complessivamente, meno del 3% dell'acido valproico viene escreto immodificato nelle urine⁴. L'emivita di eliminazione varia da un minimo di 5-12 h ad un massimo di 20 h, ma può essere ridotta dalla somministrazione cronica di induttori enzimatici (carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, ecc.).

Il meccanismo d'azione ipotizzato per l'acido valproico è per la verità piuttosto complesso. Sembra innanzitutto che venga incorporato nelle membrane cellulari, dove interviene a modulare conformazione sterica e funzione dei canali ionici⁵. Nella fattispecie, ridurrebbe le correnti di sodio in entrata ed il flusso ionico attraverso i canali al calcio di tipo T, al contempo favorendo la fuoriuscita di potassio secondo il gradiente chimico, movimenti ionici che nel loro complesso condurrebbero ad una iperpolarizzazione neuronale. In particolare, quest'ultima proprietà permetterebbe di contenere il firing neuronale ripetitivo, bloccando così lo sviluppo del kindling*.

Il modello del kindling è stato proposto come ipotetico schema interpretativo della progressione e dell'evoluzione a lungo termine del disturbo bipolare. In tal senso, l'efficacia dimostrata dal valproato nella prevenzione di questo fenomeno, potrebbe giustificare le proprietà timoregolatrici e profilattiche.

Allo stesso tempo, il valproato interverrebbe sul metabolismo dei neurotrasmettitori: è ormai un dato acquisito che esso determini un incremento della sintesi e del rilascio di GABA, del quale al contempo limita il catabolismo e riduce il turnover, ciò che esita in un potenziamento della trasmissione GABAergica, specie – pare – a livello della sostanza reticolare e del sistema limbico. L'acido valproico, inoltre, promuove la sintesi di serotonina, incrementa i livelli liquorali dell'acido 5-idrossiindolacetico, suo principale metabolita, limita il rilascio di aspartato e le correnti mediate dal recettore NMDA (N-methyl-D-aspartato)^{6,7}. Studi di microdialisi hanno poi evidenziato che, in risposta alla somministrazione di acido valproico, si verifica un aumento del rilascio e dei livelli extracellulari di dopamina, circoscritto alle regioni prefrontali, che potrebbe essere importante per gli effetti antimaniacali del farmaco⁸.

Recenti evidenze indicano che il valproato condivide alcune delle azioni farmacologiche proprie del litio: analogamente allo ione, l'anticonvulsivante interverrebbe sulla cascata dell'inositolo, riducendo l'attività della proteinkinasi C, delle proteine G e la disponibilità dei relativi substrati MARCKS (*Myristoylated Alanine-Rich C Kinase Substrate*), che giocano un ruolo chiave nei processi di plasticità neu-

ronale⁹. L'acido valproico inibisce inoltre l'attività della GSK3 (*Glycogen Synthase Kinasi-3*)¹⁰, che ha un ruolo nella regolazione dei ritmi circadiani e nei meccanismi di neuroprotezione¹¹. L'azione sulla GSK3 viene presumibilmente esercitata in maniera indiretta, ovvero tramite l'inibizione dell'istone deacetilasi, enzima coinvolto nei processi di regolazione dell'espressione genica¹².

L'acido valproico attiverrebbe infine le kinasi condizionate dai segnali extracellulari (ERK), incrementando l'espressione dei geni da esse regolati. L'attivazione delle ERK eserciterebbe un'azione neurotrofica, in linea con l'osservazione che il valproato promuova la crescita del neurite e favorisca la sopravvivenza cellulare, tramite un effetto citoprotettivo relativo agli stress ossidativi ed all'apoptosi^{6,13,14}.

Studi Clinici

L'efficacia dell'acido valproico impiegato in monoterapia nel trattamento degli episodi maniacali, è comparabile a quella mostrata dal litio e dagli antipsicotici atipici, a fronte di una tollerabilità complessivamente maggiore. La rapidità di azione, in particolare con l'impiego di dosi elevate fin dall'inizio (carico orale), è analoga a quella rilevata con olanzapina e aoperidolo e addirittura maggiore di quella registrata con i sali di litio¹⁵⁻³³.

Il valproato sembrerebbe inoltre più utile nei pazienti resistenti al litio e con storia di molteplici ricorrenze affettive^{34,35}.

Nel confronto con la carbamazepina, l'unico altro anticonvulsivante indicato per la terapia della mania acuta, depongono a favore dell'acido valproico un'efficacia superiore (quasi tre quarti di pazienti responder contro circa il 50%), una maggiore rapidità d'azione (una settimana piuttosto che due)²⁸ ed una minore incidenza di reazioni avverse di tipo allergico, o effetti collaterali dermatologici, neurologici, epatici, cardiaci, tiroidei.

Globalmente, circa due terzi dei pazienti trattati presentano un miglioramento da "moderato" a "marcato" della sintomatologia espansiva, con una risposta antimaniacale che diviene generalmente evidente dopo 2 settimane di trattamento^{16,21}. Alcuni autori ritengono che il rapido raggiungimento della finestra terapeutica effettuato tramite una strategia di carico (carico orale), possa accelerare la risposta antimaniacale. Tra l'altro, nella mania vengono agevolmente tollerate dosi di attacco pari a 20-30 mg/kg/die, che sembrerebbero produrre una risposta iniziale già dopo due giorni^{23,36-38}. In caso di risposta antimaniacale parziale, è poi possibile l'associazione dell'acido val-

* Con questo termine si indica un fenomeno descritto per alcune forme di epilessia, secondo il quale stimoli proconvulsivi subliminali e ripetuti nel tempo, possono divenire capaci di indurre crisi comiziali. Ciò avverrebbe attraverso un processo di graduale sensibilizzazione, che in definitiva condurrebbe ad un abbassamento della soglia epilettogena.

proico con litio, carbamazepina ed antipsicotici, inclusa la clozapina³⁹⁻⁴², combinazioni che hanno dalla loro il vantaggio della complementarietà.

L'acido valproico sembra essere analogamente efficace nella mania euforica e nello stato misto, condizione quest'ultima che è notoriamente meno responsiva ai sali di litio^{16 20 43-47}. In particolare, negli studi di confronto con il litio, il valproato è risultato superiore nei pazienti che presentavano sintomi depressivi durante l'episodio maniacale.

Nondimeno, l'acido valproico resta un presidio utile anche in fase di continuazione e di mantenimento. In effetti, svariate esperienze depongono a favore di un'efficacia profilattica paragonabile a quella del litio, a fronte di una migliore tollerabilità – che giustifica un minor tasso di interruzioni della terapia – e di una maggiore sicurezza d'impiego, anche nell'evenienza di intossicazioni accidentali od intenzionali^{15 16 48-60} (Fig. 1).

D'altro canto, il recente studio 'BALANCE' avrebbe dimostrato che, nel caso di un utilizzo in monoterapia, il litio continuerebbe a conservare un lieve margine di efficacia sul valproato e che la massima attività preventiva sarebbe comunque esercitata dalla combinazione dei due farmaci^{53 54}.

Per quanto riguarda la depressione bipolare, dalla rassegna dei dati disponibili emergono conclusioni contra-

stanti: in effetti, a seconda degli studi considerati, l'acido valproico si è dimostrato ora scarsamente efficace, ora dotato di un'attività antidepressiva intrinseca capace di determinare un miglioramento clinicamente significativo che oscilla dal 30 al 78% dei pazienti trattati^{48 61-64}. A tal proposito, una recente meta-analisi degli studi randomizzati in doppio cieco contro placebo, inclusiva di un campione complessivo pari a 142 pazienti, avrebbe dimostrato la sostanziale efficacia dell'acido valproico nel trattamento della depressione bipolare acuta, con una tollerabilità statisticamente non dissimile da quella del composto inattivo; in particolare, risultavano un tasso di risposta più che doppio per il valproato rispetto al placebo (39,3% vs. 17,5%; $p = 0,02$) e una maggiore frequenza di remissione ancora a favore dell'anticonvulsivante (40,6% vs. 24,3%; $p = 0,04$)^{65 66}. Realisticamente, si può affermare che il valproato eserciti un'attività antidepressiva lieve-moderata, più evidente nelle somministrazioni protratte⁶⁷ ed in specie nei pazienti affetti da disturbo bipolare di II tipo⁶¹. Tuttavia, rispetto all'azione antidepressiva mostrata in acuto, è probabilmente più importante la capacità di prevenire le ricadute depressive, dato confermato da esperienze condotte su pazienti affetti da disturbo bipolare di tipo I^{63 68 69}.

