

Consensus Conference

**Linee guida per il trattamento psicofarmacologico
del Disturbo di Panico**

Roma, 24-25 maggio 1996

MEMBRI DELLA CONSENSUS CONFERENCE

Alfredo Carlo Altamura	<i>Professore Straordinario, Clinica Psichiatrica, Università di Cagliari</i>
Giovanni Battista Cassano	<i>Professore Ordinario, Clinica Psichiatrica, Università di Pisa</i>
Giovanni Muscettola	<i>Professore Straordinario, Clinica Psichiatrica, Università di Trieste</i>
Paolo Pancheri	<i>Professore Ordinario, Clinica Psichiatrica, Università «La Sapienza», Roma</i>
GianFranco Placidi	<i>Professore Straordinario, Clinica Psichiatrica, Università di Pisa</i>
Luigi Ravizza	<i>Professore Ordinario, Clinica Psichiatrica, Università di Torino</i>
Alessandro Rossi	<i>Professore Associato, Clinica Psichiatrica, Università de L'Aquila</i>
Emilio Sacchetti	<i>Professore Straordinario, Clinica Psichiatrica, Università di Brescia</i>
Pierluigi Scapicchio	<i>Presidente della Società Italiana di Psichiatria</i>

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Massimo Biondi *Clinica Psichiatrica, Università «La Sapienza», Roma*
Alberto Petracca *Clinica Psichiatrica, Università di Pisa*

COORDINATORE

Paolo Pancheri

Già la letteratura scientifica dell'800 e dei primi del '900 coglie con immediatezza come il disturbo di panico, se pur sotto diverse nomenclature, sia stato oggetto di un notevole interesse clinico e sperimentale. Poche citazioni in ordine cronologico paiono sufficientemente paradigmatiche a riguardo. Durante la guerra civile americana Jacob Mendes Da Costa descrisse tra i militari ricoverati una «forma particolare di disturbo funzionale del cuore» caratterizzata, tra l'altro, da palpitazioni, dolore ed oppressione toracica e da numerosi altri sintomi cardiologici che egli raggruppò nella sindrome del cuore irritabile. A sua volta Sigmund Freud, nella sua critica al concetto unitario di neurastenia sviluppato da George Miller Beard, descrisse all'interno delle nevrosi d'ansia un quadro accessionale caratterizzato tra l'altro da irritabilità, aspettative ansiose, parestesie, sudorazione, difficoltà di respiro, vertigini. Negli stessi anni Freud sottolineò anche la frequente associazione tra attacchi d'ansia, ansia anticipatoria ed agorafobia. Fermo restando il concetto della continuità storica del disturbo di panico, è indubbio che è con l'inizio degli anni sessanta che si convalida il concetto della separazione di questa forma dalle altre condizioni ansiose. Sono infatti del 1964 i primi rilievi di Donald Klein circa la possibilità di demarcare, attraverso la risposta all'imipramina, il panico dagli altri disturbi d'ansia.

Il Disturbo di panico è inquadrato nosograficamente tra i disturbi d'ansia. Per le sue caratteristiche psicopatologiche, per la specificità del suo quadro clinico, per le sue sequele e conseguenze sul piano del funzionamento sociale da molto tempo è stato descritto ed inquadrato come un disturbo a precisa identità diagnostica e nosografica.

Il Disturbo di panico è caratterizzato dalla comparsa di attacchi acuti, improvvisi, e, almeno all'inizio, non prevedibili, di ansia parossistica, sensazione di pericolo o morte imminente e da un'ampia gamma di sintomi somatici che vanno dalla crisi di tachicardia alla mancanza di respiro fino alla sensazio-

ne soggettiva di imminente perdita della coscienza. Gli attacchi di panico sono spesso spontanei e non provocati, ma talora specie nelle fasi più avanzate del disturbo possono essere indotti dall'esposizione a particolari stimoli situazionali (attacchi situazionali).

Gli episodi critici tendono a ripetersi con frequenza variabile determinando modificazioni del comportamento, preoccupazioni per le conseguenze e timori per il verificarsi di nuovi attacchi (ansia anticipatoria), aspetti che insieme ai sintomi somatici e cognitivi tipici dell'attacco costituiscono gli elementi caratterizzanti del disturbo. Abitualmente, anche se non invariabilmente, gli attacchi di panico e l'ansia anticipatoria sono seguiti da condotte di evitamento che si configurano nel Disturbo di panico con agorafobia. L'agorafobia senza anamnesi di Disturbo di panico, una diagnosi controversa, peraltro piuttosto rara, è considerata da vari autori parte di un *continuum* che va dal panico non complicato al panico con agorafobia, piuttosto che un ambito diagnostico separato.

La prevalenza «life time» del Disturbo di panico oscilla tra l'1,5 e il 3,5%, ma vi è motivo di ritenere che il disturbo sia ampiamente sottodiagnosticato.

I consanguinei di primo grado dei pazienti con Disturbo di panico hanno una probabilità da quattro a sette volte maggiore di sviluppare un Disturbo di panico rispetto alla popolazione generale.

Il Disturbo di panico è in frequente comorbidità con il Disturbo Depressivo Maggiore (50-65%), con il Disturbo bipolare (20%), con la Fobia Sociale (15-30%), con il Disturbo Ossessivo Compulsivo (8-10%), con la Fobia Specifica (10-20%), con il Disturbo da Ansia Generalizzato (25%). I disturbi in comorbidità vanno accuratamente identificati e presi in considerazione per un'eventuale terapia mirata, in quanto possono influenzare la prognosi e la risposta al trattamento farmacologico del Disturbo di Panico.

