

SIGNIFICATO E RUOLO DEI FARMACI IN PSICHIATRIA: ASPETTI CRITICI

Corrado Barbui - Psichiatra, Università di Verona

Riassunto: La prospettiva di questo contributo non è quella di analizzare i cambiamenti avvenuti in 30 anni di ricerca e pratica in psicofarmacologia clinica. L'intento è di identificare alcune aree tematiche, presentate schematicamente in punti per maggiore chiarezza, che potrebbero essere utilizzate da tutti coloro che quotidianamente prescrivono gli psicofarmaci come una possibile base di riflessione sul significato e sul ruolo che gli psicofarmaci possono assumere nella pratica psichiatrica; in secondo luogo, l'intento è quello di stimolare il passaggio da una fase riflessiva ad una operativa, in cui le proprie abitudini prescrittive siano utilizzate per contribuire alla produzione di conoscenze.

Parole Chiave: Psicofarmaci, psicopatologia, nuovi farmaci, fasi del trattamento, automatismo prescrittivo, istituzioni, metodologia, ricerca

1. Il farmaco, in psichiatria, non è tracciante di patologia. Questa considerazione, valida ancora oggi come 30 anni fa, rivela la perenne ambiguità entro cui le prescrizioni di psicofarmaci continuano a collocarsi. Mentre infatti in altre discipline della medicina l'utilizzo del farmaco identifica inequivocabilmente la patologia (la prescrizione di insulina identifica il diabete, per esempio), in ambito di salute mentale l'utilizzo degli psicofarmaci può identificare una patologia psichiatrica ma, più spesso, identifica la presenza di sintomi. Dal momento che sintomi simili possono essere presenti in patologie diverse, i farmaci si ritrovano distribuiti in modo trasversale alle varie diagnosi psichiatriche, e non sono indicatore o tracciante di patologia. Clinicamente, la questione, ancora oggi attuale, è quella del senso della diagnosi psichiatrica, dal momento che la maggior parte delle prescrizioni di psicofarmaci fa seguito alla identificazione di uno o più sintomi che molto spesso non si incasellano in una definizione diagnostica codificata. Nella pratica clinica è cioè poco frequente che pazienti portatori di disagio, sofferenza, sintomi o malattia corrispondano davvero ai criteri diagnostici del DSM o dell'ICD. O, perlomeno, questo è il dato di esperienza di chi opera nei servizi che adottano una logica territoriale che non consente di selezionare i pazienti da seguire.

2. Ad oggi, non abbiamo trattamenti farmacologici specifici per ciascuna patologia psichiatrica. Nonostante negli ultimi 30-40 anni le neuroscienze abbiano compiuto progressi impressionanti nella capacità di descrivere ciò che avviene nel Sistema Nervoso Centrale, tutti i tentativi di passaggio da una fase descrittiva ad una che stabilisca dei nessi causali sono stati infruttuosi. L'assenza di una documentazione metodologicamente forte di relazioni di causa tra eventi che occorrono fisiologicamente e patologicamente nel cervello ha, inevitabilmente, impedito di sviluppare farmaci innovativi

in grado di colpire i meccanismi fisiopatologici delle malattie psichiatriche. Rimane da chiarire se questo obiettivo sarà mai raggiunto, o se, piuttosto, si tratti di un errore di metodo porre la questione della fisiopatologia delle malattie psichiatriche adottando una prospettiva che gli studiosi definiscono di “riduzionismo biologico” (Tognoni, 1991).