Secondo alcune osservazioni specifiche, il valproato ridurrebbe frequenza e intensità delle ricorrenze affettive

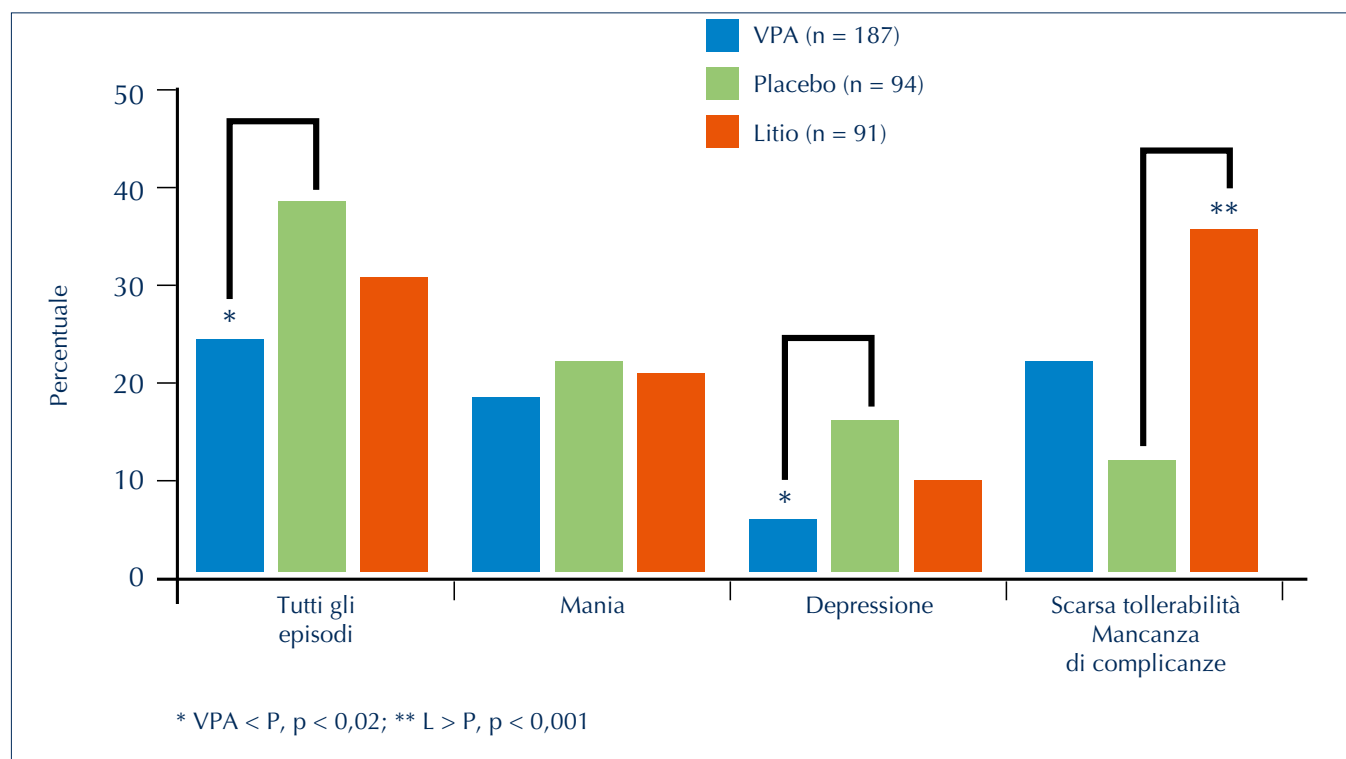


FIGURA 1.

Interruzioni premature⁵². *Premature discontinuation*.

anche nei pazienti con decorso a cicli rapidi. In questi casi, l'efficacia sarebbe evidente pure in monoterapia e risulterebbe superiore a quella mostrata dal litio^{16 51 63}.

Per quanto riguarda gli episodi ipomaniacali e il disturbo ciclotimico, sembra che questi rispondano a una concentrazione plasmatica anche minore rispetto a quella comunemente ritenuta essere la "soglia terapeutica", ovvero a livelli ematici compresi fra 20 e 45 µg/ml, corrispondenti a dosi che oscillano fra i 125 e i 500 mg/die⁷⁰.

Esistono poi alcuni studi in aperto che indicano l'efficacia dell'acido valproico in monoterapia nella profilassi degli attacchi di panico⁷¹⁻⁷⁴, prerogativa determinante per tutti quei pazienti che, a causa del rischio di viraggi espansivi, non siano candidabili al trattamento con antidepressivi.

Parziale ma documentata un'azione di contenimento del consumo di sostanze psicotrope, come pure un'attenuazione dei sintomi di astinenza da alcool e benzodiazepine. In questo senso, l'efficacia dell'acido valproico risulterebbe significativamente superiore a quella evidenziata dai sali di litio⁷⁵⁻⁷⁹.

Le esperienze più recenti relative all'impiego del valproato nei pazienti affettivi con disturbi da uso di sostanze in comorbidità risalgono al 2007. Nella fattispecie, Sattar ha condotto uno studio in aperto coinvolgendo 20 bipolari con dipendenza da alcool (n = 10) o stimolanti (n = 10), per una durata complessiva di 24 settimane. In questi soggetti, il valproato dimezzava i giorni dediti al consumo di sostanze (17,1 vs. 9,7). Tuttavia, data l'esiguità del campione, non si poteva escludere il contributo del caso (p = 0,07)⁸⁰.

Ancora nel 2007 Reoux et al. hanno effettuato uno studio randomizzato contro placebo, nel corso del quale hanno reclutato e seguito per 12 settimane consecutive un gruppo costituito da alcolisti con disturbi d'ansia e dell'umore, che avevano appena interrotto il consumo di etanolo. In questi pazienti, l'acido valproico favoriva il mantenimento dell'astensione, con un'efficacia più marcata nei soggetti con storia di sintomi ansiosi (p = 0,017). Oltre a promuovere l'astinenza, il trattamento con valproato sembrava migliorare i sintomi affettivi dei pazienti che al baseline evidenziavano un maggior impegno psicopatologico⁸¹.

Un ovvio motivo di preoccupazione, è costituito dalla possibilità che il trattamento degli alcolisti con acido valproico determini un incremento dei fenomeni di tossicità epatica e pancreatica. In realtà, nessuno degli studi condotti su alcolisti o bipolari con dipendenza da alcool in comorbidità, avrebbe confermato questa evenienza. Semmai, è stata documentata la tendenza a un miglioramento della funzionalità epatica, prevalentemente attribuito alla riduzione del consumo di alcool⁸²⁻⁸⁶. Tuttavia, occorre una particolare cautela prima di trarre conclusioni definitive, giacché i campioni in studio erano probabilmente troppo piccoli per evidenziare reazioni indesiderate solitamente piuttosto rare⁸⁷.

Studi condotti in aperto avrebbero pure evidenziato validi risultati nella mania infantile e giovanile, ovvero nei

bambini e nei ragazzi di età compresa tra gli 8 e i 18 anni, con un miglioramento clinico apprezzabile in circa i 3/5 dei casi, paragonabile a quello ottenuto con litio e carbamazepina⁸⁸⁻⁹².

L'acido valproico è inoltre efficace nel controllo delle manifestazioni affettive e comportamentali talora esito d'insufficienza mentale o di altre condizioni neurologiche come ad es. contusioni cerebrali, sclerosi multipla, epilessia, infezioni del SNC, ecc.⁹³⁻⁹⁵. Vengono poi riportate una sostanziale attività ed una discreta tollerabilità del valproato nel controllo dei sintomi maniacali dell'anziano, anche quando eccitamento ed aggressività siano secondari a forme di demenza senile⁹⁶⁻⁹⁹.

È stata anche suggerita l'utilità dell'anticonvulsivante nel contenimento dell'irritabilità riscontrabile in altre sindromi psichiatriche, come ad es. nel disturbo borderline di personalità e nella schizofrenia¹⁰⁰⁻¹⁰².

Tra le ulteriori proprietà, confermate sia da studi in aperto che da trial controllati-randomizzati, emerge l'utilità del valproato nella terapia dell'attacco acuto e nella prevenzione dell'emicrania¹⁰³⁻¹⁰⁸.

Strategie di combinazione

La presenza di forme resistenti ed il frequente riscontro di comorbidità ansiose o di ulteriori condizioni morbose (ad es. disturbo di panico, fobia sociale, disturbo da uso di sostanze, emicrania, ecc.), suggeriscono la potenziale utilità delle terapie di associazione, le quali rappresentano di fatto la comune prassi medica, pratica che gli studi clinici ed epidemiologici sembrano sostenere. Interessanti a questo proposito le conclusioni della ricerca coordinata da Ross Baldessarini e collaboratori negli Stati Uniti, nella quale veniva dimostrato che, ad un anno dalla prima prescrizione, soltanto il 44% dei pazienti bipolari riceveva una monoterapia, più spesso costituita da antidepressivi. Il restante 56% assumeva due o più farmaci, ovvero combinazioni di ansiolitico-sedativi, anti-convulsivanti, antipsicotici, litio e antidepressivi, riportati secondo un ordine di frequenza decrescente¹⁰⁹.

