- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.236 Wed, 09 Jul 2025, 12:11:41

Valeria Senatori,[1] Edoardo Calzavara,[2] Giulio De Vivo,[2] Gaetana Muserra,[4] Vincenzo Lolli,[5] Paola Pennetta,[6] Sara Nobili,[2] Maria Chiara Campanardi,[2] Erica Magni[3]
[1]Centro Regionale di FarmacoVigilanza ALISA della Regione Liguria, Genova
[2]UOC Farmacia Fatebenefratelli - ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano
[3]ASP Istituti Milanesi Martinitt e Stelline e Pio Albergo Trivulzio, Milano
[4]Farmacia Casa di Cura La Madonnina, Milano
[5]UOC Farmacia Ospedale Madre Teresa di Calcutta, Schiavonia, PD
[6]Farmacia Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Foggia

La sicurezza del litio nelle terapie

Il litio è considerato il trattamento a lungo termine più efficace per il disturbo bipolare (DB) e viene utilizzato come terapia di prima linea nella profilassi e nel trattamento della mania acuta e dei disturbi dell'umore (es. depressione).
I sali di litio, da quando sono stati scoperti nel 1949, sono considerati la prima scelta nel trattamento del DB da varie linee guida internazionali.
Negli ultimi anni le evidenze sul litio riguardo il disturbo bipolare sono cresciute visti i numerosi risultati degli studi clinici e la sua efficacia è ampiamente accettata e dimostrata.
Ciononostante, la sua diffusione nella pratica clinica risulta ancora limitata ed è poco prescritto anche nei pazienti per i quali potrebbe essere il trattamento di prima scelta. Questo declino del suo utilizzo nell'ultimo decennio è dovuto sia agli effetti collaterali che alle sue le potenziali tossicità.
Tra le motivazioni che portano alla scelta di una terapia con litio, l'aspetto ritenuto più importante è la sua efficacia nella riduzione del rischio suicidario, nelle fasi depressive e nelle fasi maniacali.
Per contro, lo scarso utilizzo e i principali fattori che portano alla sospensione della terapia sono dovuti alla comparsa degli effetti collaterali di tipo renale, alla scarsa aderenza dei pazienti, agli effetti indesiderati cardiovascolari e alla gravidanza.
In una survey nazionale condotta nel 2019 fra gli psichiatri italiani con età inferiore ai 40 anni si è riscontrato che il suo minore utilizzo è anche probabilmente dovuto al fatto che molti giovani psichiatri non hanno ricevuto negli ultimi anni una formazione specifica riguardo efficacia e tollerabilità di questo farmaco, con conseguente mancanza di adeguata confidenza nell'utilizzo del litio nella pratica clinica.[1,2,3]
Pur essendo la terapia più efficace per ridurre il rischio di suicidio, presenta alcuni svantaggi clinici: il basso indice terapeutico e la sua tossicità verso vari organi.[4]
Vista la ristretta finestra terapeutica del farmaco si segnala la necessità di verificare regolarmente la concentrazione plasmatica a partire dal raggiungimento dello stato stazionario (cioè dopo 4-8 giorni), per controllare ed evitare l'insorgenza degli effetti collaterali: l'effetto terapeutico si ha con una litiemia a partire da 0,6 mEq/L mentre al di sopra di 1,2 mEq/L cominciano a prevalere gli effetti tossici. Pertanto, si raccomanda di iniziare la terapia con basse dosi di farmaco e titolare la dose in base alla misurazione della litiemia.
Oltre che un corretto monitoraggio delle concentrazioni sieriche di litio, le linee guida internazionali consigliano anche un controllo periodico della funzionalità renale, cardiaca e tiroidea con esami strumentali e laboratoristici prima e durante il trattamento farmacologico per riconoscere precocemente gli effetti avversi litio-correlati.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.236 Wed, 09 Jul 2025, 12:11:41