3. Negli ultimi 30 anni sono stati messi in commercio numerosi nuovi farmaci. Le vere novità, però, sono state poche, considerando che la maggior parte delle supposte novità è costituita da farmaci dall'effetto sovrapponibile a quello dei vecchi composti. Si è assistito, e si continua ad assistere, ad un processo di stagnazione della innovazione scientifica per un verso, e di inflazione del mercato da parte di farmaci fotocopia dei vecchi per un altro verso. Già negli anni '90 questo processo venne descritto e analizzato, e si utilizzò il termine “stagninflazione”, rubandolo agli economisti che descrivevano la situazione economica del nostro paese. Ebbene, con l'eccezione di alcuni farmaci che hanno indubbiamente ampliato le nostre possibilità terapeutiche, pur non rivoluzionando la storia naturale delle patologie psichiatriche, tutte le altre novità in psicofarmacologia clinica sono state cosmetiche. Il problema delle novità cosmetiche è che generano confusione: quale criterio prescrittivo si deve utilizzare per orientarsi nella scelta di un farmaco tra i 10 e più antidepressivi di nuova generazione? È meglio il citalopram o l'escitalopram? E quale antipsicotico di nuova generazione ha senso prescrivere in prima battuta in soggetti agli esordi di sintomatologia psicotica? La confusione nasce dal fatto che ciascun nuovo farmaco, sia esso antidepressivo o antipsicotico, entra nel mercato non tanto perché è migliore dei vecchi, quanto piuttosto perché ha dimostrato una certa efficacia antipsicotica o antidepressiva. E questo avviene perché le legislazioni che regolano l'immissione dei farmaci in commercio richiedono, per accettare un nuovo farmaco nel mercato, che vi siano degli studi che dimostrino che il nuovo farmaco sia meglio del placebo. La legislazione, viceversa, non richiede la dimostrazione di una maggiore efficacia (o minori effetti collaterali, o altri vantaggi) rispetto ai farmaci già presenti in commercio (Barbui & Garattini, 2007). È chiaro che questo rappresenta un disservizio per tutti, anche per i medici che si ritrovano una ampia gamma di composti tra cui scegliere senza avere un valido criterio prescrittivo. E spesso l'assenza di un valido criterio prescrittivo porta alla casualità delle prescrizioni, secondo l'assunto che, tanto, “un farmaco vale l'altro”. Se accettiamo questa posizione, che comincia a essere serpeggiante se non già prevalente tra gli psichiatri dei servizi psichiatrici del nostro paese, abdichiamo ad una delle nostre responsabilità, e, nella casualità, rischiamo che le nostre scelte prescrittive siano, consapevolmente o inconsapevolmente, guidate da altre variabili, secondo la logica del “tanto un farmaco vale l'altro”. Questa posizione è inaccettabile in quanto non fa l'interesse dei pazienti che affollano i servizi psichiatrici italiani ma fa l'interesse della propaganda, secondo cui se tutti i farmaci, più o meno, sono uguali, allora tutti devono essere prescritti.