Osservazioni preliminari indicano che l'acido valproico può essere agevolmente utilizzato in combinazione con litio, carbamazepina, olanzapina, risperidone, quetiapina, aloperidolo e, con la dovuta cautela, con lamotrigina. I dati raccolti sostengono l'efficacia di tali strategie ed evidenziano un'incidenza di effetti collaterali non dissimile da quella registrata in monoterapia.

In un trial cross-over, i pazienti con disturbo bipolare refrattario trattati con l'associazione litio e acido valproico o litio, valproato e carbamazepina, mostravano una risposta superiore rispetto a coloro che assumevano litio o carbamazepina in monoterapia¹¹⁰. In uno studio randomizzato controllato in doppio cieco contro placebo, l'associazione dell'acido valproico con un antipsicotico atipico forniva

un maggior controllo sintomatologico sulla mania acuta rispetto alla combinazione antipsicotico più placebo; tra l'altro, l'associazione con il valproato sembrava consentire l'utilizzo di dosi minori del neurolettico¹¹¹.

In tre recenti studi l'associazione di olanzapina o risperidone con valproato o litio in pazienti maniacali è stata più efficace della sola somministrazione degli stabilizzatori¹¹²⁻¹¹⁴.

In fase di mantenimento, l'aggiunta dell'acido valproico al litio migliorerebbe l'esito del trattamento rispetto al solo litio. In un primo studio in aperto, l'add-on di valproato a pazienti bipolari non responsivi al litio, incrementava significativamente la durata media del periodo intercritico¹¹⁵. In un altro studio, randomizzato verso placebo, l'inserimento dell'acido valproico in pazienti che già assumevano litio, determinava una significativa riduzione del rischio di ricorrenza rispetto ai pazienti trattati con litio in monoterapia¹¹⁶.

Numerose altre esperienze suggeriscono l'efficacia e la tollerabilità delle combinazioni tra acido valproico e litio^{117 118}, nonché tra valproato e carbamazepina^{40 119}.

L'associazione tra acido valproico e lamotrigina infine, sembra esercitare un utile effetto sinergico in quanto, se il primo è più efficace nella prevenzione delle ricorrenze maniacali, la lamotrigina lo è per la profilassi della ricadute depressive. Purtroppo, la competizione coi sistemi di glucuronizzazione epatica determina un prolungamento dell'emivita della lamotrigina, che renderebbe ragione di un'incrementata incidenza di effetti collaterali cutanei. Tuttavia, tale combinazione resta possibile ed è di fatto spesso impiegata, a patto di dimezzare i dosaggi della lamotrigina.

Sono stati recentemente pubblicati i risultati di alcuni studi clinici condotti a lungo termine in pazienti affetti da disturbo bipolare di tipo I, nei quali la combinazione fra quetiapina ed un timo-regolatore (litio o acido valproico), veniva confrontata con il solo stabilizzatore (associato a placebo). In entrambi gli studi, l'associazione dei farmaci attivi evidenziava un'efficacia maggiore rispetto alla monoterapia con timo-regolatori^{120 121}. Anche se si potrebbe obiettare l'assenza di un braccio di controllo in monoterapia con quetiapina, da questa esperienza emerge comunque il ruolo fondamentale degli stabilizzatori tradizionali (valproato e litio), a cui possono essere utilmente associati i nuovi presidi farmacologici, sì da perseguire il miglior risultato terapeutico.

Predittori di risposta all'acido valproico

Esistono alcune caratteristiche cliniche del disturbo bipolare che si associano a una maggiore probabilità di risposta al valproato, sia in monoterapia che come trattamento aggiuntivo, nella fase acuta come nella profilassi a lungo termine. Queste condizioni includono:

- mania non psicotica: in questo caso l'acido valproico è spesso efficace anche in monoterapia⁵¹;
- mania disforica o con sintomi depressivi (stati misti): la presenza di importante irritabilità o di sintomi depressivi in mania predice una risposta favorevole al valproato piuttosto che al litio o alla carbamazepina^{20 28 43 44 124-125};
- scarsa risposta al litio: il passaggio al valproato è una strategia utile in una proporzione che può giungere sino al 50% dei pazienti non responder al litio^{16 21};
- elevato numero di ricorrenze maniacali o depressive: i pazienti con molteplici episodi affettivi in anamnesi o comunque con una lunga storia di malattia, risponderebbero più favorevolmente al valproato che al litio^{34 35 126}.
- rapida ciclicità (oltre 4 episodi affettivi all'anno): in questo caso la risposta sarebbe analoga a quella rilevata nei pazienti non rapido-ciclici¹⁶;
- comorbidità con abuso di sostanze: l'anticonvulsivante limiterebbe il consumo di neurodepressivi od almeno sembra contenere la sintomatologia astinenziale da alcool e sedativo-ipnotici^{76 78 79 127};
- esordio tardivo (oltre i 50 anni);
- presenza di emicrania;
- mania secondaria a condizioni mediche generali: la presenza di patologie internistiche o di condizioni neurologiche quali ritardo mentale, infezioni del SNC, contusioni cerebrali, demenza, sclerosi multipla, anomalie elettroencefalografiche non parossistiche, ecc. sembra predisporre ad una maggior risposta all'acido valproico piuttosto che al litio^{5 94 95 128-131};
- efficacia in acuto: la presenza di una risposta positiva al valproato durante l'episodio iniziale di malattia, deporrebbe a favore dell'efficacia anche nella fase di mantenimento.

Titolazione, interazioni farmacologiche e tollerabilità

Il trattamento della mania è solitamente iniziato ad un dosaggio iniziale pari a 10-15 mg/kg/die che, grazie alla disponibilità di formulazioni a lento rilascio, può essere assunto anche in mono-somministrazione giornaliera. La titolazione standard prevede un incremento posologico ogni 1-3 giorni, sino a una dose massima di 20-30 mg/kg/die, solitamente necessaria per raggiungere una concentrazione plasmatica compresa fra 50 e 100 µg/ml. D'altro canto, è stato dimostrato che i pazienti maniacali sono in grado di tollerare dosi di attacco pari a 30 mg/kg/die in prima ed in seconda giornata, successivamente ridotte a 20 mg/kg/die, una strategia di carico (carico orale) che consentirebbe di accelerare la risposta terapeutica, senza determinare una maggiore incidenza di effetti collaterali³⁶⁻³⁸ (Fig. 2).