Negli ultimi anni, l'affinamento delle tecniche diagnostiche, una migliore conoscenza

del disturbo a livello dei mass-media e soprattutto la disponibilità di terapie farmacologiche specifiche hanno aumentato progressivamente il numero di casi diagnosticati come Disturbo di panico.

Una non adeguata diagnosi e/o un non adeguato trattamento possono condurre ad una marcata compromissione del funzionamento psicosociale, spesso proporzionale alla gravità dei sintomi. In questi casi si osserva un elevato utilizzo di servizi sanitari per visite ed esami strumentali con conseguente aumento dei costi diretti ed anche indiretti.

La diagnosi

Gli studi epidemiologici indicano che gli attacchi di panico isolati sono relativamente frequenti nella popolazione generale. I vari sistemi classificativi, al fine di evitare da un lato i falsi positivi e dall'altro di non escludere soggetti con una psicopatologia clinicamente rilevante, hanno stabilito una diversa soglia per il numero degli attacchi necessari per la diagnosi di Disturbo di panico. L'RDC prevedeva sei attacchi di panico in sei settimane, il DSM-III tre attacchi in tre settimane ed il DSM-III-R quattro attacchi in quattro settimane od un solo attacco seguito da almeno un mese di persistente timore del ripetersi delle crisi. Nel DSM-IV non viene più fatto riferimento al numero di attacchi, ma vengono sottolineati gli aspetti di ricorrenza degli episodi critici ed i sintomi comportamentali e cognitivi dell'ansia anticipatoria. La definizione del Disturbo di panico dell'ICD-10 è sovrapponibile a quella del DSM-IV (Tab. I); viene tuttavia data la precedenza all'agorafobia sul panico quando entrambi i disturbi sono presenti.

Nelle presenti «Linee Guida» viene fatto riferimento ai criteri diagnostici del DSM-IV. La valutazione clinica del disturbo deve considerare peraltro le manifestazioni attenuate o parziali, presenti talora nella lunga fase di esordio o in maniera stabile o ricorrente. Frequenti sono infatti le forme critiche minori e atipiche, sia con sintomi fobici

e condotte di evitamento meno usuali, da cui derivano significativi riflessi sull'assetto di personalità con l'adozione di modelli comportamentali disadattivi. Frequentemente sono stati riscontrati tipici attacchi di panico con associato un vissuto fobico ed ansioso. È difficile infine una stima delle forme mono- e oligosintomatiche e atipiche di panico con isolati sintomi riferibili alla sfera neurologica, quali instabilità, manifestazioni vertiginose, disestesie e parestesie, simil-emicranie, fenomeni di depersonalizzazione e derealizzazione, oppure riferibili alla sfera cardiovascolare o respiratoria o gastrointestinale o urinaria.

PROBLEMI DI DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Con relativa frequenza, manifestazioni in tutto sovrapponibili a quelle del Disturbo di panico sono riconducibili a fattori «organici» e ad altre condizioni patologiche primarie. Il principio generale è di trattare per prima la condizione associata. Se il quadro ansioso persiste dopo il trattamento della condizione «organica» associata, dovrebbe essere diagnosticato e curato il disturbo d'ansia.

Abuso di sostanze: alcool, droghe e abuso di farmaci possono scatenare o complicare il Disturbo di panico. In particolare, l'assunzione di cocaina, amfetamine, caffeina e cannabinoidi o l'astinenza da alcol e sedativi possono agire come fattori scatenanti sia di isolati attacchi di panico sia del vero e proprio disturbo.

Patologia organica generale: le affezioni mediche da considerare sono disregolazioni vestibolari, malattie cardiovascolari (frequente è l'associazione con tachicardia sopraventricolare, aritmie varie), epilessia temporale (nel corso degli attacchi di panico sono comuni manifestazioni tipo depersonalizzazione o derealizzazione, o talora episodi simil-lipotimici) e patologia endocrina (ipo- ed ipertiroidismo, feocromocitoma). Se è la condizione organica generale che, biologicamente, causa o fa precipitare il Disturbo di panico (es. ipertiroidismo), biso-

gna innanzitutto trattare quest'ultima. Se il disturbo d'ansia e quello medico non sono collegati, bisogna trattare ciascuno separatamente.

Disturbi psichiatrici associati: alcuni disturbi mentali possono accompagnarsi alle manifestazioni tipiche del Disturbo di panico o dell'agorafobia. Tra questi ricordiamo la fobia sociale e certe fobie semplici (timore delle altezze, degli aghi, del buio, dell'acqua, ecc.), il disturbo ossessivo-compulsivo ed il disturbo d'ansia generalizzato. Talora può associarsi abuso di sostanze, spesso assunte a scopo autoterapico per ridurre i livelli di ansia persistentemente – e intollerabilmente – elevati (alcol, sedativi). Molto spesso la depressione segue il Disturbo di panico e l'agorafobia, sotto forma di demoralizzazione secondaria; in numerosi casi, invece, esiste una reale comorbidità tra le due condizioni, senza apparente relazione causale.

Principi generali del trattamento

La terapia del Disturbo di panico e dell'agorafobia si basa su alcuni presupposti, sostenuti da dati clinici, sui quali vi è comune consenso.

L'obiettivo del trattamento è di conseguire per ciascun paziente una condizione asintomatica stabile.

