



Gli assunti alla base di questo manuale di psicofarmacologia sono quattro.

- Le maggiori difficoltà nel trattamento psicofarmacologico derivano non dall'insufficiente conoscenza dei farmaci ma dalla difficile comprensione dei sintomi e segni che occorre curare.

La mente umana è eccezionalmente complessa. Solo la buona conoscenza della psicologia e della psicopatologia può suggerire la scelta della corretta strategia terapeutica. Non è difficile acquisire un'adeguata conoscenza delle proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche, delle indicazioni e degli effetti indesiderati degli psicofarmaci. I foglietti illustrativi dei farmaci sono così accurati che basterebbe leggerli con attenzione per sapere tutto ciò che vi è da sapere del farmaco nella pratica clinica. Tuttavia, l'utilizzo corretto del farmaco è un problema diverso. Si tratta di sapere *se, quando e come* usarlo nel singolo paziente. "I farmaci possono essere standardizzati, ma i pazienti no. Curare i pazienti richiede l'adattamento del trattamento farmacologico alle caratteristiche uniche del singolo paziente" (Blumgart, 1964). Al capezzale del paziente, la medicina da scienza si trasforma in arte.

- Gli psicofarmaci hanno indicazioni ufficiali di uso in riferimento a malattie identificate in base alla classificazione *categoriale* dei disturbi psichiatrici: la "depressione", il "disturbo di attacchi di panico", la "schizofrenia" e così via. Ma questo sistema di classificazione, recentemente riproposto nel DSM-5, è al collasso, ormai apertamente giudicato come privo di validità (Insel, 2013: <https://www.nimh.nih.gov/about/directors/thomas-insel/blog/2013/transforming-diagnosis.shtml>). Il National Institute of Mental Health statunitense, la massima autorità scientifica di ricerca in

campo neurobiologico, ha ufficialmente abbandonato questo sistema di classificazione, giudicandolo non valido, infruttuoso per la ricerca ed ha suggerito un approccio dimensionale, considerato di maggior valore euristico. Ne consegue che le indicazioni ufficiali all'uso degli psicofarmaci, comprese quelle indicate dalle revisioni della letteratura (la cosiddetta "evidence-based-medicine") o dalle linee guida delle società scientifiche, condividono la scarsa validità delle diagnosi in base alle quali sono state stilate le raccomandazioni. Siamo dunque in un momento critico in cui si evidenzia un allontanamento drammatico tra le indicazioni ufficiali degli psicofarmaci e l'uso effettivo che se ne fa.

- Lo studio della letteratura scientifica è necessario, ma insufficiente a formare il bravo medico. Sono anche necessari l'esperienza e l'insegnamento di maestri, cioè di medici anziani ed esperti, in grado di trasmettere le esperienze, i segreti, le regole del mestiere, senza i quali non si apprende l'arte. Ho sempre studiato molto e continuo a studiare, ma gli insegnamenti fondamentali mi sono pervenuti non dalle riviste o dai libri, ma da pochi maestri che ho avuto la fortuna di incontrare e che mi hanno insegnato ciò che il solo studio non può e non potrà mai trasmettere. Per questo motivo non ho esitato a riportare in questo libro valutazioni, giudizi, impressioni personali che ho ricavato direttamente dalla mia esperienza clinica rispetto ad argomenti, temi e situazioni che sono rimasti inesplorati o, comunque, su cui non esistono pubblicazioni. I lettori dovrebbero considerare con atteggiamento critico queste mie opinioni personali. Tuttavia credo possa essere di qualche utilità riportare le impressioni derivate dall'esperienza di trattamento

di decine di migliaia di pazienti nel corso di 40 anni di attività professionale.

- I trattamenti psicofarmacologici in assoluto più efficaci, il litio, la clozapina, e la terapia elettroconvulsivante, sono sempre meno usati.

I motivi principali del loro deprecabile sottoutilizzo sono la rilevanza dei loro effetti indesiderati, la cui gestione richiede competenza e attenzione, la mancanza di aziende disposte a finanziare iniziative scientifiche e di formazione volte a promuoverne l'impiego, la progressiva scomparsa di

clinici esperti nel loro uso. Il libro vuole riproporre con vigore la fondamentale importanza di questi trattamenti preziosi ed insostituibili in un gran numero di pazienti psichiatrici e dedica un ampio spazio all'insegnamento del loro uso.