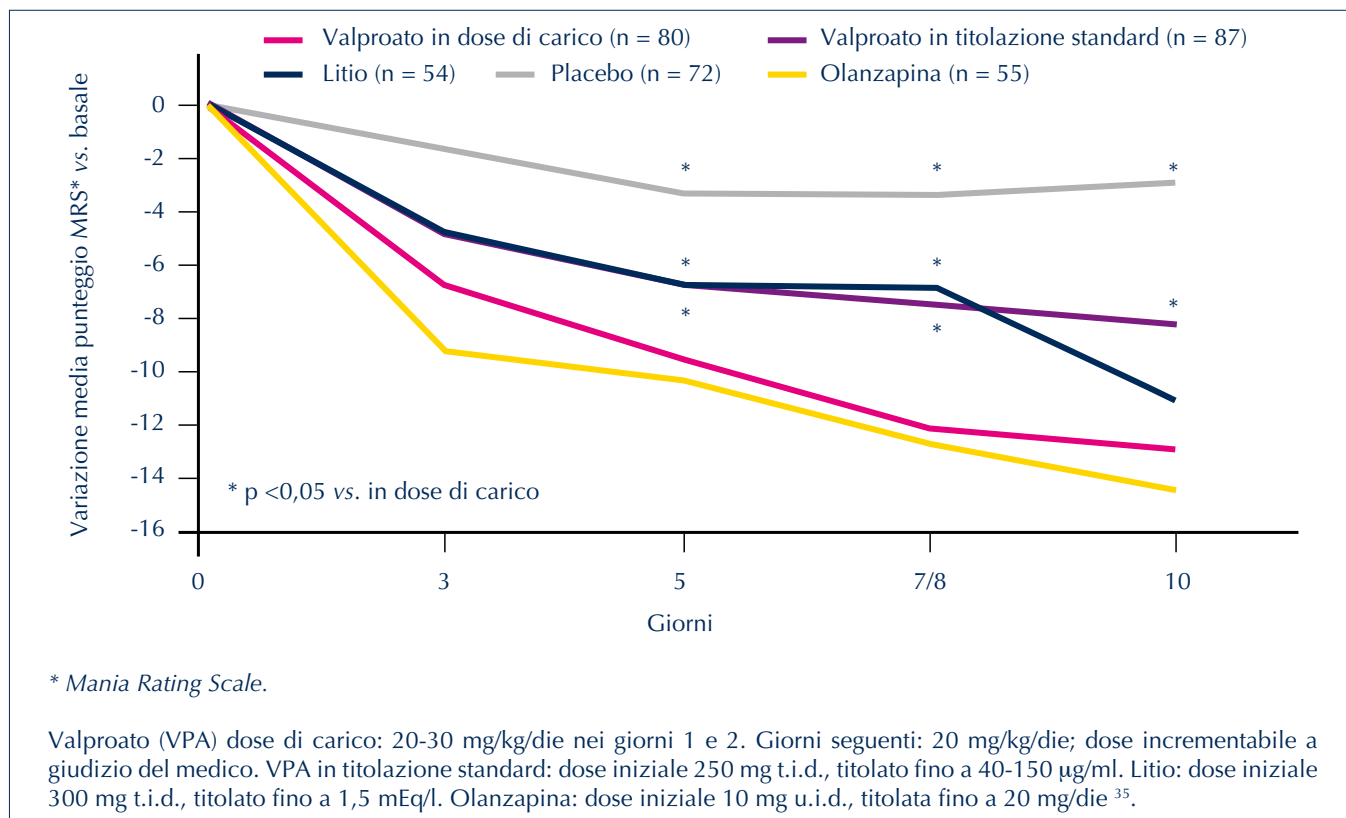


FIGURA 2.

Analisi cumulata di 3 studi randomizzati in doppio cieco, controllati vs. placebo e/o trattamento attivo, della durata di almeno 10 giorni. *Cumulative analysis of 3 double blind randomized trials, controlled vs. placebo and/or active treatment, for at least 10 days.*

Ad ogni modo, la correlazione tra finestra terapeutica e risposta clinica non è sempre così stretta: infatti, sembra che le forme bipolari rapido-cicliche "mild" e la ciclotimia possano rispondere a concentrazioni plasmatiche anche inferiori ai 45-50 µg/ml ⁷⁰, mentre in alcuni pazienti maniacali si osserva un miglioramento significativo solo per concentrazioni superiori ai 150 µg/ml o addirittura prossime ai 200 µg/ml ¹⁵. Tuttavia, livelli ematici superiori ai 110-125 µg/ml sono associati a una più alta incidenza di effetti collaterali, principalmente sedazione, tremore, incremento ponderale, perdita di capelli, riduzione di piastrine e leucociti ¹³².

Numerose sono le interazioni dell'acido valproico con altri farmaci, sia per competizione coi siti di legame proteico, sia per la condivisione delle vie di bio-trasformazione ¹³³⁻¹³⁶. In effetti, tramite il meccanismo dello spiazzamento o attraverso l'inibizione metabolica, il valproato può aumentare i livelli di svariati farmaci come gli antidepressivi triciclici ed eventuali altri antiepilettici (ad es. la carbamazepina). D'altro canto, la somministrazione di farmaci a elevato legame proteico (come l'acido acetilsalicilico), tende a determinare un incremento della frazione libera di acido valproico. Viceversa, gli induttori enzimatici co-

me la carbamazepina, la fenitoina e i barbiturici, rendono più efficiente il catabolismo del sistema microsomiale epatico (citocromo p450), accelerando l'eliminazione del valproato, ciò che ne causa una riduzione dei livelli plasmatici. Ad ogni modo, molte delle reazioni ipotizzate sono più importanti sul piano teorico che dotate di un reale impatto clinico e sono comunque contenibili con un semplice aggiustamento del dosaggio.

Benché si tratti di un farmaco generalmente ben tollerato, gli effetti collaterali dell'acido valproico possono includere gastralgia, nausea, vomito, diarrea, sedazione, tremore, alopecia, iperfagia e incremento ponderale. Meno frequenti ma possibili sono l'allungamento dei tempi di sanguinamento e le ecchimosi da interferenza con l'attività piastrinica, l'iperammoniemia, le irregolarità mestruali fino all'amenorrea. Rarissime la depressione midollare e l'epatite tossica. Tali avversità si verificano più spesso nei primi tre mesi di trattamento e sono limitate quasi esclusivamente ai bambini, in particolare al di sotto dei tre anni. Sono infine riportati casi del tutto eccezionali di pancreatite acuta.

L'acido valproico è un farmaco estremamente maneggevole ed in genere ben tollerato, tant'è che le uniche vere

controindicazioni sono rappresentate dalle gravi epatopatie e dal primo trimestre di gravidanza. In ogni caso, all'inizio del trattamento e nei primi 6 mesi di terapia, è suggerita la valutazione della funzionalità epatica, ematologica e pancreatica. È pertanto necessario il periodico monitoraggio di emocromo, transaminasi, γ -GT, LDH, bilirubina, fosfatasi alcalina, tempo di protrombina ed eventualmente dell'amilasi pancreatica. In seguito, sarebbe buona norma ripetere tali controlli con una cadenza che, a seconda del paziente, può oscillare fra i 6 mesi ed i 2 anni.

Donne in età fertile

L'utilizzo di acido valproico è stato associato a una maggiore incidenza di irregolarità mestruali ed all'insorgenza della sindrome dell'ovaio policistico (PCOS). Questa condizione rappresenta un'importante causa d'infertilità e già nella popolazione generale mostra una prevalenza tutt'altro che trascurabile, affliggendo tra il 4 ed il 12% delle donne. Tuttavia, questo risultato non è stato replicato in tutti gli studi effettuati, mentre sembra che l'associazione coinvolga soprattutto le pazienti trattate per epilessia del lobo temporale, già di per sé colpite da una maggior incidenza della PCOS¹³⁷⁻¹⁴¹.

Gravidanza e allattamento

Un discorso a parte merita invece l'utilizzo del valproato in corso di gravidanza, poiché risulta che dall'1 al 5% dei feti esposti durante le prime 10 settimane di gestazione, sviluppi malformazioni congenite, specie difetti di chiusura del tubo neurale come ad es. la spina bifida¹⁴²⁻¹⁴³. Tale rischio, che controindica l'assunzione di acido valproico nel primo trimestre, è incrementato dall'esposizione ad altri farmaci teratogeni¹⁴⁴ e sarebbe invece minore in monoterapia, specie se effettuata a basso dosaggio, rispettando una minore concentrazione plasmatica. L'incidenza sembra ulteriormente contenuta

dalla supplementazione con selenio e acido folico⁴⁻¹⁴². Ad ogni modo, qualora l'acido valproico non sia stato tempestivamente sospeso, è buona norma controllare i livelli di alfa-fetoproteina (l'aumento depone per un maggior rischio teratogenico) e intensificare i controlli morfologici ecografici.

L'acido valproico viene escreto soltanto in minima parte nel latte, raggiungendo nel siero fetale una concentrazione pari allo 0,9-2,3% (massimo registrato il 6%) della valproatemia materna, che coincide con livelli oscillanti tra 0,7 ed 1,56 $\mu\text{g/ml}$ ¹⁴⁵⁻¹⁴⁶. Al contrario del litio, che viene significativamente assorbito fino a dare fenomeni di tossicità neonatale, non vi sono pertanto controindicazioni assolute all'impiego dell'acido valproico in allattamento.

Conclusioni

Sono ormai molteplici gli studi clinici che suggeriscono l'utilità del valproato sia nel trattamento delle fasi acute di eccitamento maniaco, che nella prevenzione delle ricorrenze maniacali e presumibilmente anche di quelle depressive del disturbo bipolare¹⁵⁻⁴⁸⁻⁵¹. L'efficacia, sovrapponibile a quella dei sali di litio, lo ha reso farmaco di riferimento per la valutazione dell'attività delle nuove molecole in una moltitudine di trial clinici⁵²⁻⁵⁶. Alcune ricerche, inoltre, hanno evidenziato una risposta migliore rispetto al litio, in tutte quelle forme maniacali con associata componente depressiva (come ad esempio la mania disforica). La letteratura indica poi risultati favorevoli anche nelle forme a cicli rapidi, notoriamente poco responsive al litio, così come in caso di comorbidità con disturbi d'ansia (disturbo di panico). È stata infine segnalata l'efficacia del valproato nel controllo della sintomatologia astinenziale da neuro-depressivi (alcol, sedativo-ipnotici), suggerendone l'utilità nel trattamento della comorbidità coi disturbi da uso di sostanze, che non di rado complicano il decorso del disturbo bipolare¹³² (Tab. III).