Indipendentemente dal trattamento scelto, saranno rispettati questi principi:

A) *Informazioni per il paziente e i familiari:* l'efficacia di qualsiasi trattamento dipende dalla cooperazione tra medico e paziente. Il paziente dovrebbe conoscere la diagnosi, la prognosi e le possibilità di trattamento, inclusi i costi, la durata e gli effetti collaterali potenziali. Nell'informare il paziente e la famiglia è utile precisare alcuni punti:

- Gli attacchi di panico e le condotte di evitamento sono una malattia ben conosciuta, non un difetto caratteriale o una debolezza.
- Il decorso può essere fasico, con periodiche riacutizzazioni, oppure cronico, con

persistere negli anni di attacchi di panico più o meno intensi e di condotte di evitamento.

- Con il trattamento ci si prefigge di raggiungere una condizione di benessere, non un semplice sollievo dai sintomi.
- I trattamenti sono efficaci e ci sono diverse possibilità di cura. Per la maggior parte dei pazienti si possono individuare terapie adeguate.
- Nella maggioranza dei casi può essere conseguita una remissione completa e stabile.
- È possibile che nel Disturbo di panico vi siano alcune complicanze o condizioni associate che richiedono attenzione terapeutica specifica: ansia anticipatoria, polarizzazione ipocondriaca, assunzione di uno stile di vita coartato e dipendente, alcolismo, abuso di sostanze, demoralizzazione o depressione.
- Il paziente e la sua famiglia dovrebbero essere avvertiti sulla necessità di far ricorso tempestivamente ad un trattamento se i sintomi recidivano.

B) *Monitoraggio continuo della sintomatologia e degli effetti collaterali.* Soprattutto nella fase iniziale di trattamento, la regolarità delle visite assume un significato importante per il proseguimento del trattamento. La sensibilità agli effetti collaterali dei farmaci, accompagnati spesso in fase iniziale da una transitoria accentuazione delle manifestazioni ansiose, e la componente farmacofobica talvolta correlata possono indurre il paziente a non iniziare o sospendere la terapia.

La rassicurazione da parte del medico, la consapevolezza di simili reazioni e la capacità di fornirne una spiegazione razionale costituiscono la premessa indispensabile per superare la fase di latenza della risposta al trattamento.

Un aspetto da considerare è quello della *compliance* in quei pazienti che hanno in anamnesi una serie di trattamenti precedenti sia farmacologici sia non farmacologici più o meno efficaci. Il paziente è in tal caso

«prevenuto» verso ogni nuovo trattamento e sulla base delle esperienze precedenti tende a manipolare la terapia, ad enfatizzare gli effetti collaterali. È importante pertanto assicurare il paziente e procedere ad una contemporanea «psicoeducazione» sui rischi del non trattamento, sulla transitorietà degli effetti collaterali e del non attenersi ai precisi criteri prescrittivi che gli vengono forniti.

C) *Adeguamento o sostituzione del piano di trattamento se la risposta non è soddisfacente*: la disponibilità di molteplici e diversificati trattamenti permette di modificare la terapia se i risultati ottenuti non corrispondono alle aspettative di remissione completa della sintomatologia. Il trattamento può basarsi su metodi farmacologici, psicoterapeutici o interventi combinati.

CONSIDERAZIONI SUL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Per valutare l'opportunità di intraprendere un trattamento farmacologico sono da prendere in considerazione i seguenti aspetti:

1. numero e gravità degli attacchi di panico inattesi e situazionali,
2. intensità e durata dell'ansia anticipatoria,
3. tipo e gravità dell'evitamento fobico,
4. sintomi post-critici e fenomeni residui intervallari,
5. allarme ipocondriaco,
6. richiesta di aiuto e rassicurazione,
7. depressione o demoralizzazione secondaria,
8. fenomeni di derealizzazione e depersonalizzazione (fattore prognostico di peggior risposta al trattamento),
9. aspetti disadattivi conseguenti alla cronicità del disturbo.

In questo modo sarà possibile avere un quadro completo delle caratteristiche cliniche della malattia e sarà agevole valutare le eventuali e necessarie modifiche del trattamento utilizzando gli stessi sintomi come parametri di efficacia.

CONSIDERAZIONI GENERALI SULLA PSICOTERAPIA

Il paziente con Disturbo di panico ed agorafobia richiede un continuo sostegno psico-

terapico, sia in forma di rassicurazione, sia in forma di riorganizzazione cognitiva. Questo sostegno deve essere fornito da ogni medico sia al paziente, sia alla famiglia. Non sempre questo tipo di intervento comporta l'adozione di una forma strutturata di psicoterapia.

Una psicoterapia associata alla terapia farmacologica o in alternativa ad essa è da prendere in considerazione in alcune occasioni. Queste includono:

1. persistere di gravi condotte di evitamento agorafobico,
2. preferenza del paziente,
3. scarsa adesione al trattamento farmacologico,
4. persistere di comportamenti disadattivi correlati alla cronicità del disturbo

Fasi del trattamento

Nel trattamento del Disturbo di panico e dell'agorafobia possiamo distinguere varie fasi, in relazione al particolare obiettivo da raggiungere.

Fase iniziale. Nelle prime 8 settimane la terapia è diretta alla risoluzione dei sintomi. In particolare, la terapia iniziale è rivolta al trattamento degli attacchi di panico. Dopo le prime settimane di trattamento si assiste usualmente anche alla graduale e progressiva riduzione sia dell'ansia anticipatoria sia delle condotte di evitamento.