Prima di iniziare la terapia con litio devono essere discussi col paziente i rischi di possibile insorgenza di effetti collaterali, mentre durante la terapia devono essere monitorate le funzioni renali, della paratiroide e tiroide con intervalli di 12 mesi; le analisi devono essere ripetute immediatamente se ci sono cambi dello stato d'animo.[1,2]
In particolare, le pazienti in età fertile devono essere informate sulle reazioni avverse e sul rischio potenziale di malformazioni congenite, valutando il bilancio tra i potenziali rischi per il nascituro e i disturbi dell'umore della madre. Le evidenze sulla teratogenicità del litio sono deboli, ma è preferibile evitarne l'uso o ridurlo al più basso indice terapeutico, soprattutto nel primo trimestre di gravidanza e in prossimità del parto. [2, 7, 8]
L'insorgenza e la severità degli effetti indesiderati sono generalmente correlati ai livelli plasmatici, alla velocità con la quale si raggiunge il picco plasmatico e al diverso grado di sensibilità al litio del singolo paziente. Generalmente sono tanto più gravi quanto più alta è la concentrazione plasmatica del farmaco.
Gli effetti collaterali possono essere sia acuti che cronici, entrambi sono nella maggior parte dei casi transitori e di bassa intensità: ad inizio trattamento sono comuni tremore, stanchezza, diarrea, polidipsia, poliuria, nausea, mal di testa e vomito, mentre nel mantenimento gli effetti collaterali più comuni sono a carico del sistema renale, endocrino, cardiaco, e neurologico.
Diarrea, nausea, vomito, dolori addominali, sonnolenza, debolezza muscolare, bocca secca, rallentamento della parola possono essere tra i primi segni di intossicazione da litio e possono verificarsi a livelli plasmatici inferiori a 2 mEq/litro. A più alti livelli di litiemia, i sintomi possono progredire rapidamente e si possono manifestare atassia, vertigini, tinnito, annebbiamento della vista ed intensa poliuria.[5]
Per quanto riguarda gli effetti sulla funzionalità renale, il litio può comportare un danno tubulare primario, con poliuria ed insorgenza di diabete insipido nefrogenico, e un danno glomerulare. Nonostante il meccanismo fisiopatologico che scatena gli effetti del litio sulla funzione glomerulare non sia ancora del tutto compreso, dai risultati di alcuni studi emerge che la terapia è associata ad una riduzione della filtrazione glomerulare e della capacità di concentrazione urinaria. La progressiva riduzione delle funzioni glomerulari può portare a insufficienza renale.
È tuttavia difficile identificare il potenziale effetto causale del litio poiché nei pazienti affetti da disturbo bipolare vi è un aumento della prevalenza sia del diabete che delle malattie cardiovascolari che possono portare all'insufficienza renale.
Il litio può determinare con elevata frequenza ipotiroidismo. Esso si concentra nella ghiandola tiroidea e ha 4 potenziali effetti negativi: inibisce la captazione dello iodio, inibisce l'accoppiamento della iodiotirosina, altera la struttura della tireoglobulina ed inibisce la secrezione di tiroxina portando ad un aumento delle concentrazioni di TSH.
Il rischio di sviluppare ipotiroidismo nei pazienti in terapia con litio è aumentato di circa 6 volte rispetto i pazienti che non l'assumono; la maggior parte dei pazienti risulta però essere asintomatico e la diagnosi è solamente biochimica.
Altro effetto abbastanza frequente è l'iperparatiroidismo primario, attribuibile a un'inattivazione del recettore sensibile al calcio ad opera del litio. Questo effetto porta ad un'aumentata liberazione di ormone paratiroideo che a sua volta determina un rialzo delle concentrazioni plasmatiche di calcio.
Sebbene non tutte le linee guida fanno menzione al monitoraggio del calcio, è indicato un controllo della calcemia prima e durante il trattamento con litio.
I problemi alla tiroide e paratiroide si presentano in circa il 25% dei pazienti in terapia con il litio.[2,3]
Alcuni dei precedenti effetti avversi citati possono portare alla sospensione della terapia ma questa decisione necessita di un'attenzione particolare ai benefici del

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.236 Wed, 09 Jul 2025, 12:11:41

trattamento rispetto agli effetti collaterali. Reagire in modo eccessivo a potenziali effetti avversi interrompendo un trattamento efficace può essere più fatale degli effetti avversi stessi. La brusca interruzione della terapia comporta infatti un forte rischio di ricaduta. La decisione richiede una valutazione clinica approfondita e un'attenta considerazione del decorso della malattia, della risposta al trattamento, dei farmaci e dell'anamnesi.