TABELLA III.

Impiego clinico del valproato. *Clinical use of valproate.*

Efficace:

- in differenti tipi di mania: classica, mista, psicotica, irritabile
- nella prevenzione degli episodi affettivi nel lungo termine
- nella rapida ciclicità
- indipendentemente dal numero di episodi affettivi precedenti (pazienti cronici)
- in comorbidità: disturbo da uso di sostanze (alcol), panico, borderline
- in monoterapia e in associazione

Buona efficacia nel trattamento degli episodi depressivi

Facilmente associabile ad altri farmaci per il trattamento del disturbo bipolare

Prima scelta nei pazienti non responsivi, con scarsa tollerabilità o con controindicazioni al litio

Buon rapporto rischio/beneficio

Lo spettro di impiego dell'acido valproico riveste un grande rilievo sul piano clinico, soprattutto specie considerando la relativa sicurezza e maneggevolezza del farmaco rispetto al litio, con un miglior profilo di interazioni farmacocinetiche, un indice terapeutico sensibilmente più ampio ed una bassa letalità in caso di overdose⁵⁷⁻⁵⁸. In effetti, sulla base degli studi comparativi svolti, il valproato ha mostrato una tollerabilità migliore del litio, associandosi a una minore incidenza di effetti collaterali quali nausea, vomito, diarrea, tremore, ipotiroidismo e a una più limitata compromissione cognitiva. Come conseguenza di ciò anche i tassi d'interruzione della terapia sono risultati sensibilmente inferiori nei pazienti trattati con acido valproico rispetto a quelli trattati con litio¹⁶⁻⁵²⁻⁵⁹.

Quando confrontato con la carbamazepina, il valproato ha dato prova di maggior efficacia, a fronte di un minor impegno epatico e di una compromissione cognitiva decisamente più contenuta²⁸⁻¹⁴⁷⁻¹⁵⁰. Negli studi comparativi effettuati con olanzapina, infine, il farmaco ha evidenziato un'analoga attività preventiva sulle ricorrenze affettive²⁶. Nei pazienti trattati con valproato, tuttavia, l'incremento ponderale e le alterazioni del profilo glucidico e lipidico sono risultati sensibilmente inferiori rispetto a coloro che assumevano olanzapina.

L'acido valproico può essere utilizzato con buona maneggevolezza anche in terapia aggiuntiva o di combinazione, nel qual caso, tenuti in debita considerazione i risvolti farmacocinetici (può elevare il livelli ematici dei farmaci co-somministrati), mostrerebbe un'incidenza di effetti collaterali non dissimile da quella registrata in monoterapia. Nella pratica corrente, infatti, la maggior parte dei pazienti con disturbo bipolare, per la complessità del quadro clinico e le difficoltà incontrate nel conseguimento di un equilibrio ottimale, viene di fatto trattata ricorrendo alla combinazione di più molecole. In questi casi è indispensabile utilizzare uno stabilizzatore non soltanto efficace, ma anche gravato da poche interazioni con i farmaci di volta in volta associati, a seconda delle esigenze terapeutiche contingenti.

Nella terapia di mantenimento del disturbo bipolare è approccio ragionevole (e la sperimentazione clinica lo conferma) proseguire il trattamento con acido valproico in tutti quei pazienti che ne hanno tratto beneficio in acuto. Probabilmente, la risposta iniziale al valproato "seleziona" quei soggetti che continueranno a reagire favorevolmente al farmaco anche in fase di prosecuzione della cura.

Alcune osservazioni depongono infine a favore dell'efficacia del valproato anche nella profilassi delle ricadute del disturbo bipolare di II tipo¹⁵⁻⁶³⁻⁶⁷⁻⁶⁹⁻¹¹⁵, condizione in cui la risposta potrebbe essere già evidente per concentrazioni plasmatiche inferiori ai 50 µg/ml⁷⁰. Per tutte queste ragioni, l'utilizzo dell'acido valproico si è progressivamente diffuso, tanto che oggi è ritenuto uno dei trattamenti di prima

scelta per le fasi acute maniacali o miste e per la profilassi del disturbo bipolare.

Sulla base della nostra esperienza e della casistica che incontriamo nella pratica clinica quotidiana, si possono delineare dei candidati tipo al trattamento con acido valproico: tra di essi certamente il paziente non responsivo o intollerante alla terapia con sali di litio, il soggetto con scarsa compliance ai trattamenti o alle indagini ematochimiche che questi eventualmente comportano, o il paziente che, per condizioni mediche generali, abbia una specifica controindicazione al litio (ad es. insufficienza renale conclamata, sindrome del nodo del seno malato, epilessia). Ci sembra poi opportuno includere i pazienti bipolari con tendenza all'iper-reattività emotiva e comorbidità coi disturbi d'ansia, ivi incluso il disturbo di panico, specie coloro per i quali sia controindicato il trattamento con antidepressivi. Riteniamo infine che il valproato rappresenti lo stabilizzatore di scelta nei bipolari con associati disturbi da uso di sostanze, particolarmente alcool e benzodiazepine. L'acido valproico sembra quindi rappresentare oggi un composto di riferimento nella terapia dei pazienti affetti da disturbo bipolare nelle sue varie forme, proprio per le caratteristiche di duttilità e flessibilità che permettono al medico di utilizzarlo in differenti situazioni cliniche.

La ricerca futura dovrà confermare molte delle osservazioni sinora condotte. In particolare, sono necessari studi a lungo termine che possano fornire informazioni utili sulla reale praticabilità dei trattamenti profilattici, così da rendere disponibile una base empirica per la valutazione corretta del rapporto costi/benefici. Infine, una maggiore attenzione dovrà essere dedicata allo studio delle varie associazioni farmacologiche che, ad oggi, rappresentano una pratica diffusa non sostenuta da un adeguato supporto sperimentale.

Conflitti di interesse

Il dott. Nicola Mosti ha ricevuto grant di ricerca da Sanofi-Aventis.

Il dott. Giulio Perugi è stato consulente di Sanofi Aventis, Bristol Myers Squibb, Astra Zeneca, Eli Lilly, Boehringer-Ingelheim; ha ricevuto grant/supporto per la ricerca da Eli Lilly, Astra Zeneca, Boehringer-Ingelheim, GlaxoSmithKline; è nello speaker/advisory board di Sanofi Aventis, Bristol Myers Squibb, Astra Zeneca, Eli Lilly, Boehringer-Ingelheim, GlaxoSmithKline, Pfizer, Wyeth, Janssen-Cilag, Lundbeck.

Bibliografia

- 1 Meunier H, Carraz G, Meunier V. *Proprietes pharmacodynamiques de l'acide n-propylacetique*. Therapie 1975;18:435-8.
- 2 Lambert PA, Carraz G, Borselli S, et al. *Action neuropsychotrope d'un nouvel anti-epileptique: Le Depamide*. Ann Med Psychol 1966;1:707-10.