BIBLIOGRAFIA

- Blumgart HL. Caring for the patient. NEJM 1964; 270(9): 449-56.
- Insel T, 2013: <https://www.nimh.nih.gov/about/directors/thomas-insel/blog/2013/transforming-diagnosis.shtml>.

Principi generali di psicofarmacoterapia

LA FREQUENZA DEI DISTURBI PSICHIATRICI

I disturbi psichiatrici sono frequenti. Ciò non deve sorprenderci. Il cervello è l'organo più delicato dell'intero organismo e quindi quello più esposto a disfunzioni. Inoltre ogni singola parte del cervello svolge una funzione specifica che può essere molto raramente vicariata da altre zone dello stesso cervello, come invece avviene per gli altri organi. Per tale motivo anche l'anormale funzionamento di una piccola parte del cervello può causare difetti, anomalie, disturbi, cosa che non avviene nel caso degli altri organi dove malfunzionamenti o anomalie circoscritte non si manifestano in modo significativo.

In uno studio epidemiologico nord-americano (Kessler *et al*, 2005) è emerso che ampie percentuali della popolazione generale presentano, nel corso della vita, disturbi d'ansia (28,8%), disturbi dell'umore (20,8%), disturbi del controllo degli impulsi (24,8%), disturbi da uso di sostanze (14,6%). L'età media di insorgenza è 11 anni per l'ansia e per il disturbo del controllo degli impulsi, 20 anni per i disturbi da uso di sostanze e 30 anni per i disturbi dell'umore. Circa la metà della popolazione generale (46,4%) soddisfa i criteri per un disturbo psichiatrico, come definito dal DSM-IV, almeno una volta nel corso della vita, con il primo esordio di solito nell'infanzia o nell'adolescenza (Kessler *et al*, 2005).

IL NON RICONOSCIMENTO DEI DISTURBI PSICHIATRICI

Tuttavia i disturbi psichiatrici, pur così frequenti, a meno che non raggiungano elevati livelli di gravità, tendono spesso a non essere riconosciuti e, meno che mai,

accettati. La maggior parte delle persone accetta come ovvio che, nel corso della vita, lo stomaco, i bronchi, la vescica o l'intestino possano ammalarsi e funzionare male. Pochi sono però pronti ad accettare l'idea che anche il *proprio* cervello possa non funzionare bene.

Quando i pensieri, gli stati d'animo o i comportamenti sono alterati, la prima e più convinta risposta è che ciò dipenda da avverse circostanze di vita e sfavorevoli fattori ambientali. Circostanze di vita e fattori ambientali sono chiamati in causa anche nel caso di gastrite, bronchite, colite, lombalgia, ecc. ma ciò non impedisce in tali casi di accettare l'idea che l'organo stesso, alla fine, si sia ammalato e debba essere curato. Nel caso del cervello, invece, quest'ultimo passaggio è spesso negato e rifiutato. La conclusione è invariabilmente la stessa: "il mio cervello funziona bene; se le cose non vanno bene, ciò dipende solo dalle sfavorevoli circostanze esterne". Le ragioni di questo atteggiamento sono facilmente comprensibili. Se lo stomaco, i bronchi o la vescica non funzionano bene, rimaniamo comunque noi stessi. Se il cervello non funziona bene, invece, tutto sembra essere messo in discussione. Siamo *noi*, come *soggetto*, non il nostro corpo, ad essere messi in discussione. Una cosa molto difficile da accettare e da ammettere davanti a se stessi e davanti agli altri.

IL RIFIUTO DEGLI PSICOFARMACI

Per tale motivo è così frequente il rifiuto degli psicofarmaci da parte dei pazienti. Per lo stesso motivo il medico, una volta riconosciuta la diagnosi psichiatrica, non deve esitare a sottolineare la reale presenza di un malfunzionamento *cerebrale*. Solo la presenza di un disturbo del *cervello* può giustificare l'impiego degli psicofarmaci.