Questa fase a sua volta comprende:

a) *Interventi prioritari di emergenza*, rivolti a controllare le manifestazioni più urgenti ed eclatanti sul piano clinico:

- ansia-agitazione di grado elevato,
- sintomi somatici di particolare rilievo (urinari, gastrointestinali, calo ponderale, ecc.),
- impatto su malattie fisiche concomitanti,
- abuso/dipendenza da alcol e/o da altre sostanze

b) *Impostazione della terapia.* In questa fase è opportuno programmare ed attuare una graduale riduzione del dosaggio delle benzodiazepine eventualmente già assunte dal

paziente. Sempre in questa fase viene iniziata la somministrazione del farmaco o della combinazione di farmaci specifici in funzione anche di eventuali comorbidità. Il raggiungimento del dosaggio terapeutico va effettuato gradualmente in rapporto ad eventuali effetti secondari e collaterali.

Fase di consolidamento. Nei successivi 6-8 mesi la terapia è diretta al consolidamento dei risultati conseguiti. La terapia dovrebbe essere proseguita a dose piena. Il supporto psicoterapeutico in questa fase dà un contributo importante al superamento degli evitamenti agorafobici. Il miglioramento dell'agorafobia è in genere successivo alla riorganizzazione cognitiva derivante dal blocco degli attacchi di panico, dell'ansia anticipatoria e della polarizzazione ipocondriaca.

Fase di prevenzione. In questa fase lo scopo è di prevenire una recidiva nei pazienti che hanno presentato altri episodi in periodi precedenti. La terapia di mantenimento specialmente se di tipo combinato, si è dimostrata in grado di prevenire una riacutizzazione del disturbo. Devono trascorrere almeno 8-12 mesi di sostanziale miglioramento prima che si possa attuare la fase di sospensione del trattamento, che deve essere graduale e progressiva (in 2-6 mesi).

Nelle forme caratterizzate da un andamento cronico, sia a piena espressione clinica sia ad andamento subclinico e attenuato, assumono un ruolo di primo piano gli interventi atti a rimuovere la disabilità sociale, i cambiamenti dello stile di vita occorsi per l'individuo (famiglia, relazioni interpersonali, lavoro, tempo libero).

La scelta del farmaco

I farmaci che hanno una dimostrata efficacia nel controllo degli attacchi di panico appartengono quasi tutti al gruppo degli «antidepressivi».

Nell'ambito dei farmaci a dimostrata efficacia la scelta va operata sulla base di parametri clinici quali la presenza di comorbidità trasversale e longitudinale, l'anamnesi

farmacologica relativa a precedenti trattamenti, la necessità di terapie protratte per lunghi periodi di tempo, l'indice terapeutico dei singoli farmaci in funzione delle condizioni somatiche del paziente.

Altri parametri rilevanti sono rappresentati dall'età del paziente, dalle possibili interazioni farmacologiche e dai costi di un trattamento protratto. La scelta iniziale del farmaco si baserà dunque su tutti questi parametri, tenuto conto dell'efficacia dimostrata negli studi controllati delle varie molecole. Va rilevato che non tutti i farmaci «antidepressivi» hanno la medesima «dimostrata efficacia» nel controllo degli attacchi di panico. Alcuni antidepressivi, al contrario, non hanno finora dimostrato una reale efficacia terapeutica.

Imipramina. È stato il primo farmaco (classico degli antidepressivi triciclici, TCA), per il quale, circa 30 anni fa è stata dimostrata da D. Klein una specifica efficacia antipanic.

Successivamente, almeno 11 studi hanno dimostrato l'efficacia dell'imipramina nel controllo degli attacchi di panico. In particolare va menzionato uno studio recente di confronto tra alprazolam, imipramina e placebo condotto su di un elevato numero di pazienti che ha confermato l'efficacia di entrambi i farmaci attivi nell'eliminazione degli attacchi.

L'analisi di questi studi permette di fare alcune considerazioni:

- Le dosi di imipramina considerate efficaci sono analoghe a quelle considerate efficaci per il trattamento dell'episodio depressivo maggiore (150-300 mg/die). Vi è motivo di ritenere che vi sia una correlazione positiva tra dose di imipramina e risposta terapeutica.
- Di fronte ad una percentuale relativamente elevata di risposte positive, va rilevata una altrettanto elevata percentuale di pazienti che abbandonano precocemente il trattamento per la presenza di disturbi secondari e collaterali.

- Il controllo degli attacchi di panico con imipramina è efficace fino a quando viene continuato il trattamento. La sospensione della terapia dopo un periodo minimo di sei mesi si accompagna ad un'alta percentuale di ricadute nei mesi successivi. La prosecuzione del trattamento a dosi ridotte del 50% (fino a 12 mesi) è efficace per prevenire le ricadute. Mancano dati sui risultati persistenti della terapia con trattamento protratto per oltre 18 mesi. In caso di ricaduta, la ripresa del trattamento alle medesime dosi utilizzate nel trattamento iniziale sembra avere la medesima efficacia, ma la risposta in questo caso sembra essere decisamente più lenta.
- L'efficacia dell'imipramina nel trattamento dell'agorafobia è un argomento più discusso. Data la mancanza di studi sull'efficacia del trattamento nell'agorafobia senza attacchi di panico in gruppi appositamente selezionati, i dati disponibili si riferiscono o all'agorafobia secondaria agli attacchi di panico o a gruppi in cui non era specificato se si trattasse di forme primarie o secondarie. Vi è comunque motivo di ritenere che il trattamento con imipramina sia comunque efficace nell'agorafobia secondaria agli attacchi di panico, soprattutto se associato a terapie comportamentali o cognitivo-comportamentali. Dati più recenti hanno dimostrato che l'imipramina è efficace nel trattamento dell'agorafobia associata agli attacchi di panico ma che le dosi ottimali per il controllo dell'agorafobia sono mediamente più basse di quelle ottimali per il controllo del panico. La concentrazione plasmatica che permette di ottenere i massimi risultati nell'agorafobia è di 140 ng/ml; l'aumento delle dosi peggiora il risultato. Nel caso del panico, la concentrazione è di 200 ng/ml, il suo aumento mantiene stabile il risultato.