- 3 Perucca E. *Pharmacological and therapeutic properties of valproate - A summary after 35 years of clinical experience.* CNS Drugs 2002;16:695-714.
- 4 Wilder BJ. *Pharmacokinetics of valproate and carbamazepine.* J Clin Psychopharmacol 1992;12(Suppl):S64-8.
- 5 Sifaka-Kapadai A, Patiris M, Bowden C, et al. *Incorporation of [³H]valproic acid into lipids in GT1-7 neurons.* Biochem Pharmacol 1998;56:207-12.
- 6 Yuan PX, Huang LD, Jiang YM, et al. *The mood stabilizer valproic acid activates mitogen-activated protein kinases and promotes neurite growth.* J Biol Chem 2001;276:31674-83.
- 7 Post RM, Weiss SR, Chuang DM. *Mechanisms of action of anticonvulsants in affective disorders: comparisons with lithium.* J Clin Psychopharmacol 1992;12(1 Suppl):S23-35.
- 8 Loeschner W. *Basic Pharmacology of valproate - A review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy.* CNS Drugs 2002;16:669-94.
- 9 Watson DG, Watterson JM, Lenox RH. *Sodium valproate down-regulates the myristoylated alanine-rich C kinase substrate (MARCKS) in immortalized hippocampal cells: a property of protein kinase C-mediated mood stabilizers.* J Pharmacol Exp Ther 1998;285:307-16.
- 10 Gould TD, Chen G, Manji HK. *In vivo evidence in the brain for lithium inhibition of glycogen synthase kinase-3.* Neuropsychopharmacology 2004;29:32-8.
- 11 Gray NA, Zhou R, Du J, et al. *The use of mood stabilizers as plasticity enhancers in the treatment of neuropsychiatric disorder.* J Clin Psychiatry 2003;64(Suppl 5):3-17.
- 12 Harwood AJ, Agam G. *Search for a common mechanism of mood stabilizers.* Biochem Pharmacol 2003;66:179-89.
- 13 Einat, H., et al. *The role of the extracellular signal-regulated kinase signaling pathway in mood modulation.* J Neurosci 2003;23:7311-6.
- 14 Manji HK, Eccheberrigaray R, Chen G, et al. *Lithium decreases membrane-associated protein kinase C in hippocampus: selectivity for the alpha isozyme.* J Neurochem 1993;61:2303-10.
- 15 McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG Jr, et al. *Valproate in the treatment of bipolar disorder: literature review and clinical guidelines.* J Clin Psychopharmacol 1992;12(1 Suppl):S42-52.
- 16 Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, et al. *Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group.* JAMA 1994;271:918-24.
- 17 American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (Revision).* Am J Psychiatry 2002;159(Suppl 4):1-50.
- 18 Brennan RW, Sandyk R, Borsook D. *Use of sodium valproate in the management of affective disorders: basic and clinical aspects.* In: Emrich HM, Okuma T, Muller AA, editors. *Anticonvulsants in affective disorders.* Amsterdam: Excerpta Medica 1984, pp. 56-65.
- 19 Emrich HM, Dose M, von Zerssen D. *The use of sodium valproate, carbamazepine and oxcarbazepine in patients with affective disorders.* J Affect Disord 1985;8:243-50.
- 20 Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P, et al. *A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania.* Am J Psychiatry 1992;149:108-11.
- 21 Pope HG Jr, McElroy SL, Keck PE Jr, et al. *Valproate in the treatment of acute mania. A placebo-controlled study.* Arch Gen Psychiatry 1991;48:62-8.
- 22 Post RM, Berrettini W, Uhde TW, et al. *Selective response to the anticonvulsant carbamazepine in manic-depressive illness: a case study.* J Clin Psychopharmacol 1984;4:178-85.
- 23 Keck PE Jr, McElroy SL, Tugrul KC, et al. *Valproate oral loading in the treatment of acute mania.* J Clin Psychiatry 1993;54:305-8.
- 24 Keck PE Jr, McElroy SL. *Carbamazepine and valproate in the maintenance treatment of bipolar disorder.* J Clin Psychiatry 2002;63(Suppl 10):13-7.
- 25 Tohen M, Castillo J, Pope HG Jr, et al. *Concomitant use of valproate and carbamazepine in bipolar and schizoaffective disorders.* J Clin Psychopharmacol 1994;14:67-70.
- 26 Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, et al. *Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study.* Am J Psychiatry 2003;160:1263-71.
- 27 Zajecka JM, Weisler R, Sachs G, et al. *A comparison of the efficacy, safety, and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder.* J Clin Psychiatry 2002;63:1148-55.
- 28 Vasudev K, Goswami U, Kohli K. *Carbamazepine and valproate monotherapy: feasibility, relative safety and efficacy, and therapeutic drug monitoring in manic disorder.* Psychopharmacology (Berl) 2000;150:15-23.
- 29 Weisler RH, Kalali AH, Ketter TA. *SPD417 Study Group. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes.* J Clin Psychiatry 2004;65:478-84.
- 30 McElroy SL, Keck PE, Stanton SP, et al. *A randomized comparison of divalproex oral loading versus haloperidol in the initial treatment of acute psychotic mania.* J Clin Psychiatry 1996;57:142-6.
- 31 Bowden C, Gogus A, Grunze H, et al. *A 12-week, open, randomized trial comparing sodium valproate to lithium in patients with bipolar I disorder suffering from a manic episode.* Int Clin Psychopharmacol 2008;23:254-62.
- 32 Bowden C, Mosolov S, Hranov L, et al. *Efficacy of valproate versus lithium in mania or mixed mania: a randomized, open 12-week trial.* Int Clin Psychopharmacol 2010;25:60-7.
- 33 Smith LA, Cornelius V, Warnock A, et al. *Pharmacological interventions for acute bipolar mania: a systematic review of randomized placebo-controlled trials.* Bipolar Disord 2007;9:551-60.
- 34 Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, et al. *Differential effect of number of previous episodes of affective disorder on response to lithium or divalproex in acute mania.* Am J Psychiatry 1999;156:1264-6.

- 35 Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, et al. *Mania: differential effects of previous depressive and manic episodes on response to treatment.* Acta Psychiatr Scand 2000;101:444-51.
- 36 Hirschfeld RM, Allen MH, McEvoy JP, et al. *Safety and tolerability of oral loading divalproex sodium in acutely manic bipolar patients.* J Clin Psychiatry 1999;60:815-8.
- 37 Oluboka OJ, Bird DC, Kutcher S, et al. *A pilot study of loading versus titration of valproate in the treatment of acute mania.* Bipolar Disord 2002;4:341-5.
- 38 Hirschfeld RM, Baker JD, Wozniak P, et al. *The safety and early efficacy of oral-loaded divalproex versus standard-titration divalproex, lithium, olanzapine, and placebo in the treatment of acute mania associated with bipolar disorder.* J Clin Psychiatry 2003;67:841-6.
- 39 Keck PE Jr, McElroy SL, Vuckovic A, et al. *Combined valproate and carbamazepine treatment of bipolar disorder.* J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1992;4:319-22.
- 40 Ketter TA, Pazzaglia PJ, Post RM. *Synergy of carbamazepine and valproic acid in affective illness: case report and review of the literature.* J Clin Psychopharmacol 1992;12:276-81.
- 41 McElroy SL, Pope HG Jr. *Use of anticonvulsants in psychiatry: recent advances.* Clifton, NJ: Oxford Health Care 1988.
- 42 Suppes T, McElroy SL, Gilbert J. *Clozapine in the treatment of dysphoric mania.* Biol Psychiatry 1992;32:270-80.
- 43 Swann AC, Bowden CL, Morris D, et al. *Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex.* Arch Gen Psychiatry 1997;54:37-42.
- 44 Bowden CL. *Predictors of response to divalproex and lithium.* J Clin Psychiatry 1995;56(Suppl 3):25-30.
- 45 Himmelhoch JM. *The sources of characterologic presentations of mixed bipolar states.* Clin Neuropharmacol 1992;15(Suppl 1):A630-1.
- 46 Schatzberg AF. *Bipolar disorder: recent issues in diagnosis and classification.* J Clin Psychiatry 1998;59(Suppl):35-6.
- 47 Prien RF, Himmelhoch JM, Kupfer DJ. *Treatment of mixed mania.* J Affect Disord 1988;15:9-15.
- 48 Lambert PA. *Acute and prophylactic therapies of patients with affective disorders using valpromide (dipropylacetamide).* In: Emrich HM, Okuma T, Muller AA, editors. *Anti-convulsants in affective disorders.* Amsterdam, The Netherlands: Excerpta Medica 1984, pp. 33-44.
- 49 Bowden C. *The effectiveness of divalproate in all forms of mania and the broader bipolar spectrum: many questions, few answers.* J Affect Disord 2004;79(Suppl 1):S9-14.
- 50 Bowden CL, Swann AC, Calabrese JR, et al. *Maintenance clinical trials in bipolar disorder: design implications of the divalproex-lithium-placebo study.* Psychopharmacol Bull 1997;33:693-9.
- 51 Calabrese JR, Woyshville MJ, Kimmel SE, et al. *Predictors of valproate response in bipolar rapid cycling.* J Clin Psych 1993;13:280-3.
- 52 Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, et al. *A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group.* Arch Gen Psychiatry 2000;57:481-9.
- 53 Lambert PA, Venaud G. *Comparative study of valpromide versus lithium as prophylactic treatment in affective disorders.* Nervure 1992;5:57-65.
- 54 Bowden CL. *Acute and maintenance treatment with mood stabilizers.* Int J Neuropsychopharmacol 2003;6:269-75.
- 55 Keck PE Jr. *Evaluation and management of breakthrough depressive episode.* J Clin Psychiatry 2004;65:11-5.
- 56 Bowden CL. *Valproate in mania.* In: Manji HK, Bowden CL, Belmaker RH, editors. *Bipolar medication: mechanisms of action.* Washington, DC: American Psychiatric Press 2000, pp. 357-65.
- 57 Ketter TA, Post RM, Worthington K. *Principles of clinically important drug interactions with carbamazepine. Part II.* J Clin Psychopharmacol 1991;11:306-13.
- 58 Ketter TA, Post RM, Worthington K. *Principles of clinically important drug interactions with carbamazepine. Part I.* J Clin Psychopharmacol 1991;11:198-203.
- 59 Vencovsky E, Soucek K, Zateckà I. *Comparison of side effects of lithium and dipropylacetamide (Depamide).* Ceskoslovenskà Psychiatrie 1983;79:223-7.
- 60 Smith LA, Cornelius VR, Warnock A, et al. *Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials.* Bipolar Disord 2007;9:394-412.
- 61 Puzynski S, Klosiewicz L. *Valproic acid as a prophylactic agent in affective and schizoaffective disorders.* Psychopharmacol Bull 1984;20:151-9.
- 62 McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG Jr, et al. *Valproate in the treatment of rapid-cycling bipolar disorder.* J Clin Psychopharmacol 1988;8:275-9.
- 63 Calabrese JR, Delucchi GA. *Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder.* Am J Psychiatry 1990;147:431-4.
- 64 Winsberg ME, DeGolia SG, Strong CM, et al. *Divalproex therapy in medication-naïve and mood-stabilizer-naïve bipolar II depression.* J Affect Disord 2001;67:207-12.
- 65 Smith LA, Cornelius VR, Azorin JM, et al. *Valproate for the treatment of acute bipolar depression: systematic review and meta-analysis.* J Affect Disord 2010;122:1-9.
- 66 Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. *Divalproex sodium versus placebo in the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis.* J Affect Disord 2010;124:228-34.
- 67 Hayes SG. *Long-term use of valproate in primary psychiatric disorders.* J Clin Psychiatry 1989;50(Suppl):35-9.
- 68 Gyulai L, Bowden CL, McElroy SL, et al. *Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression.* Neuropsychopharmacology 2003;28:1374-82.
- 69 Calabrese JR, Markovitz PJ, Kimmel SE, et al. *Spectrum of*