La maggior parte delle persone utilizza consapevolmente sostanze per alterare il proprio stato mentale, come la nicotina, la caffeina o l'alcool, ed un numero sempre crescente di persone utilizza anche droghe. Eppure queste stesse persone spesso non accettano l'idea di poter assumere psicofarmaci. Il loro rifiuto è giustificato da una serie di fallaci argomentazioni del tipo:

1. il consumo di quelle sostanze, legali o illegali che siano, è una libera scelta finalizzata solo a migliorare le proprie prestazioni o ad offrire sensazioni piacevoli;
2. l'utilizzo di tali sostanze avviene in assenza di alcun disturbo mentale;
3. una volta che ne sia stata sospesa l'assunzione, il cervello ritorna nelle condizioni iniziali;
4. quelle sostanze sono "naturali", e non sostanze chimiche di recente sintesi, "innaturali", poco conosciute e pericolose.

L'IMPORTANZA DEGLI PSICOFARMACI

Malgrado i grandi passi avanti compiuti nel campo della biologia, della medicina e della psicologia, sappiamo assai poco della fisiopatogenesi dei più frequenti e gravi disturbi psichiatrici. Da questo punto di vista la psichiatria, per la complessità del suo campo di indagine, è la cenerentola tra le discipline mediche. Ma, nonostante ciò, la psichiatria dispone di un arsenale terapeutico vasto e molto efficace che non ha riscontro in nessun'altra disciplina medica. I farmaci agiscono il più delle volte interagendo con recettori cellulari di membrana, citoplasmatici e nucleari. Nessun'altra cellula ha tanti recettori come il neurone e ciò spiega perché esista un così gran numero di sostanze naturali e di sintesi capaci di agire come farmaci a livello del sistema nervoso. Da ciò deriva la cruciale importanza della neuro-psicofarmacologia.

Sulla base di tali premesse sono qui discussi alcuni temi preliminari che ogni clinico che prescriva farmaci attivi sul SNC dovrebbe avere ben presenti.

1. La valutazione diagnostica dimensionale ha un ruolo di primo piano in psicofarmacologia

La valutazione diagnostica, soggetta a continue revisioni, è fondamentale. Tuttavia bisogna chiarire ciò che oggi si intende per diagnosi in psichiatria.

La sconfessione dell'attuale sistema di classificazione categoriale dei disturbi psichiatrici è stata sancita da una crisi istituzionale senza precedenti. Il National Institute of Mental Health degli Stati Uniti ha contestato esplicitamente i criteri del *DSM-5*, annunciando ufficialmente che in futuro non finanzierà più sperimentazioni cliniche che facciano riferimento ai criteri diagnostici del *DSM-5*. Il 29 aprile 2013, poche settimane prima della pubblicazione del *DSM-5*, il direttore del NIMH, Thomas Insel (2013), ha pubblicato un articolo critico che mette in discussione non solo i contenuti, ma lo stesso impianto metodologico del *DSM*. In tale articolo Insel ha scritto: "Mentre il DSM è stato presentato come una 'Bibbia' per il campo, esso è, nella migliore delle ipotesi, un dizionario, che crea una serie di etichette, meticolosamente definite una per una. La forza di ciascuna delle edizioni del DSM è stata l'*attendibilità* – che ha fatto sì che i medici potessero usare gli stessi termini negli stessi modi, conferendo ad essi lo stesso significato. La debolezza è stata la mancanza di *validità*. A differenza delle definizioni di cardiopatia ischemica, linfoma, o AIDS, le diagnosi del DSM si basano su raggruppamenti di sintomi clinici, non su misure biologiche "obiettive".

La classificazione del *DSM-5* si basa su un approccio descrittivo di eventi mentali riferiti dai pazienti e di fenomeni comportamentali osservabili, senza alcun riferimento a dati biologici. Questo sistema diagnostico è servito a migliorare l'affidabilità diagnostica nella pratica clinica e nella ricerca. Le categorie diagnostiche rappresentate nel *DSM-5* e nella simile *Classificazione Internazionale delle Malattie-10* rimangono lo standard di consenso contemporaneo per la diagnosi e il trattamento e sono ancora ampiamente utilizzate nelle pubblicazioni scientifiche, nelle procedure assicurative, nelle sperimentazioni dei farmaci, nei tribunali e in molti altri situazioni istituzionali, ma – è sconcertante constatarlo – non sono valide.