Clomipramina (TCA). In termini di studi controllati è il singolo farmaco più studiato dopo l'imipramina. Sia gli studi aperti sia

gli studi controllati hanno dimostrato la sua efficacia (sovrapponibile a quella dell'imipramina) nel controllo degli attacchi di panico.

Le dosi considerate come efficaci per il controllo degli attacchi di panico e per il trattamento efficace dell'agorafobia sono inferiori a quelle utilizzate per il trattamento della depressione maggiore e del Disturbo Ossessivo-Compulsivo (DOC). In particolare, sono inferiori a quelle dell'imipramina, variando tra i 100 e i 150 mg (media = 120 mg). È stata riportata l'efficacia terapeutica della clomipramina anche a dosaggi inferiori, pari a = 45 mg.

Nel confronto diretto con l'imipramina alcuni dati suggeriscono una maggiore efficacia della clomipramina sia nel controllo degli attacchi sia dell'ansia intercritica. È tuttavia probabile che ciò vada riferito ad una maggiore rapidità di azione della clomipramina che sembra essere più attiva nelle prime 2-4 settimane di trattamento.

Il numero di *drop-out* in corso di terapia in fase acuta, conseguenza degli effetti secondari e collaterali, appare comunque analogo a quello dell'imipramina (circa 30%).

Anche la clomipramina sembra avere la medesima efficacia dell'imipramina nel trattamento dell'agorafobia a dosi medie relativamente basse (45 mg). Valgono a questo proposito le medesime considerazioni fatte a proposito della terapia dell'agorafobia con imipramina.

Gli inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO). Storicamente, gli IMAO sono stati tra i primi farmaci, subito dopo l'imipramina, a dimostrare un'efficacia nel Disturbo di panico.

L'esperienza clinica si basa essenzialmente sulla fenelzina e sulla tranilcipromina, ma gli studi controllati si riferiscono esclusivamente alla fenelzina.

La *fenelzina* ha costantemente dimostrato una superiorità significativa rispetto al placebo nel controllo degli attacchi di panico, nella riduzione dell'ansia intercritica e del-

l'evitamento agorafobico. Ha inoltre dimostrato un'efficacia maggiore dell'imipramina a livello dei sintomi agorafobici, soprattutto in quei casi dove il Disturbo di panico si accompagna ad un quadro di depressione «atipica». Alcuni dati, inoltre, tendono a suggerire un'efficacia della fenelzina (e degli IMAO in generale) in quei casi in cui vi sia una comorbidità longitudinale di disturbo ossessivo-compulsivo.

In *sintesi* gli IMAO sono farmaci ad elevata efficacia nella terapia del Disturbo di panico, attivi a dosaggi relativamente bassi e con una bassa incidenza di disturbi secondari e collaterali. È possibile che abbiano un'efficacia più selettiva di altri farmaci sull'evitamento agorafobico. La loro principale limitazione è quella delle incompatibilità alimentari e farmacologiche che le hanno fatte considerare finora farmaci «poco maneggevoli».

La nuova generazione di farmaci IMAO (RIMA) evita questi inconvenienti, ma manca ogni dimostrazione della loro possibile efficacia nel trattamento del Disturbo di panico.

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI). L'efficacia di un farmaco a prevalente azione sulla ricaptazione della serotonina, come la clomipramina e i suoi dosaggi terapeutici inferiori a quelli dell'imipramina hanno favorito l'utilizzazione degli SSRI nella terapia del Disturbo di panico. Gli studi controllati disponibili sono fino ad oggi inferiori, per ogni singolo farmaco di questa classe, rispetto all'imipramina e alla clomipramina data la relativamente recente introduzione in terapia di queste molecole. Nel loro insieme gli studi controllati effettuati fino ad oggi hanno mostrato una rilevante efficacia nel controllo degli attacchi di panico e dell'agorafobia.

La *fluvoxamina* (4 studi controllati) ha mostrato un'efficace azione di controllo negli attacchi di panico entro le prime quattro settimane di terapia e un effetto più ritardato sull'ansia intercritica e nell'agorafobia. La

fluvoxamina ha anche dimostrato la sua maggiore efficacia sia in termini di riduzione della sintomatologia sia in termini di rapidità di azione nei confronti della terapia cognitiva-comportamentale.

I dosaggi medi terapeutici della *fluvoxamina* nel disturbo di panico sono di circa 150 mg, inferiori a quelli ritenuti necessari per il trattamento della depressione maggiore. Il numero dei *drop-out* nella fase acuta di trattamento è, in tutti gli studi, inferiore a quello dell'imipramina e della clomipramina.

La *paroxetina* è stata oggetto di tre studi controllati che ne hanno confermato l'efficacia nel trattamento del Disturbo di panico con una buona tollerabilità e con un relativamente basso numero di *drop-out* in corso di terapia. Anche nel caso della *paroxetina* l'efficacia terapeutica si manifesta in dosi relativamente basse (20 mg/die).