L'alternativa, possibile, a questa posizione è quella di non abdicare alle responsabilità prescrittive, cercando sempre un criterio di scelta e di utilizzo dei farmaci che, necessariamente, deve essere fondato sulle conoscenze disponibili. E non importa se si tratti di un criterio prescrittivo debole laddove, per esempio, deboli sono le conoscenze utili, perché in ogni caso l'aspetto qualificante è il dotarsi di un criterio. È vero, per esempio, che nel gruppo dei nuovi antidepressivi, introdotti nel mercato a partire dalla fine degli anni '80 e oggi molto utilizzati in tutte le condizioni ansioso-depressive, è difficile trovare un criterio prescrittivo, un criterio per cui, in assenza di informazioni anamnestiche o di altre informazioni cliniche, si scelga un farmaco piuttosto che un altro. È altrettanto vero, tuttavia, che analizzando nel dettaglio le conoscenze a disposizione si scopre che sono disponibili - a disposizione di tutti - informazioni clinicamente utili. Per esempio, uno degli indicatori di esito più solidi utilizzato nelle sperimentazioni sugli antidepressivi dovrebbe essere la capacità di questi farmaci di diminuire l'ideazione suicidaria, temibile esito infausto nei soggetti affetti da depressione maggiore di intensità grave. Non solo si è scoperto che alcuni antidepressivi di nuova generazione non sono in grado di diminuire l'ideazione suicidaria (e questo è un indicatore di modesto/assente effetto terapeutico) ma soprattutto che alcuni antidepressivi sembrerebbero peggiorarla (un vero paradosso considerando il senso opposto del trattamento). Queste scoperte sono state effettuate da un gruppo di ricercatori statunitensi che lavorano per la Food and Drug Administration (FDA), l'agenzia regolatoria che ha come compito quello di regolamentare l'utilizzo dei farmaci negli Stati Uniti d'America. I risultati di questa analisi sono stati divulgati via web un paio di anni fa circa, e sono tuttora sul sito della FDA a disposizione (gratuita) di tutti coloro che, attraverso una continua documentazione sugli effetti positivi e negativi dei farmaci, vogliono adottare criteri prescrittivi che, necessariamente, mutano e si evolvono con il mutare e l'evolversi delle conoscenze (Laughren, 2006). Si scoprono così dati interessanti: (a) la relazione tra antidepressivi e suicidio è funzione dell'età, nel senso che nei soggetti al di sotto dei 25 gli antidepressivi esercitano un effetto dannoso (cresce l'ideazione suicidaria); nei soggetti tra i 25 anni e i 65 anni l'effetto degli antidepressivi è neutro (non aumentano l'ideazione suicidaria ma neppure la diminuiscono); nei soggetti ultra sessantacinquenni l'effetto è positivo (gli antidepressivi diminuiscono l'ideazione suicidaria). (b) Ci sono differenze tra antidepressivi, per cui la paroxetina, per esempio, sarebbe tra gli inibitori della ricaptazione della serotonina il farmaco con il profilo peggiore, mentre la sertralina emerge come il farmaco più sicuro (in età pediatrica si conferma il buon profilo della fluoxetina solamente, e questo spiega perché la fluoxetina sia l'unico antidepressivo con l'indicazione per l'uso nei minorenni con depressione maggiore). È quindi possibile che analisi indipendenti delle informazioni a nostra disposizione siano in grado di confutare l'assunto che tutto è sullo stesso piano, che non ci sono differenze e che, tanto, un farmaco vale l'altro. È chiaro che adottare un criterio prescrittivo fondato sulle conoscenze scientifiche è un procedimento che richiede formazione tempo e

fatica. Viceversa, non costa praticamente nulla.

L'altra "verità" che ci è stata per troppi anni venduta si riferisce al profilo di efficacia e tollerabilità dei nuovi antipsicotici. I nuovi antipsicotici, secondo quanto propagandato, sarebbero efficaci tanto quanto i vecchi ma non indurrebbero gli effetti collaterali neurologici extrapiramidali caratteristici dei vecchi composti. Ci sono due errori metodologici in queste affermazioni. Il primo è quello di indurre il medico a ritenere che i nuovi antipsicotici siano un gruppo omogeneo di farmaci, il secondo è quello di esaurire il discorso sulla tollerabilità degli antipsicotici agli effetti avversi extrapiramidali. Oggi le conoscenze disponibili hanno confutato entrambe queste affermazioni. Ancora una volta la pietra miliare delle attuali conoscenze proviene dagli Stati Uniti d'America dove il governo centrale, attraverso il National Institute of Mental Health, ha voluto capire se ci fossero delle differenze tra i nuovi antipsicotici, confrontati ad un farmaco di vecchia generazione. Lo studio, multicentrico, randomizzato, della durata di 18 mesi (una enormità di tempo in un panorama in cui la mediana di durata delle sperimentazioni è 12 settimane) ha randomizzato quasi 1500 soggetti con schizofrenia (una enormità di soggetti in un panorama in cui la mediana di numerosità è di 100 soggetti). I risultati, divulgati sul *New England Journal of Medicine*, la più autorevole rivista scientifica al mondo, sono stati per certi versi sorprendenti (Lieberman et al. 2005). Si possono così sintetizzare: (a) dopo 18 mesi di trattamento, circa il 70% dei soggetti aveva interrotto il farmaco assegnato alla randomizzazione (olanzapina, risperidone, quetiapina, ziprasidone, perfenazina) a sottolineare che una delle questioni centrali in questo settore della psichiatria non è tanto quale farmaco prescrivere ma piuttosto che, a prescindere dal farmaco prescritto, la gran parte dei pazienti interrompe precocemente il trattamento; (b) la perfenazina, il farmaco antipsicotico di vecchia generazione utilizzato come riferimento, si comporta in termini di efficacia in modo simile ai nuovi antipsicotici; (c) gli antipsicotici in studio differiscono tra loro in termini di effetti collaterali, e si evidenzia che osservare a lungo i pazienti permette di riconoscere effetti collaterali che le sperimentazioni brevi inevitabilmente perdono, come per esempio l'iperglicemia e l'aumento di peso associate all'olanzapina, l'iperprolattinemia clinicamente manifesta associata al risperidone, l'aumento della pressione arteriosa, le anomalie del tracciato ECG. Si capisce quindi che la questione non è tanto quella di stabilire se i nuovi farmaci siano più tollerati dei vecchi, quanto piuttosto capire che ciascuno dei nuovi antipsicotici ha un profilo di tollerabilità qualitativamente distinto dagli altri farmaci, siano essi di vecchia e nuova generazione. Si capisce che non ha senso creare delle gerarchie di importanza degli effetti collaterali (gli effetti extrapiramidali sarebbero più gravi dell'iperglicemia che sarebbe più grave dell'aumento di peso) considerando che queste gerarchie sono spesso il frutto della percezione del medico che, di solito, non coincide con il punto di vista del paziente. E così per una ragazza giovane l'aumento di peso associato all'olanzapina può essere un effetto collaterale tanto grave da portare alla sospensione del trattamento, viceversa lo stesso effetto collaterale potrebbe