Sembra, dunque, che i risultati biologici siano relativamente aspecifici se rapportati alle categorie diagnostiche correntemente utilizzate. Potrebbero essere invece più specifici se posti in relazione a disturbi definiti in base a criteri diagnostici diversi?

Fondare la diagnosi e la classificazione dei disturbi psichiatrici su dati neurobiologici avrebbe evidenti vantaggi. La prognosi sarebbe più precisa e la terapia più specifica. Un paragone con quanto è avvenuto in cardiologia può essere illustrativo. Che co-

sa accadrebbe se trattassimo ancora oggi, come in passato, tutti i dolori al petto come un'unica sindrome senza il vantaggio dell'elettrocardiogramma, delle immagini cardiache, degli enzimi plasmatici e di altri valori di laboratorio?

Il *DSM-5* non tiene conto delle scoperte nel campo della genetica e delle neuroscienze e descrive disturbi che non hanno caratteristiche biologiche proprie. Sarebbe stato sorprendente se le complesse sindromi identificate clinicamente fossero risultate correlate a specifici geni o sistemi neurobiologici. Se relazioni del genere fossero state trovate, il sistema di classificazione categoriale avrebbe dimostrato la sua piena validità. Ma tali correlazioni, cercate con accanimento negli scorsi decenni, non sono state trovate. Anzi, per quanto riguarda la genetica, i ricercatori sono giunti alla conclusione che la stessa possibilità della loro esistenza debba essere esclusa sulla base delle evidenze disponibili: infatti, le ricerche genetiche degli ultimi decenni le avrebbero certamente già identificate, ove mai fossero esistite.

Al contrario, varianti genetiche e circuiti neurali coinvolti in processi psicopatologici si trovano correlati non ad una sindrome specifica, ma a diverse sindromi e a distinti sottogruppi all'interno delle diverse sindromi. Assumendo, come fa il *DSM*, che le sindromi cliniche, definite in base a segni e sintomi, siano disturbi unici e unitari, si sconfessa il potere della biologia di identificare le malattie sulla base della genetica, dell'anatomia e della fisiopatologia e, con ciò, si corre il rischio di ostacolare lo sviluppo di terapie biologiche più specifiche ed efficaci. Oggi non è ancora possibile una classificazione dei disturbi mentali basata sulle conoscenze neurobiologiche. Tuttavia, per il NIMH, è giunto il momento di avviare tale approccio, con l'obiettivo di raggiungere, alla fine, un punto in cui i progressi nel campo della genetica, della fisiopatologia e della scienza del comportamento possano contribuire a delineare le corrette diagnosi psichiatriche. I Research Domain Criteria (RDoC) proposti dall'NIMH, che rappresentano l'inizio di questo progetto a lungo termine, aggirano la difficoltà, rivelatasi insormontabile, di correlare una sindrome, cioè *un insieme* di fenomeni di per sé complessi come comportamenti o eventi mentali, con i sistemi neurobiologici a essi sottostanti. Il *DSM* fa riferimento a *sindromi, raggruppamenti* di sintomi e segni clinici. I RDoC, invece, fanno riferimento a singole dimensioni mentali o comportamentali, che si esprimono in tutti gli esseri umani in