La decisione di continuare o interrompere il trattamento rimane competenza dello psichiatra.

La conoscenza degli effetti collaterali e l'educazione dei pazienti è una parte essenziale della pratica clinica.[6]

È qui che può entrare in gioco la figura del farmacista, che collabora con le altre figure professionali nella prevenzione degli eventi che possono portare ad un inadeguato controllo della terapia e/o ad una interruzione della stessa. Visto il ristretto intervallo terapeutico, risulta fondamentale educare il paziente alla corretta assunzione del farmaco e ai possibili effetti collaterali.

Il farmacista, al momento della prescrizione della terapia, verifica la potenziale presenza di interazioni tra farmaci, il corretto monitoraggio della litiemia sin dal raggiungimento dello steady state, oltre che l'avvenuto controllo della funzione renale e dei disordini elettrolitici che possono influenzare la concentrazione plasmatica di litio.[9,10]

BIBLIOGRAFIA

1. Martinotti G, Pettorruso M, et al. Utilizzo clinico del litio e nuova formulazione a rilascio prolungato: risultati di una survey su psichiatri italiani. Riv Psichiatr 2020;55(5):269-80.
2. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Mgoodwin G, Rgeddes J. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis, Lancet 2012; 379;721-8.
3. Albert U, De Cori D, Blengino G, Bogetto F, Maina G. Trattamento con litio e potenziali effetti collaterali a lungo termine: una revisione sistematica della letteratura. Riv Psichiatr 2014;49(1): 12-21.
4. Gong R, Wang P, Dworkin L. What we need to know about the effect of lithium on the kidney. Am J Physiol Renal Physiol 2016 Dec 1;311(6):F1168-F71.
5. RCP carbolithium, Farmaco | Banca Dati Farmaci dell'AIFA (agenziafarmaco.gov.it).
6. Hajek T, Alda M, Grof P. Discontinuation of lithium because of side effects. Journal of Psychiatry & Neuroscience JPN 2011;36(6):E39-40.
7. Munk-Olsen T, Liu X, Viktorin A, Brown HK, Di Florio A, D'Onofrio BM, Gomes T, Howard LM, Khalifeh H, Krohn H, Larsson H, Lichtenstein P, Taylor CL, Van Kamp I, Wesseloo R, Meltzer-Brody S, Vigod SN, Bergink V. Maternal and infant outcomes associated with lithium use in pregnancy: an international collaborative meta-analysis of six cohort studies. Lancet Psychiatry 2018 Aug;5(8):644-52. Epub 2018 Jun 18.
8. Fornaro M, Maritan E, Ferranti R, Zaninotto L, Miola A, Anastasia A, Murru A, Solé E, Stubbs B, Carvalho AF, Serretti A, Vieta E, Fusar-Poli P, McGuire P, Young AH, Dazzan P, Vigod SN, Correll CU, Solmi M. Lithium Exposure During Pregnancy and the Postpartum Period: A Systematic Review and Meta-Analysis of Safety and Efficacy Outcomes. Am J Psychiatry 2020 Jan 1;177(1):76-92. Epub 2019 Oct 18.
9. Van Gorp F, Kuck EM, Sonnen MPAM, Hugenholtz GWK, Egberts TCG, Wilting I. Pharmacist-Psychiatrist Interventions Triggered by Clinical Decision Support System Improve Monitoring of Patients Using Lithium in a General Hospital. J Clin Psychopharmacol 2019 Sep/Oct;39(5):532-3.
10. Johnson KD, Smith ST, Pouliot JD, Miller LN. Comparison of pharmacist- and provider-managed lithium in an inpatient medical center: A 6-month review. J Am Pharm Assoc 2021 Sep-Oct;61(5):e103-e7. doi: 10.1016/j.japh.2021.06.014. Epub 2021 Jun 17.