essere bene tollerato da una persona di una certa età. E naturalmente le conseguenze per la salute dei cinque fattori metabolici (aumento della pressione arteriosa, aumento della glicemia, obesità, aumento del colesterolo, aumento dei lipidi) in termini di morbilità e mortalità cardiovascolare non possono non essere considerati una priorità, alla luce del fatto che i trattamenti antipsicotici spesso vengono somministrati per periodi di tempo molto lunghi.

4. La letteratura sugli effetti positivi e negativi dei farmaci in psichiatria si è prevalentemente occupata delle prime fasi dei trattamenti, le prime settimane o i primi mesi. Gli effetti dei trattamenti oltre questo orizzonte temporale sono praticamente sconosciuti. Ed è interessante notare come ci sia una apparente contraddizione tra il dato epidemiologico che ci racconta come, nella pratica clinica quotidiana, i farmaci, per esempio gli antipsicotici o gli antidepressivi, si interrompono molto frequentemente dopo periodi relativamente brevi di trattamento, nel senso che i pazienti smettono di assumere i farmaci nonostante le raccomandazioni del medico, e il dato contenuto nelle raccomandazioni secondo cui il trattamento dovrebbe essere prolungato nel tempo, pena un significativo aumento del rischio di ricaduta. Nell'ambito degli antipsicotici, per esempio, si raccomanda di proseguire il trattamento per anni, spesso per tutta la vita, nonostante le evidenze scientifiche siano scarsissime. Bene, in questi ultimi 30 anni questo ambito di ricerca, clinicamente rilevante (forse addirittura più rilevante rispetto alla questione del quale antipsicotico prescrivere) non ha visto praticamente alcun avanzamento delle conoscenze. Anzi, sono prevalse le considerazioni critiche sulle (poche) sperimentazioni che mostravano che la interruzione del trattamento antipsicotico, rispetto alla prosecuzione, aumentava il rischio di ricaduta psicotica (Moncrieff, 2006; Whitaker, 2004). Le considerazioni critiche sono essenzialmente le seguenti: (a) la esposizione per periodi prolungati di tempo al trattamento con antipsicotici induce dei cambiamenti biochimici che possono essere definiti come una sorta di "adattamento cronico" a livello del SNC; (b) la interruzione brusca e improvvisa di questa situazione di tossicità determina il manifestarsi di sintomi psicotici rebound (denominati *super-sensitivity psychosis* nella letteratura anglosassone) che, nelle sperimentazioni, sono stati interpretati come il riemergere della sintomatologia psicotica ma, forse, erano il segnale clinico del cambiamento improvviso degli equilibri biochimici a livello del SNC e nulla c'entravano con la patologia sottostante; (c) la interruzione non brusca ma lenta e graduale potrebbe evitare l'insorgenza di tale sintomatologia rebound - quest'ultima affermazione è una ottima ipotesi di ricerca, speriamo che i prossimi 30 anni di psicofarmacologia clinica siano in grado di prenderla sul serio. Nel frattempo gli psichiatri più attenti alle conoscenze scientifiche si attrezzano (Henderson et al. 2004), e stilano veri e propri "contratti" con i propri assistiti nei quali si stabilisce, tra l'altro, che cosa fare in caso di crisi psicotica o per quanto tempo la terapia andrà proseguita prima di ragionare sulla eventuale sospensione (secondo la logica che è meglio una so-