un continuo che va dalla normalità alla franca patologia. Cercare correlazioni tra i dati neurobiologici e queste *singole* dimensioni dovrebbe essere meno proibitivo che cercare correlazioni con le sindromi. Nella sindrome depressione, ad esempio, i circuiti cerebrali che manifestano un'attività anormale sono *molto*, compresi amigdala, corteccia cingolata anteriore, nucleo accumbens e vari sistemi monoaminergici. Mentre la stessa depressione clinicamente coesiste frequentemente con molte altre patologie psichiatriche, compresi disturbi d'ansia, alimentari e da stress post-traumatico. Studiare singoli meccanismi, invece che entità complesse sul piano sintomatologico, può favorire una migliore comprensione dei disturbi o suggerire definizioni alternative dei disturbi. In entrambi i casi le scelte terapeutiche potrebbero divenire più appropriate. La difficoltà fondamentale del sistema di classificazione categoriale nasce dal fatto che i geni che predispongono ai disturbi psichiatrici non codificano disturbi psichiatrici e neppure sintomi come allucinazioni, umore depresso, irritabilità o pensieri ossessivi. I geni codificano invece proteine che entrano a far parte della struttura cellulare. Le cellule nervose, poi, agendo in stretta connessione reciproca, formano circuiti complessi correlati all'esecuzione di un numero straordinariamente grande di funzioni sottese a comportamenti e processi mentali. La probabilità di identificare relazioni strette direttamente tra geni o proteine e fenotipi comportamentali complessi come le sindromi è molto bassa, perché si tratta di domini *troppo distanti* tra loro. Il primo passo in direzione di un avvicinamento tra caratteri biologici di base e comportamento dovrebbe consistere nel considerare fenomeni comportamentali semplici ed omogenei. Inoltre, considerando che fino ad oggi, partendo dai fenotipi descritti clinicamente, non sono state trovate associazioni con variabili biologiche, può essere ragionevole ricercare le correlazioni partendo invece dal polo opposto, dal lato biologico. Per far questo, nella scelta dei domini da privilegiare e studiare, occorre privilegiare quelli nell'ambito dei quali siano già note correlazioni tra dati neurobiologici e fenotipi comportamentali semplici. È proprio questo il criterio utilizzato nella scelta dei domini proposti dal NIMH. Tali domini rappresentano processi mentali/comportamentali relativamente semplici, presenti, anche se con caratteristiche qualitativamente e quantitativamente diverse, in ogni essere umano. Procedendo in questa direzione si dovrebbe anche identificare, per la

maggior parte delle variabili biologiche e dei fenotipi mentali-comportamentali loro correlati, non una dicotomia tra normalità e patologia, ma un continuo che sfuma dall'una all'altra. Lungo tale continuo potrebbero essere stabilite le soglie diagnostiche di patologia che non dovrebbero essere definite in assoluto, una volta per tutte, ma in funzione del contesto biologico e sociale del singolo individuo.

I sintomi mentali o i segni comportamentali sono analoghi ai segni focali in neurologia. Essi rimandano a specifiche dimensioni per alcune delle quali sono stati dimostrati correlati neurobiologici.

In conclusione, in questa situazione di crisi del sistema di classificazione categoriale dei disturbi psichiatrici, è preferibile orientare le scelte terapeutiche in base ai diversi sintomi e segni prevalenti sul piano clinico, piuttosto che non su sindromi non validate sul piano biologico.

2. La farmacoterapia da sola è insufficiente per la guarigione

Le terapie psicofarmacologiche sono efficaci ma, molto probabilmente, non agiscono sui meccanismi fisiopatologici delle malattie trattate, che restano sconosciuti. Le terapie psicofarmacologiche hanno dimostrato di non essere semplicemente palliative e sintomatiche, ma sono in grado di migliorare la prognosi, prevenendo le complicazioni biologiche, psicologiche e sociali del disturbo non trattato. Esse, tuttavia, non sono in grado di guarire il disturbo e neppure di controllarne la sintomatologia in modo completo e definitivo. La risposta alle terapie psicofarmacologiche è generalmente provvisoria e dagli esiti definitivi incerti.

Inoltre le malattie psichiatriche, come tutte le altre malattie, risentono fortemente del contesto ambientale fisico, psicologico e sociale in cui si manifestano. Il diabete non si cura solo con i farmaci ipoglicemizzanti, ma intervenendo sull'alimentazione, le abitudini e lo stile di vita.

Analogamente, e probabilmente in misura ancora più accentuata, la terapia dei disturbi psichiatrici richiede interventi terapeutici orientati a migliorare le abitudini di vita, le modalità di affrontare le situazioni stressanti, le dinamiche psicologiche e le interazioni familiari e sociali. Più si attenuano le condizioni che mettono a dura prova le capacità di adattamento cognitivo, emozionale e vegetativo, maggiori sono le probabilità che la predisposizione genetica al precipi-

tare di crisi cognitive, emozionali, neurovegetative e somatiche sia mantenuta sotto controllo.