- efficacy of valproate in 78 rapid-cycling bipolar patients. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12(1 Suppl):S53-6.
- ⁷⁰ Jacobsen FM. *Low-dose valproate: a new treatment for cyclothymia, mild rapid cycling disorders, and premenstrual syndrome.* *J Clin Psychiatry* 1993;54:229-34.
- ⁷¹ Baetz M, Bowen RC. *Efficacy of divalproex sodium in patients with panic disorder and mood instability who have not responded to conventional therapy.* *Can J Psych* 1998;43:73-77.
- ⁷² Woodman CL, Noyes R Jr. *Panic disorder: treatment with valproate.* *J Clin Psych* 1994;55:134-6.
- ⁷³ Keck PE Jr, Taylor VE, Tugrul KC, et al. *Valproate treatment of panic disorder and lactate-induced panic attacks.* *Biol Psych* 1993;33:542-6.
- ⁷⁴ Primeau F, Fontaine R, Beauclair L. *Valproic acid and panic disorder.* *Can J Psych* 1990;35:248-50.
- ⁷⁵ Salloum IM, Cornelius JR, Daley DC, et al. *Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: a double-blind placebo-controlled study.* *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:37-45.
- ⁷⁶ Hertzman M. *Divalproex sodium to treat concomitant substance abuse and mood disorders.* *J Subst Abuse Treat* 2000;18:371-2.
- ⁷⁷ Brady KT, Sonne SC. *The relationship between substance abuse and bipolar disorder.* *J Clin Psychiatry* 1995;56(Suppl 3):19-24.
- ⁷⁸ Bocci U, Beretta G. *Esperienze sugli alcolisti e tossicomania con dipropilacetato di sodio.* *Lav Neuropsichiatri* 1976;58:51-61.
- ⁷⁹ Goldberg JF, Garno JL, Leon AC, et al. *A history of substance abuse complicates remission from acute mania in bipolar disorder.* *J Clin Psychiatry* 1999;60:733-40.
- ⁸⁰ Sattar SP. *Valproate in the treatment of bipolar disorder and comorbid substance abuse: a 24-week open label trial.* *Biol Psychiatry* 2007;61(Suppl):S46.
- ⁸¹ Reoux JP, Malte CA, Farr, CL, et al. *Controlled trial of extended release divalproex sodium in alcohol dependent patients with subsyndromal psychiatric symptoms.* 18th Annual Meeting and Symposium of the American Academy of Addiction Psychiatry (AAP), Coronado, CA, 2007.
- ⁸² Frye MA, Salloum IM. *Bipolar disorder and comorbid alcoholism: prevalence rate and treatment considerations.* *Bipolar Disord* 2006;8:677-85.
- ⁸³ Bryant AE 3rd, Dreifuss FE. *Valproic acid hepatic fatalities. III. U.S. experience since 1986.* *Neurology* 1996;46:465-9.
- ⁸⁴ Jimenez-Rodriguezvila M, Caro-Patón A, Conde M, et al. *Side-effects of sodium valproate, mainly related to its hepatic and pancreatic toxicity.* *Int J Clin Pharmacol Res* 1986;6:217-24.
- ⁸⁵ Dreifuss FE, Santilli N, Langer DH, et al. *Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review.* *Neurology* 1987;37:379-85.
- ⁸⁶ Dreifuss FE, Langer DH. *Hepatic considerations in the use of antiepileptic drugs.* *Epilepsia* 1987;28(Suppl 2):S23-9.
- ⁸⁷ Azorin JM, Bowden CL, Garay RP, et al. *Possible new ways in the pharmacological treatment of bipolar disorder and comorbid alcoholism.* *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010;6:37-46.
- ⁸⁸ Papatheodorou G, Kutcher SP. *Divalproex sodium treatment in late adolescent and young adult acute mania.* *Psychopharmacol Bull* 1993;29:213-9.
- ⁸⁹ Mandoki MW. *Valproate-lithium combination and verapamil ad treatments of bipolar disorder in children and adolescents.* *Neuropsychopharmacology* 1993;9(Suppl):S183.
- ⁹⁰ Deltito JA, Levitan J, Damore J, et al. *Naturalistic experience with the use of divalproex sodium on an in-patient unit for adolescent psychiatric patients.* *Acta Psychiatr Scand* 1998;97:236-40.
- ⁹¹ Kowatch RA, Suppes T, Carmody TJ, et al. *Effect size of lithium, divalproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder.* *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:713-20.
- ⁹² Kastner T, Friedman DL, Plummer AT, et al. *Valproic acid for the treatment of children with mental retardation and mood symptomatology.* *Pediatrics* 1990;86:467-72.
- ⁹³ Stoll AL, Banov M, Kolbrener M, et al. *Neurologic factors predict a favorable valproate response in bipolar and schizoaffective disorders.* *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:311-3.
- ⁹⁴ McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG Jr. *Sodium valproate: its use in primary psychiatric disorders.* *J Clin Psychopharmacol* 1987;7:16-24.
- ⁹⁵ Kahn D, Stevenson E, Douglas CJ. *Effect of sodium valproate in three patients with organic brain syndromes.* *Am J Psychiatry* 1988;145:1010-1.
- ⁹⁶ McFarland BH, Miller MR, Straumfjord AA. *Valproate use in the older manic patient.* *J Clin Psychiatry* 1990;51:479-81.
- ⁹⁷ Narayan M, Nelson JC. *Treatment of dementia with behavioral disturbance using divalproex or a combination of divalproex and a neuroleptic.* *J Clin Psychiatry* 1997;58:351-4.
- ⁹⁸ Porsteinsson AP, Tariot PN, Erb R. *Placebo-controlled study of divalproex sodium for agitation in dementia.* *Am J Geriatr Psychiatry* 2001;9:58-66.
- ⁹⁹ Risinger RC, Risby ED, Risch SC. *Safety and efficacy of divalproex sodium in elderly bipolar patients.* *J Clin Psychiatry* 1994;55:215.
- ¹⁰⁰ Hollander E, Tracy KA, Swann AC. *Divalproex in the treatment of impulsive aggressive: efficacy in cluster B personality disorders.* *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1186-97.
- ¹⁰¹ Frankenburg FR, Zanarini MC. *Divalproex sodium treatment of women with borderline personality disorder and bipolar II disorder: a double-blind placebo-controlled pilot study.* *J Clin Psychiatry* 2002;63:442-6.
- ¹⁰² Casey DE, Daniel DG, Wassef AA. *Effect of divalproex combined with olanzapine or risperidone in patients with an acute exacerbation of schizophrenia.* *Neuropsychopharmacology* 2003;81:389-97.
- ¹⁰³ Klapper JA. *An open label cross-over comparison of divalproex sodium and propranolol HCl in the prevention of migraine headaches.* *Headache Q* 1994;5:50-3.