sospensione graduale e lenta e condivisa, dopo alcuni anni di trattamento, piuttosto che una sospensione brusca e improvvisa e per decisione unilaterale del paziente).

5. Le considerazioni sopra riportate si inseriscono in un clima culturale caratterizzato da una sorta di automatismo prescrittivo. L'assenza di criteri prescrittivi e la convinzione, serpeggiante, che un farmaco vale l'altro presuppongono in ogni caso che un trattamento farmacologico debba comunque essere prescritto. L'utilizzo dei farmaci in psichiatria è così progressivamente diventato un automatismo consolidato al punto che, oggigiorno, non ci si chiede nemmeno più perché un determinato trattamento venga prescritto, semmai il contrario, ci si chiede come mai talvolta il paziente venga congedato dallo studio del medico senza prescrizioni di farmaci. Il dato a supporto di queste affermazioni è sotto gli occhi di tutti: in Italia (così come nella maggior parte dei paesi occidentali) il consumo di psicofarmaci negli ultimi 20 anni è progressivamente aumentato, e questo è essenzialmente dovuto all'utilizzo crescente dei nuovi antidepressivi e dei nuovi antipsicotici. Ci si sarebbe potuti attendere un effetto sostitutivo, ossia che i nuovi antipsicotici e antidepressivi si sarebbero prescritti laddove un tempo venivano prescritti i vecchi farmaci. Così non è avvenuto, e si è assistito ad un processo additivo, ossia i vecchi farmaci continuano ad essere utilizzati (anche se i consumi sono in calo) e i consumi dei nuovi farmaci sono letteralmente esplosi, determinando un trend complessivo di progressivo aumento. Da un punto di vista epidemiologico questo contrasta con il dato per cui le patologie in cui gli antidepressivi e gli antipsicotici si utilizzano non sono in aumento.

L'automatismo della prescrizione ha conseguenze negative. Induce innanzitutto un atteggiamento passivo nei medici, che tendono a ritenere esaurito il proprio compito terapeutico con la prescrizione di farmaci, perdendo di vista una progettualità terapeutica di più ampio respiro, in cui il trattamento farmacologico è un frammento di risposta che assume senso solo se affiancato ad altre risposte terapeutiche pianificate e realizzate sulla base della valutazione dei bisogni individuali di ogni singolo paziente. In secondo luogo, l'automatismo della prescrizione induce una attitudine passiva nei pazienti, che inevitabilmente ricevono un messaggio per cui ogni cambiamento del proprio stato mentale può avvenire solo per mezzo di sostanze che agiscono chimicamente nel cervello.

È interessante notare come questo clima generale si inserisca in un panorama scientifico completamente differente. L'esempio degli antidepressivi è paradigmatico a questo riguardo. Mentre infatti nella pratica clinica quotidiana l'automatismo prescrittivo ha determinato un abbassamento significativo della soglia prescrittiva di questi farmaci, oggigiorno prescritti in maniera relativamente svincolata dalla diagnosi di depressione maggiore, nella letteratura scientifica ci si chiede se gli antidepressivi siano realmente efficaci nei soggetti depressi (Kirsch & Moncrieff, 2007; Moncrieff & Kirsch, 2005). Essenzialmente le considerazioni sono le seguenti: (a) analizzando i risultati delle spe-