3. La fase della malattia (acuta, subacuta, cronica) ed il tempo di intervento (acuzie, mantenimento, profilassi) sono variabili cruciali

Le specifiche caratteristiche psicopatologiche del momento devono essere attentamente valutate sul piano diagnostico e, sulla loro base, devono essere preparati i piani terapeutici di intervento.

4. La valutazione del rapporto rischio/beneficio determina la strategia terapeutica. Nella scelta della terapia il paziente deve essere coinvolto

Compiuta la valutazione diagnostica, occorre decidere se sia indicato un trattamento farmacologico. Disturbi lievi non devono essere trattati con farmaci se i rischi medici e psicologici associati al trattamento appaiono più nocivi dello stesso disturbo. Quando si arriva alla conclusione che un trattamento farmacologico è consigliabile, occorre selezionare il farmaco più appropriato. Ogni farmaco selezionato può migliorare, peggiorare o lasciare immutato il disturbo e può indurre effetti indesiderati. Solo soppesando i possibili effetti, benefici e malèfici, del farmaco, si può arrivare ad una scelta ponderata e ragionevole. Più grave è la malattia e più gravi sono i suoi effetti biologici, psicologici e sociali, più è necessario intervenire con trattamenti aggressivi e carichi di severi effetti indesiderati. In medicina generale sono raccomandati trattamenti complessi, invadenti e pericolosi nel trattamento di malattie gravi che mettono in discussione il benessere e la vita stessa del paziente. La chemioterapia antineoplastica è spesso ai limiti della sopportabilità, ma quasi sempre è bene accettata perché si sta combattendo con la morte. Nulla di diverso accade nel trattamento delle gravi malattie psichiatriche associate ad alto rischio di mortalità o di sofferenze, tormenti ed umiliazioni che, a volte, sono addirittura peggiori della stessa morte.

La valutazione del rapporto rischio/beneficio del trattamento deve essere presentata dal medico al paziente nella forma più equilibrata e comprensibile che sia possibile, offrendo al paziente tutte le diverse opzioni terapeutiche accettabili, tra le quali poi quest'ultimo farà la sua scelta. Sono rare le situazioni cliniche

in cui è concepibile un'unica scelta terapeutica, il più delle volte sono ragionevoli varie alternative. Lo psichiatra propone le strategie terapeutiche che considera idonee al singolo paziente e ne illustra le diverse caratteristiche, i punti di forza e di debolezza. Esprime il suo suggerimento indicando la soluzione considerata ottimale. Tuttavia, tutte le volte che sia possibile, è preferibile lasciare al paziente la possibilità di scegliere un'alternativa terapeutica, non ottimale, ma comunque ragionevole. In tal modo il paziente è più agevolmente coinvolto nella gestione responsabile della terapia. Persino nel caso di trattamenti obbligatori, lo sforzo del medico di coinvolgere il paziente, per quanto possibile, nella scelta tra diversi farmaci di una stessa classe terapeutica, è spesso ripagato da una migliore accettazione della terapia da parte del paziente.

5. La precedente storia personale (o familiare) di risposta ad un certo farmaco orienta la scelta del trattamento nelle successive crisi

La variabilità della risposta individuale ad un farmaco è alta. Finora non sono disponibili test biologici attendibili in grado di aiutare a scegliere preventivamente il farmaco più efficace e sicuro nella cura del singolo paziente. Per tale motivo la scelta del farmaco dovrebbe basarsi, quando possibile, sulla storia clinica. Se il paziente, o qualcuno dei suoi familiari, ha già risposto favorevolmente, in situazioni simili a quelle attuali, ad un certo farmaco, è preferibile prescrivergli lo stesso farmaco che ha già dimostrato la sua efficacia. Ogni paziente ha un suo profilo biologico individuale, simile a quello dei suoi familiari, che si adatta più o meno bene al profilo farmacodinamico delle diverse molecole. Tuttavia non va dimenticato che la risposta del paziente ad uno specifico farmaco può cambiare nel corso del tempo, o perché si sono modificate le condizioni psicopatologiche o perché sono subentrate alterazioni neuro rectoriali nel lungo periodo di trattamento.