La *fluoxetina* nel Disturbo di panico ha dato indicazioni della sua efficacia solo in studi aperti. Gli studi aperti hanno suggerito la possibilità che l'associazione di *fluoxetina* ad imipramina possa dare risultati favorevoli nei casi resistenti al trattamento con sola imipramina. Inoltre, vi è motivo di ritenere che la *fluoxetina* possa essere efficace anche a dosi inferiori (5-10 mg) a quelle considerate abitualmente come terapeutiche, soprattutto nei casi di parziale intolleranza al farmaco.

In *sintesi*, gli SSRI hanno finora dimostrato un'efficacia, nel Disturbo di panico, sovrapponibile a quella dell'imipramina e della clomipramina, con una maggiore tollerabilità (minore numero di *drop-outs*) nei trattamenti a breve termine. Mancano dati circa l'efficacia nei trattamenti a lungo termine. Di particolare interesse appare il dato che emerge da vari studi circa l'efficacia degli SSRI anche a dosi nettamente inferiori a quelle usualmente richieste per il trattamento della depressione maggiore. Non emergono finora differenze significative in merito alla diversa efficacia delle varie molecole di questo gruppo.

Il ruolo delle Benzodiazepine (BDZ). In generale vi è scarsità di studi controllati sul-

l'efficacia del trattamento con BDZ nel Disturbo di panico, con l'eccezione di alcune molecole ad elevata potenza e in particolare dell'alprazolam.

L'*alprazolam* è l'unica, tra le benzodiazepine, che sia stata oggetto di studi sistematici e controllati condotti su di un elevato numero di pazienti, che hanno messo in evidenza la sua efficacia nel Disturbo di panico. L'*alprazolam* ha una efficacia superiore al placebo e analoga a quello dell'imipramina sia nel controllo degli attacchi sia nella riduzione sia dell'ansia di attesa sia dell'agorafobia. I dosaggi terapeutici variano tra i 3 e i 6 mg/die. Ciò comporta la necessità di una riduzione molto progressiva dei dosaggi al termine del ciclo di trattamento.

Dati meno sistematici, prevalentemente ottenuti da studi aperti suggeriscono che ad alte dosi anche altre BDZ ad alta potenza (clonazepam, lorazepam) possano avere un'efficacia nel Disturbo di panico. D'altra parte, i possibili fenomeni di tolleranza ed abuso, nonché gli effetti sulle funzioni cognitive possono essere fattori limitanti il loro uso clinico che deve essere considerato caso per caso prima di deciderne la somministrazione a lungo termine.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Alla luce dei dati di letteratura disponibili e sulla base di considerazioni di tipo clinico si ritiene che nella scelta del farmaco debbano essere considerati, a parità di efficacia, i fattori di tollerabilità data la necessità di trattamenti a lungo termine e di accettazione della terapia da parte del paziente. Vengono quindi effettuate le seguenti considerazioni e raccomandazioni:

1. Antidepressivi Triciclici (imipramina, clorimipramina), SSRI, BDZ ad elevata potenza, IMAO sono farmaci efficaci nella terapia del Disturbo di panico.
2. Attualmente, per quanto riguarda il profilo degli eventi avversi, la tossicità comportamentale e somatica e la maneggevolezza, si suggerisce il seguente ordine di

preferenza: 1) SSRI, 2) TCA, 3) BDZ, 4) IMAO (Tab. III).

3. In caso di inefficacia od intolleranza al farmaco di prima intenzione è opportuno un passaggio di classe farmacologica.

Alla data attuale solo tre farmaci riportano in scheda tecnica l'indicazione specifica per il Disturbo di panico (clomipramina, paroxetina, alprazolam). Vanno tenute presenti, nella prescrizione, le attuali disposizioni di legge in merito alle indicazioni, vie e modalità di somministrazione dei farmaci autorizzati al commercio in Italia (Tab. IV).

Nella scelta dei farmaci per le condizioni di comorbidità è opportuno valutare per ciascun composto le indicazioni e controindicazioni anche per i disturbi associati.

Gestione del trattamento

I primi giorni di trattamento rappresentano la fase cruciale per l'accettazione da parte del paziente della prosecuzione del trattamento stesso. A tale scopo esso deve essere iniziato a dosi minime, per ridurre l'insorgenza di effetti collaterali o di reazioni indesiderate al farmaco scelto; occorreranno così almeno 10-20 giorni per raggiungere una dose terapeuticamente efficace. Nei successivi 2-4 mesi possono essere effettuati aggiustamenti del dosaggio fino a bloccare gli attacchi di panico e migliorare le condotte di evitamento.

I pazienti a rischio di interazioni farmacologiche o che presentino altre condizioni mediche possono richiedere dosi inferiori a quelle raccomandate. Gli anziani richiedono dosi più basse e l'incremento delle stesse dovrebbe essere attuato lentamente.

Molti pazienti rispondono alla prima terapia prescritta. Nel caso di una risposta inadeguata, parziale o incompleta, possono essere adottati questi interventi:

- decidere se il dosaggio è sufficiente e se aumentare la dose;
- controllare l'adesione al trattamento;
- considerare il cambiamento del farmaco o

una associazione di farmaci differenti valutando i problemi relativi alle associazioni farmacologiche.

La maggior parte degli insuccessi della terapia farmacologica dipende da un insufficiente dosaggio o da una durata troppo breve della terapia. Di solito gli effetti collaterali decrescono e scompaiono se il paziente riesce a tollerarli nel primo periodo di terapia. Per esempio le benzodiazepine causano a volte sonnolenza che però scompare nell'arco di una o due settimane, mentre alcuni antidepressivi recenti provocano nausea che scompare dopo la prima settimana. Le benzodiazepine inducono un miglioramento nella prima settimana di trattamento, mentre gli antidepressivi possono richiedere due o più settimane prima che gli effetti positivi si rendano apprezzabili.