- ¹⁰⁴ Klapper J. *Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study*. Cephalalgia 1997;17:103-8.
- ¹⁰⁵ Leniger T, Pageler L, Stude P, et al. *Comparison of intravenous valproate with intravenous lysine-acetylsalicylic acid in acute migraine attacks*. Headache 2005;45:42-6.
- ¹⁰⁶ Kinze S, Clauss M, Reuter U, et al. *Valproic acid is effective in migraine prophylaxis at low serum levels: a prospective open-label study*. Headache 2001;41:774-8.
- ¹⁰⁷ Mathew NT, Saper JR, Silberstein SD, et al. *Migraine prophylaxis with divalproex*. Arch Neurol 1995;52:281-6.
- ¹⁰⁸ Jensen R, Brinck T, Olesen J. *Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: a triple-blind, placebo-controlled crossover study*. Neurology 1994;44:647-51.
- ¹⁰⁹ Baldessarini RJ, Leahy L, Arcona S. *Patterns of psychotropic drug prescription for U.S. patients with diagnoses of bipolar disorders*. Psychiatric Services 2007;58:85-91.
- ¹¹⁰ Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Bryan AL, et al. *Valproate prophylaxis in a prospective clinical trial of refractory bipolar disorder*. Am J Psychiatry 1997;154:1456-8.
- ¹¹¹ Müller-Oerlinghausen B, Retzow A, Henn FA, et al. *Valproate as an adjunct to neuroleptic medication for the treatment of acute episodes of mania: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study*. European Valproate Mania Study Group. J Clin Psychopharmacol 2000;20:195-203.
- ¹¹² Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, for the Olanzapine HG-GW Study Group. *Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study*. Arch Gen Psychiatry 2000;57:841-9.
- ¹¹³ Sachs GS, Grossman F, Ghaemi SN, et al. *Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety*. Am J Psychiatry 2002;159:1146-54.
- ¹¹⁴ Yatham LN, Grossman F, Augustyns I, et al. *Mood stabilisers plus risperidone or placebo in the treatment of acute mania. International, double-blind, randomised controlled trial*. Br J Psychiatry 2003;182:141-7.
- ¹¹⁵ Emrich HM, Wolf R. *Valproate treatment of mania*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1992;16:691-701.
- ¹¹⁶ Solomon DA, Ryan CE, Keitner GI, et al. *A pilot study of lithium carbonate plus divalproex sodium for the continuation and maintenance treatment of patients with bipolar I disorder*. J Clin Psychiatry 1997;58:95-9.
- ¹¹⁷ Kramlinger KG, Post RM. *The addition of lithium carbonate to carbamazepine: antidepressant efficacy in treatment-resistant depression*. Arch Gen Psychiatry 1989;46:794-800.
- ¹¹⁸ BALANCE investigators and collaborators, Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, et al. *Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial*. Lancet 2010;375:385-95.
- ¹¹⁹ Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, et al. *Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder*. J Clin Psychiatry 1997;58:470-8.
- ¹²⁰ Vieta E, Suppes T, Eggens I, et al. *Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126)*. J Affect Disord 2008;109:251-63.
- ¹²¹ Suppes T, Vieta E, Liu S, et al. *Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a north american study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (trial 127)*. Am J Psychiatry 2009;166:476-88.
- ¹²² Clothier J, Swann AC, Freeman T. *Dysphoric mania*. J Clin Psychopharmacol 1992;12(1 Suppl):S13-6.
- ¹²³ Dilsaver SC, Swann AC, Shoaib AM, et al. *The manic syndrome: factors which may predict a patient's response to lithium, carbamazepine and valproate*. J Psychiatry Neurosci 1993;18:61-6.
- ¹²⁴ Bowden CL, McElroy SL. *History of the development of valproate for treatment of bipolar disorder*. J Clin Psychiatry 1995;56(Suppl 3):3-5.
- ¹²⁵ Swann AC, Bowden CL, Calabrese JR, et al. *Pattern of response to divalproex, lithium, or placebo in four naturalistic subtypes of mania*. Neuropsychopharmacology 2002;26:530-6.
- ¹²⁶ Swann AC, Secunda SK, Stokes PE. *Stress, depression, and mania: relationship between perceived role of stressful events and clinical and biochemical characteristics*. Acta Psychiatr Scand 1990;81:389-97.
- ¹²⁷ Brady KT, Sonne SC, Anton R, et al. *Valproate in the treatment of acute bipolar affective episodes complicated by substance abuse: a pilot study*. J Clin Psychiatry 1995;56:118-21.
- ¹²⁸ Pope HG Jr, McElroy SL, Satlin A, et al. *Head injury, bipolar disorder, and response to valproate*. Compr Psychiatry 1988;29:34-8.
- ¹²⁹ McElroy SL, Pope HG Jr, Keck PE. *Treatment of psychiatric disorders with valproate: a series of 73 cases*. Psychiatrie Psychobiologie 1988;3:81-5.
- ¹³⁰ Sovner R. *The use of valproate in the treatment of mentally retarded persons with typical and atypical bipolar disorders*. J Clin Psychiatry 1989;50(Suppl):40-3.
- ¹³¹ Kastner T, Finesmith R, Walsh K. *Brief report: long-term administration of valproic acid in the treatment of affective symptoms in people with mental retardation*. J Clin Psychopharmacol 1993;13:448-51.
- ¹³² Bowden CL. *Valproate*. Bipolar Disord 2003;5:189-202.
- ¹³³ Fogel BS. *Combining anticonvulsants with conventional psychopharmacologic agents*. In: McElroy SL, Pope HG Jr, Clifton NJ, editors. *Use of anticonvulsants in psychiatry: recent advances*. Oxford: Oxford Health Care 1988, pp. 74-94.
- ¹³⁴ Levy RH, Dreifuss E, Mattson RH, et al, editors. *Antiepileptic Drugs*. 3rd edn. New York: Raven Press 1989.
- ¹³⁵ Rall TW, Schleifer LS. *Drugs effective in the therapy of the epilepsies*. In: Goodman S, Rall TW, editors. *The pharmacological basis of therapeutics*. New York: MacMillan 1995, pp. 446-72.

- ¹³⁶ Rimmer E., Richens A. *An update on sodium valproate*. Pharmacotherapy 1985;5:171-84.
- ¹³⁷ Dunaif A, Thomas A. *Current concepts in the polycystic ovary syndrome*. Annu Rev Med 2001;52:401-19.
- ¹³⁸ Ernst CL, Goldberg JF. *The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics*. J Clin Psychiatry 2002;63(Suppl 4):42-55.
- ¹³⁹ Rasgon NL, Altshuler LL, Gudeman D, et al. *Medication status and polycystic ovary syndrome in women with bipolar disorder: a preliminary report*. J Clin Psychiatry 2000;61:173-8.
- ¹⁴⁰ Bauer J, Jarre A, Klingmüller D, et al. *Polycystic ovary syndrome in patients with focal epilepsy: a study in 93 women*. Epilepsy Res 2000;41:163-7.
- ¹⁴¹ Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, et al. *Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy*. N Engl J Med 1993;329:1383-8.
- ¹⁴² Dansky LV, Rosenblatt DS, Andermann E. *Mechanisms of teratogenesis: folic acid and antiepileptic therapy*. Neurology 1992;42(Suppl 5):32-42.
- ¹⁴³ Lammer EJ, Sever LE, Oakley GP. *Teratogen update: valproic acid*. Teratology 1987;35:465-73.
- ¹⁴⁴ Tohen M. *The adverse effect profile and safety of divalproex*. Rev Contemp Pharmacother 1995;6:587-95.
- ¹⁴⁵ Piontek CM, Baab S, Peindl KS, et al. *Serum valproate levels in 6 breastfeeding mother-infant pairs*. J Clin Psychiatry 2000;61:170-2.
- ¹⁴⁶ Wisner KL, Perel JM. *Serum levels of valproate and carbamazepine in breastfeeding mother-infant pairs*. J Clin Psychopharmacol 1998;18:167-9.
- ¹⁴⁷ Beghi E, Di Mascio R, Sasanelli F. *Adverse reactions to antiepileptic drugs: a multicenter survey of clinical practice*. Epilepsia 1986;27:323-30.
- ¹⁴⁸ Smith MC, Bleck TP. *Convulsive disorders: toxicity of anti-convulsants*. Clin Neuropharmacol 1991;14:97-115.
- ¹⁴⁹ Dreifuss FE, Langer DH, Moline KA, et al. *Valproic acid and hepatic fatalities. II. US experience since 1984*. Neurology 1989;39:201-207.
- ¹⁵⁰ Vining EPG. *Cognitive dysfunction associated with antiepileptic drug therapy*. Epilepsia 1987;28(Suppl 2):S18-22.