6. È importante identificare i sintomi bersaglio del trattamento e monitorare il grado della loro presenza in corso di trattamento

Non conoscendo la fisiopatogenesi dei disturbi psichiatrici e non essendo quindi in grado di curare in modo complessivo e definitivo tali disturbi, è neces-

sario orientare la terapia al trattamento delle diverse dimensioni psicopatologiche più gravi che si vogliono migliorare, e valutare gli effetti della terapia misurando specificamente l'intensità di tali sintomi bersaglio. In tal modo è più facile valutare gli effetti parziali dei farmaci nel trattamento del disturbo. È molto frequente che i miglioramenti o peggioramenti indotti da una terapia non siano globali. È essenziale discernere gli effetti che ogni trattamento ha sulle diverse dimensioni psicopatologiche e non limitarsi a valutare se il paziente, in generale, "stia meglio o stia peggio".

7. È necessario monitorare la comparsa di effetti indesiderati nell'intero corso del trattamento, avvalendosi anche di indagini strumentali

Gli "effetti collaterali" della terapia non sono affatto un aspetto secondario ed hanno un peso non inferiore a quello della stessa efficacia terapeutica del farmaco. Tranne che in condizioni di emergenza o in casi acuti molto gravi, è preferibile discutere in modo chiaro con il paziente gli effetti indesiderati più seri e problematici del farmaco prescritto, proprio *nel momento in cui lo si prescrive per la prima volta*. Più il medico si mostra prudente ed attento ai possibili rischi della terapia, pur ribadendo la sua indicazione al trattamento in base alla valutazione rischio/beneficio, più il paziente si sentirà tranquillizzato dalla scrupolosità, prudenza e onestà del medico. Non è realistico discutere preventivamente tutti gli effetti indesiderati possibili di un farmaco, ma andrebbero illustrati quelli più frequenti e gravi ed andrebbe sottolineata l'importanza di un monitoraggio clinico scrupoloso per accertare la comparsa di complicazioni rare o impreviste. Il paziente dovrebbe aver la possibilità di contattare facilmente il medico in caso di problemi, difficoltà o comparsa di nuovi sintomi.

8. L'evoluzione della malattia impone una rivalutazione costante delle scelte terapeutiche

I disturbi psichiatrici più gravi sono disturbi in continua evoluzione. Inoltre, lo stesso trascorrere degli anni comporta cambiamenti. Le trasformazioni biologiche del cervello nel corso dello sviluppo, della crescita e dell'invecchiamento comportano una profonda alterazione dell'espressione fenomenologica dei disturbi psichiatrici. Gli episodi depressivi di un uo-

mo di 70 anni sono ben diversi dagli episodi di cui soffriva a 20 anni di età. Inoltre i trattamenti psicofarmacologici prolungati inducono alterazioni permanenti e spesso irreversibili del profilo recettoriale neuronale, alterandone le manifestazioni psichiche e la risposta farmacologica. Il profilo psicopatologico del paziente cambia dunque nel corso degli anni e con esso devono cambiare le scelte del trattamento.

9. Gli psicofarmaci possono, o devono, essere usati molto a lungo, o anche per tutta la vita, ma deve esserne periodicamente rivalutata l'effettiva necessità

Quando l'eziopatogenesi di un disturbo è sconosciuta, non è possibile stabilire come un certo farmaco

corregga una certa sindrome. Il farmaco induce alterazioni nel funzionamento e, con il tempo, nella stessa struttura del cervello, complesse e diversificate. Alcuni di tali cambiamenti sono vantaggiosi, altri no. Solo se i cambiamenti vantaggiosi prevalgono inequivocabilmente, il farmaco dovrebbe continuare ad essere utilizzato.

BIBLIOGRAFIA

- Insel T, 2013: <https://www.nimh.nih.gov/about/directors/thomas-insel/blog/2013/transforming-diagnosis.shtml>.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, *et al.* Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(6):593-602.