rimentazioni che confrontano gli antidepressivi con il placebo nella depressione maggiore (tutte le sperimentazioni, sia quelle pubblicate che quelle non pubblicate), si evidenzia che per ogni 100 soggetti con depressione maggiore trattati con antidepressivi ve ne sono circa 53 che stanno meglio dopo 12 settimane; viceversa, per ogni 100 soggetti con depressione maggiore trattati con placebo ve ne sono circa 42 che stanno meglio dopo 12 settimane. Questo significa che bisogna trattare 100 soggetti per dare beneficio a 11 (Barbui et al. 2008). (b) Questo effetto, definito modesto nella letteratura scientifica, è evidente nella depressione maggiore di intensità da moderata a grave solamente, mentre l'effetto nelle forme lievi di depressione sembra essere assente o minimo. (c) Il fatto che l'effetto degli antidepressivi sia maggiore nelle forme più gravi di depressione parrebbe legato non tanto al fatto che i tassi di risposta agli antidepressivi sono maggiori nelle forme gravi di depressione, quanto piuttosto al fatto che i tassi di risposta al placebo sono più bassi nelle forme gravi di depressione (Kirsch et al. 2008). (d) Rimangono validi i ben noti limiti delle sperimentazioni in questo ambito, caratterizzate da piccoli campioni di pazienti seguiti per brevi periodo di tempo e valutati utilizzando indicatori di esito raramente impiegati nella pratica clinica quotidiana.

6. Troppo poco ci si è occupati in questi ultimi 30 anni della relazione tra farmaci e luoghi della assistenza. Il senso, l'effetto e il significato del farmaco cambia in funzione dei luoghi in cui avviene la prescrizione, e questa considerazione raramente è stata oggetto di ricerca e riflessione (Saraceno, 1990). Esistono luoghi fisici e luoghi mentali. Per esempio, la somministrazione di una terapia sedativa a base di aloperidolo in una casa di riposo in cui la richiesta di sedazione proviene dal personale, il controllo della effettiva assunzione è elevato, l'indicatore di esito del successo terapeutico è il numero di ore trascorse dormendo, assume senso differente rispetto alla stessa terapia somministrata a domicilio. In quest'ultimo luogo la richiesta potrebbe provenire dal paziente stesso o dai familiari o dalla badante, il controllo della effettiva assunzione potrebbe essere relativo (o assente), l'indicatore di successo terapeutico potrebbe essere la percezione soggettiva di riposo notturno. Analogamente, è possibile che cambiamenti nei luoghi determinino cambiamenti nelle prassi prescrittive. Sembra per esempio che ci sia una relazione tra uso degli antipsicotici e modalità organizzative dell'SPDC. È possibile che cambiando l'organizzazione del luogo-SPDC, per esempio organizzando il reparto in modo tale che la porta di accesso rimanga aperta, cambino anche le modalità di utilizzo dei farmaci.

Esistono poi luoghi mentali, progettuali, in cui il farmaco assume significato all'interno di una strategia complessiva, nel contesto di un percorso terapeutico in cui la prescrizione, come più volte è già stato detto, è mezzo per consentire l'instaurarsi di una relazione, è mezzo per consentire l'instaurarsi di una relazione con valenza terapeutica. È chiaro che la medesima prescrizione all'interno o all'esterno di questo luogo mentale di progettualità assume un significato e un senso e un effetto profondamente diversi.

Sarebbe bello che queste considerazioni divenissero occasione di ricerca. A pensarci bene, questa potrebbe essere una delle lezioni di metodo impartitaci dalla Legge 180: la identificazione dei luoghi della psichiatria (fisici e mentali) come variabile imprescindibile nel determinare i percorsi di cura, ossia l'importanza del contesto nell'influenzare pesantemente le strategie terapeutiche. Oppure, meglio ancora, la lezione potrebbe essere che il contesto è esso stesso parte ineludibile della strategia terapeutica (Saraceno & Tognoni, 1989; Tansella et al. 1987).