Alcuni pazienti beneficiano della combinazione di più farmaci. A volte è utile assumere una benzodiazepina, che dà risultati più rapidi, durante le prime settimane di terapia in associazione agli antidepressivi, per poi ridurne lentamente la dose alla comparsa degli effetti terapeutici di questi ultimi.

Se un farmaco non è efficace è opportuno sostituirlo con un altro. Per motivi non sempre facili da accertare alcuni farmaci efficaci per alcuni soggetti, non lo sono per altri. Di fronte all'inefficacia delle diverse strategie sovraesposte va presa in considerazione una revisione diagnostica.

LA DURATA DEL TRATTAMENTO

Il trattamento farmacologico del Disturbo di panico deve essere protratto per lungo tempo. I dati disponibili depongono per l'efficacia della terapia (a dosi eventualmente ridotte dopo un periodo di trattamento acuto) per tutto il tempo in cui essa è mantenuta. Alla sospensione vi è una percentuale di ricadute variabili a seconda delle caratteristiche cliniche, ma comunque rilevante.

La durata del trattamento va così programmata:

- controllo degli attacchi e aggiustamento del dosaggio terapeutico: 2-4 mesi;
- terapia di consolidamento a dose piena: 6-8 mesi;
- riduzione dei dosaggi fino alla sospensione: 2-6 mesi.

In caso di ricadute, soprattutto in presenza di una storia di Disturbo di panico di lunga durata con elevata frequenza di attacchi, va presa in considerazione una terapia a lungo termine (anni) a scopo preventivo.

Lo schema di trattamento a lungo termine del Disturbo di panico viene deciso sulla base della frequenza, della gravità e delle complicazioni relative agli attacchi di panico e delle relative condotte di evitamento agorafobico. Vi è motivo di ritenere, anche se non è sufficientemente dimostrato, che l'associazione della farmacoterapia con terapie cognitivo-comportamentali possa ridurre la frequenza delle ricadute alla sospensione della terapia farmacologica.

Nota

Le raccomandazioni contenute in questo documento sono espressione della conoscenza disponibile sull'argomento derivata da indagini sistematiche, da precedenti elaborati, da esperienze e da studi clinico-naturalistici.

Tab. I. Definizioni di Attacco di panico e di Agorafobia e criteri diagnostici per il Disturbo di panico senza e con agorafobia, secondo il DSM-IV.

Definizioni

Attacco di panico. Un periodo preciso di intensa paura o disagio durante il quale quattro o più dei seguenti sintomi si sono sviluppati improvvisamente ed hanno raggiunto il picco nel giro di 10 minuti:

1. palpitazioni, cardiopalmo o tachicardia
2. sudorazione
3. tremori fini o a grandi scosse
4. dispnea o sensazione di soffocamento
5. sensazione di asfissia
6. dolore o fastidio al petto
7. nausea o disturbi addominali
8. sensazioni di sbandamento, di instabilità, di testa leggera o di svenimento
9. derealizzazione o depersonalizzazione
10. paura di perdere il controllo o di impazzire
11. paura di morire
12. parestesie
13. brividi o vampate di calore

Agorafobia

- A. Ansia relativa all'essere in luoghi o situazioni dai quali sarebbe difficile o imbarazzante allontanarsi o nei quali potrebbe non essere disponibile aiuto nel caso di un Attacco di panico inaspettato o sensibile alla situazione, o di sintomi tipo panico. I timori agorafobici riguardano tipicamente situazioni caratteristiche che includono l'essere fuori casa da soli; l'essere in mezzo alla folla o in coda; l'essere su un ponte e il viaggiare in autobus, treno o automobile.
- B. Le situazioni vengono evitate (p. es. gli spostamenti vengono ridotti) oppure sopportate con molto disagio o con l'ansia di avere un Attacco di panico o sintomi tipo panico, o viene richiesta la presenza di un compagno.
- C. L'ansia o l'evitamento fobico non sono meglio giustificabili da un disturbo mentale di altro tipo, come Fobia sociale, Fobia specifica, Disturbo ossessivo-compulsivo, Disturbo post-traumatico da stress o Disturbo d'ansia da separazione.

Criteri diagnostici

F 41.0 Disturbo di panico senza agorafobia

- A. Entrambi 1 e 2:
 1. Attacchi di panico inaspettati ricorrenti (v. definizione sopra)
 2. Almeno uno degli attacchi è stato seguito da 1 mese o più di uno o più dei seguenti sintomi:
 - a) preoccupazione persistente di avere altri attacchi
 - b) preoccupazione a proposito delle implicazioni dell'attacco o delle sue conseguenze (es. perdere il controllo, avere un attacco cardiaco, impazzire)
 - c) significativa alterazione del comportamento correlata agli attacchi
- B. Assenza di Agorafobia
- C. Gli Attacchi di panico non sono meglio giustificati da un altro disturbo mentale, come Fobia sociale, Fobia specifica, Disturbo ossessivo-compulsivo, Disturbo post-traumatico da stress, o Disturbo d'ansia da separazione.