7. Sarebbe importante che i prossimi avanzamenti delle conoscenze in psicofarmacologia clinica avvenissero grazie al lavoro dei medici prescrittori che operano all'interno dei servizi psichiatrici territoriali. Questo potrebbe avvenire a livelli crescenti di sforzo logistico e metodologico: (a) Livello 1 - Documentazione di casi clinici esemplari che raccontano dell'incontro tra problemi-che-possono-diventare-patologie e risposte farmacologiche-che-possono-diventare-strategie-terapeutiche (percorso facile, richiede esperienza clinica e curiosità di capire cosa capita ai propri pazienti); (b) Livello 2 - documentazione di molti casi clinici che condividono problemi simili, ovvero creazione di coorti di pazienti da descrivere trasversalmente in primo luogo, e da seguire nel tempo longitudinalmente in una fase successiva, per capire quali risposte farmacologiche vengono fornite per ciascun problema, e per capire come evolve il problema nel tempo, anche in funzione della strategia terapeutica (percorso meno facile, richiede la capacità di organizzare la propria attività clinica in modo da non perdere traccia dei pazienti, di solito si utilizzano archivi computerizzati; non costa praticamente nulla); (c) Livello 3 - ripetizione del livello 2 effettuata da più medici contemporaneamente, meglio se appartenenti a servizi psichiatrici diversi: questo consente di creare coorti di pazienti più interessanti dal punto di vista epidemiologico perché verosimilmente più rappresentative della realtà clinica (percorso meno facile, richiede una certa sintonia e unità di intenti tra colleghi, richiede maggiore sforzo logistico di coordinazione; i costi sono modesti); (d) Livello 4 - ripetizione del livello 3 con l'aggiunta della definizione di protocolli operativi da mettere in pratica nelle situazioni cliniche di incertezza, laddove, anziché procedere casualmente, si proceda seguendo protocolli stilati e condivisi dal gruppo di colleghi (è il valore aggiunto della "multicentricità", già ampiamente evidenziato addirittura negli anni '60: vedi Shepherd, 1966). A questo livello i pazienti potrebbero essere attribuiti in modo casuale a strategie operative diverse (difficile, l'attribuzione casuale dei pazienti alle varie strategie operative, chiamata anche randomizzazione, richiede una certa capacità organizzativa e tecnica, è tuttavia l'approccio più stimolante dal punto di vista conoscitivo; i costi sono variabili a seconda della complessità del progetto). L'Italia è un paese con una legislazione innovativa per quanto riguarda la possibilità di organizzare e condurre studi del livello 4, ossia studi randomizzati che testino strategie farmacologiche differenti per rispondere a problemi clinicamente rilevanti (Tognoni & Franzosi, 2005). Il Decreto Ministeriale 17/12/2004 afferma

infatti che se: (1) il promotore della sperimentazione è una istituzione pubblica, per esempio un servizio psichiatrico territoriale; (2) la proprietà dei dati relativi alla sperimentazione, alla sua esecuzione, ai suoi risultati appartengono al servizio psichiatrico che promuove lo studio; (3) i risultati sono pubblicati per decisione autonoma del promotore della sperimentazione; (4) la sperimentazione non è finalizzata allo sviluppo industriale del farmaco, non è a fini di lucro ma è finalizzata al miglioramento della pratica clinica, quale parte integrante dell'assistenza sanitaria; (6) si studiano farmaci già in commercio, utilizzati secondo l'indicazione approvata; allora il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) supporta lo studio a vari livelli: (1) il costo di acquisizione dei farmaci è a carico del SSN; (2) i costi per istruire la pratica presso i Comitati Etici dei centri partecipanti sono annullati; (3) è previsto un fondo presso le Aziende Sanitarie per supportare economicamente lo studio; (4) sono previsti crediti ECM per i partecipanti, secondo la logica che ben più formativo di partecipare passivamente ai corsi di formazione è fare ricerca, partecipando attivamente alla produzione della conoscenza.

8. A tutti i livelli precedenti vale la regola secondo cui la documentazione diviene efficace se è fruibile da tutti, e per essere fruibile necessita di essere divulgata. È quindi necessario rendere noti i risultati ottenuti ai vari livelli mediante pubblicazioni scientifiche, meglio se in riviste molto diffuse e di buona reputazione, meglio se internazionali (per scoprire che colleghi di altri paesi affrontano questioni simili adottando prospettive simili o, più spesso, completamente differenti). Adottando una tale strategia d'azione (o modificandola a seconda dei problemi specifici presenti in ciascuna realtà assistenziale, aggiungendo o eliminando uno o più dei livelli di azione proposti) si potrebbero affrontare questioni clinicamente rilevanti rispettando la complessità della pratica clinica quotidiana. Abbiamo bisogno che la ricerca clinica in psicofarmacologia sia fatta da coloro che quotidianamente prescrivono psicofarmaci, e abbiamo bisogno che questa ricerca sia fatta all'interno dei servizi psichiatrici territoriali. Abbiamo bisogno, in altre parole, di inglobare la ricerca nella pratica clinica quotidiana.

Bibliografia

- Barbui, C., Furukawa, T.A. & Cipriani, A. (2008). Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: a systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials. *Canadian Medical Association Journal* 178(3):296-305.
- Barbui, C. & Garattini, S. (2007). Regulatory policies on medicines for psychiatric disorders: is Europe on target? *British Journal of Psychiatry* 190:91-93.
- Henderson, C., Flood, C., Leese, M., Thornicroft, G., Sutherby, K. & Szmukler, G. (2004). Effect of joint crisis plans on use of compulsory treatment in

- psychiatry: single blind randomised controlled trial. *British Medical Journal* 329(7458):136.
- Kirsch, I., Deacon, B.J., Huedo-Medina, T.B., Scoboria, A., Moore, T.J. & Johnson, B.T. (2008). Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Medicine* 5(2):e45.
- Kirsch, I. & Moncrieff, J. (2007). Clinical trials and the response rate illusion. *Contemporary Clinical Trials* 28(4):348-351.
- Laughren, T. Briefing document for December 13 meeting of Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee. Accessed at: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4272b1-index.htm
- Lieberman, J.A., Stroup, T.S., McEvoy, J.P., Swartz, M.S., Rosenheck, R.A., Perkins, D.O., Keefe, R.S., Davis, S.M., Davis, C.E., Lebowitz, B.D., Severe, J. & Hsiao, J.K. (2005). Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New England Journal of Medicine* 353(12):1209-1223.
- Moncrieff, J. (2006). Does antipsychotic withdrawal provoke psychosis? Review of the literature on rapid onset psychosis (supersensitivity psychosis) and withdrawal-related relapse. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 114(1):3-13.
- Moncrieff, J. & Kirsch, I. (2005). Efficacy of antidepressants in adults. *British Medical Journal* 331(7509):155-157.
- Saraceno, B. (1990). Questioni metodologiche. In *Uso Razionale degli Psicofarmaci*, (ed. B. Saraceno), pp. 47-55. Farmacie Comunali Riunite: Reggio Emilia.
- Saraceno, B. & Tognoni, G. (1989). Methodological lessons from the Italian psychiatric experience. *International Journal of Social Psychiatry* 35(1):98-109.
- Shepherd, M. (1966). Implications of a multi-centred clinical trial of treatments of depressive illness. In *Antidepressant Drugs. Proceedings of the first international symposium* (eds. S. Garattini and M. Dukes), pp. 332-335. Excerpta Medica Foundation: Milano.
- Tansella, M., De Salvia, D. & Williams, P. (1987). The Italian psychiatric reform: some quantitative evidence. *Social Psychiatry* 22(1):37-48.
- Tognoni, G. (1991). Dieci "punti di vista" sulla ricerca in psichiatria. In *La Ricerca in Salute Mentale* (eds. G. Rissone and B. Saraceno), pp. 127-138. Rosenberg & Sellier: Torino.
- Tognoni, G. & Franzosi, M.G. (2005). [Experimenting in Italy: from GISSI to the Ministerial Decree]. *Recenti Progressi in Medicina* 96(2):92-94.
- Whitaker, R. (2004). The case against antipsychotic drugs: a 50-year record of doing more harm than good. *Medical Hypotheses* 62(1):5-13.