F 40.01 Disturbo di panico con agorafobia**A. Entrambi 1 e 2:**

1. Attacchi di panico inaspettati ricorrenti (v. definizione sopra)
2. Almeno uno degli attacchi è stato seguito da 1 mese o più di uno o più dei seguenti sintomi:
 - a) preoccupazione persistente di avere altri attacchi
 - b) preoccupazione a proposito delle implicazioni dell'attacco o delle sue conseguenze (es. perdere il controllo, avere un attacco cardiaco, impazzire)
 - c) significativa alterazione del comportamento correlata agli attacchi

B. Presenza di Agorafobia

- C. Gli Attacchi di panico non sono meglio giustificati da un altro disturbo mentale, come Fobia sociale, Fobia specifica, Disturbo ossessivo-compulsivo, Disturbo post-traumatico da stress, o Disturbo d'ansia da separazione.

Modificata da: American Psychiatric Association. *Manuale diagnostico-statistico dei disturbi mentali, DSM-IV*. Milano: Masson 1994.

Tab. II. Elenco dei medicinali citati nel testo.

Farmaco	Nome commerciale	Dosi per il Disturbo di panico
Imipramina	Tofranil	150-300 mg/die
Clomipramina	Anafranil*	45-150 mg/die
Tranilcipromina	Parmodalin [†]	10-20 mg/die
Fenelzina	Nardil [‡]	
Fluvoxamina	Dumirox, Fevarin, Maveral	150 mg/die
Fluoxetina	Fluoxeren, Prozac	5-10 mg/die
Paroxetina	Sereupin, Seroxat*	20 mg/die
Alprazolam	Mialin, Valeans, Xanax*	3-6 mg/die

* Con indicazione terapeutica e autorizzati dal Ministero della Sanità per il Disturbo di panico.

[†] In associazione con trifluoperazina.

[‡] Non in commercio in Italia

Nota: vari medicinali citati nel testo della Consensus Conference sono stati rilasciati dal Ministero della Sanità italiano con indicazione terapeutica per il Disturbo di panico. Altri hanno larga documentazione scientifica internazionale ma non riportano ancora tale indicazione. La prescrizione è attualmente regolata dalla Legge 291, riportata nella prossima tabella.

Tab. III. Decreto-legge 27 maggio 1996, n. 291, Disposizioni urgenti in materia di sperimentazione e utilizzazione dei medicinali.

Art. 2

Osservanza delle indicazioni terapeutiche autorizzate

1. Nel prescrivere un medicinale prodotto industrialmente il medico deve attenersi alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste nell'autorizzazione all'immissione in commercio rilasciata dal Ministero della Sanità.
2. In deroga al disposto del comma 1, in singoli casi il medico può, sotto la sua diretta responsabilità, impiegare un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata, qualora il medico stesso ritenga che il paziente non possa essere utilmente trattato con medicinali già autorizzati per quella indicazione terapeutica o per quella via o modalità di somministrazione e purché tale impiego sia consolidato e conforme a Linee guida o lavori pubblicati su giornali scientifici accreditati in campo internazionale. Il medico deve ottenere il consenso informato del paziente e annotare sulla cartella clinica o su apposita scheda, che è tenuto a conservare per cinque anni, le ragioni del ricorso alla facoltà prevista dal seguente comma.
3. Per il trattamento di determinate patologie è consentito impiegare anche in associazione medicinali autorizzati per il commercio con diverse indicazioni terapeutiche, o diversa via o modalità di somministrazione, quando tale impiego sia suggerito da istituzioni o organi scientifici nazionali competenti e sia, conseguentemente, riconosciuto come idoneo con decreto del Ministro della Sanità.

Tab. IV. Principali interazioni farmacologiche tra i farmaci citati.

Tipo di farmaco	Esempio	Interazioni
Triciclici	Imipramina Clomipramina	Non possono essere adoperati in associazione agli IMAO; il loro uso è consentito dopo circa due settimane dalla sospensione degli IMAO. La moclobemide tende a potenziare l'effetto antidepressivo nei pazienti resistenti al trattamento. Anche il litio potenzia l'effetto antidepressivo. Possono incrementare i livelli plasmatici della carbamazepina. Il valproato determina un incremento dei livelli plasmatici dei TCA.
IMAO irreversibili	Fenelzina Tranilcipromina Isocarbossazide	Non possono essere adoperati in associazione agli altri antidepressivi per il rischio di crisi ipertensive e di sindrome serotoninergica.
IMAO reversibili	Moclobemide	Potenzia l'effetto antidepressivo in pazienti resistenti al trattamento. Non si può associare alla clomipramina perché ne incrementa l'effetto serotoninergico; l'associazione in genere è da effettuare con cautela.
SSRI	Fluoxetina Fluvoxamina Paroxetina	Tendono ad incrementare i livelli plasmatici dei TCA a causa dell'interferenza con il legame proteico e per l'inibizione del metabolismo ossidativo. Potenziano l'effetto antidepressivo in pazienti resistenti al trattamento. L'uso degli SSRI in associazione ad altri agenti serotoninergici può causare una sindrome serotoninergica; il rischio è particolarmente elevato nell'associazione con gli IMAO. Nel caso della fluoxetina è bene attendere circa cinque settimane prima di passare ad un IMAO e viceversa. Si può avere un aumento dei livelli ematici della carbamazepina con la fluoxetina e la fluvoxamina; la fluoxetina inoltre può incrementare anche i livelli plasmatici di valproato, dell'alprazolam e del diazepam a causa dell'inibizione del loro metabolismo. Il litio tende a potenziare gli effetti serotoninergici; la fluoxetina può incrementare i livelli di litio con conseguente neurotossicità.
BDZ	Alprazolam	L'emivita delle BDZ metabolizzate con meccanismo ossidativo e prolungata dall'associazione con gli SSRI per la riduzione del loro metabolismo.