

Il ruolo del litio nella doppia diagnosi: stabilizzazione dell'umore e gestione dell'impulsività

Relatore Giovanni Martinotti

Professore Ordinario di Psichiatria, Università "G. D'Annunzio" di Chieti

Tratto da lettura Congresso Nazionale SIP 5-8 novembre 2025, Bari

Introduzione a cura di

Andrea Fiorillo

Presidente, Società Europea di Psichiatria

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

INTRODUZIONE

Andrea Fiorillo

Presidente, Società Europea di Psichiatria

Le persone affette da una “doppia diagnosi” (cioè la presenza simultanea di un disturbo mentale e di un disturbo da abuso di sostanze) sono particolarmente frequenti nel nostro Paese, con dati variabili in relazione alle condizioni cliniche, alle sostanze d'abuso e ad alcune caratteristiche socio-demografiche dei pazienti. Tuttavia, le stime recenti indicano che circa il 29% dei soggetti affetti da un disturbo mentale ha anche un disturbo da uso di sostanze.

A livello internazionale, sono stati condotti numerosi studi per valutare la prevalenza dei disturbi psichiatrici e da uso di sostanze, tra cui l'*Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study*, la *National Comorbidity Survey (NCS)*, la *National Comorbidity Survey Replication (NCS-R)*, e la *National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC)*. Tutti questi studi hanno documentato che gli individui con disturbi mentali hanno un rischio doppio di presentare anche un disturbo da uso di sostanze (*Substance Use Disorder, SUD*) rispetto alle persone non affette da disturbi mentali. Inoltre, la maggior parte dei soggetti con una diagnosi di disturbo mentale o SUD presenta la coesistenza delle due condizioni. In particolare, una delle comorbidità più frequenti è quella tra disturbo bipolare e disturbo da uso di sostanze; lo studio NESARC ha documentato che l'abuso di sostanze si associa a un rischio aumentato di 4,9 volte di presentare anche un disturbo bipolare di tipo I e di 4,3 volte di presentare un disturbo bipolare di tipo II (BPII).

Attualmente si stima che circa l'1-2% della popolazione generale italiana sia affetta da un disturbo bipolare, con una prevalenza leggermente maggiore nelle donne e un esordio più frequente tra i 15 e i 30 anni. Va detto che questi dati sono probabilmente sottostimati, a causa del ritardo nella richiesta di aiuto da parte dei pazienti e del frequente ritardo diagnostico (non di rado, infatti, le persone ricevono per molti anni una diagnosi di disturbo depressivo prima di sviluppare un episodio maniacale, ipomaniacale o misto e cambiare diagnosi). Infatti, al primo contatto con i servizi specialistici, circa il 70% delle persone affette da un disturbo bipolare aveva ricevuto una prima diagnosi erronea e il 30% di queste anche più diagnosi sbagliate. Prima di ricevere la diagnosi appropriata e di iniziare un trattamento adeguato sono spesso necessari circa otto anni dall'esordio dei sintomi. Inoltre, nei pazienti affetti da disturbo bipolare è frequente osservare numerose patologie fisiche e mentali in comorbidità, che complicano ulteriormente la presa in carico e il percorso diagnostico e terapeutico dei pazienti. Numerose linee guida internazionali sottolineano l'importanza di un trattamento integrato e continuativo dei pazienti con disturbo bipolare e con disturbo da uso di sostanze. Tuttavia, al momento non c'è un consenso scientifico internazionale sulle strategie farmacologiche e psicosociali più adeguate, né sul *setting* in cui fornire questi trattamenti (se nei centri di salute mentale o nelle strutture deputate per il trattamento delle tossicodipendenze).

Tra le opzioni farmacologiche, un ruolo fondamentale è svolto dal litio che, come è noto, rappresenta il *gold standard* per il trattamento dei pazienti affetti da disturbo bipolare. A partire dagli studi pionieristici di John Cade sull'efficacia del litio nel trattare in maniera rapida ed efficace i pazienti in fase maniacale, si sono aggiunti numerosi studi randomizzati controllati e di *real world* che hanno confermato l'efficacia del litio non solo nella gestione dei pazienti affetti da disturbo bipolare, ma anche nel trattamento dei pazienti affetti da altri disturbi mentali caratterizzati da impulsività, come i disturbi da uso di sostanze.

Attualmente, il litio è considerato un trattamento di prima scelta per il disturbo bipolare, anche quando si presenta in comorbidità con il disturbo da uso di sostanze; tuttavia, i tassi di utilizzo del litio nella pratica clinica sono piuttosto bassi e con un trend decrescente, principalmente a causa delle scarse conoscenze dei giovani medici sulla reale efficacia di questo farmaco nei pazienti con disturbo bipolare e disturbo da abuso di sostanze. Inoltre, la disponibilità di formulazioni di litio a rilascio prolungato rappresenta una importante opzione terapeutica, in quanto la facilità di somministrazione riduce il rischio di condotte di abuso e limita la comparsa di alcuni effetti collaterali.

Per tali motivi, ritengo necessario aumentare le conoscenze sulle caratteristiche cliniche dei pazienti con disturbo bipolare e disturbo da abuso di sostanze, sulla diagnosi, sul decorso, e sulle opzioni terapeutiche. Andrebbero condotti dei corsi di formazione su queste patologie e sulla loro comorbidità, considerata l'elevata frequenza nella pratica clinica ordinaria. Infine, andrebbe stimolata la collaborazione tra psichiatri e altri medici, per consentire un monitoraggio adeguato e regolare della funzionalità cardiaca, renale ed endocrinologica nei pazienti con doppia diagnosi e che assumono litio.

In definitiva, quindi, il litio rappresenta una valida opzione terapeutica per pazienti particolarmente gravosi, come quelli affetti da disturbo bipolare e da disturbo da uso di sostanze in comorbidità, ancora oggi troppo spesso misconosciuta e poco utilizzata nella pratica clinica quotidiana.

USO DI SOSTANZE NEGLI ADOLESCENTI E GIOVANI ADULTI

Come emerge dai dati riportati nella Relazione nazionale al Parlamento 2024, il quadro epidemiologico relativo alla diffusione e al consumo di sostanze stupefacenti e psicotrope in Italia evidenzia una tendenza in crescita ¹. In particolare, i dati confermano un aumento del consumo di sostanze psicoattive tra gli adolescenti di età compresa tra 15 e 19 anni rispetto all'anno precedente (Fig. 1). Circa 960.000 giovani riferiscono di aver sperimentato almeno una volta nella vita l'uso di sostanze illegali; oltre 680.000 soggetti (pari al 28%) dichiarano un consumo nel corso dell'ultimo anno.

GIOVANI E SOSTANZE:

UN TREND IN CRESCITA

Inoltre, nella fascia di età 18-24, il *binge drinking* (intossicazione alcolica, dovuta all'assunzione di più di 5 unità alcoliche nel corso di 2 ore) si verifica abitualmente in 2 ragazzi su 10 ¹. È noto che il *binge drinking* può determinare seri danni al sistema nervoso centrale, come

dimostrato anche da studi di *neuroimaging* ². L'uso di alcol nelle ragazze ha raggiunto i livelli del nord-Europa, con un'incidenza simile a quella del sesso maschile.

In Italia continua a crescere il consumo di cannabis e ad abbassarsi l'età di primo utilizzo, tanto che il nostro Paese è ormai al secondo posto in Europa per consumo di cannabis in età scolare: quasi 700.000 studenti

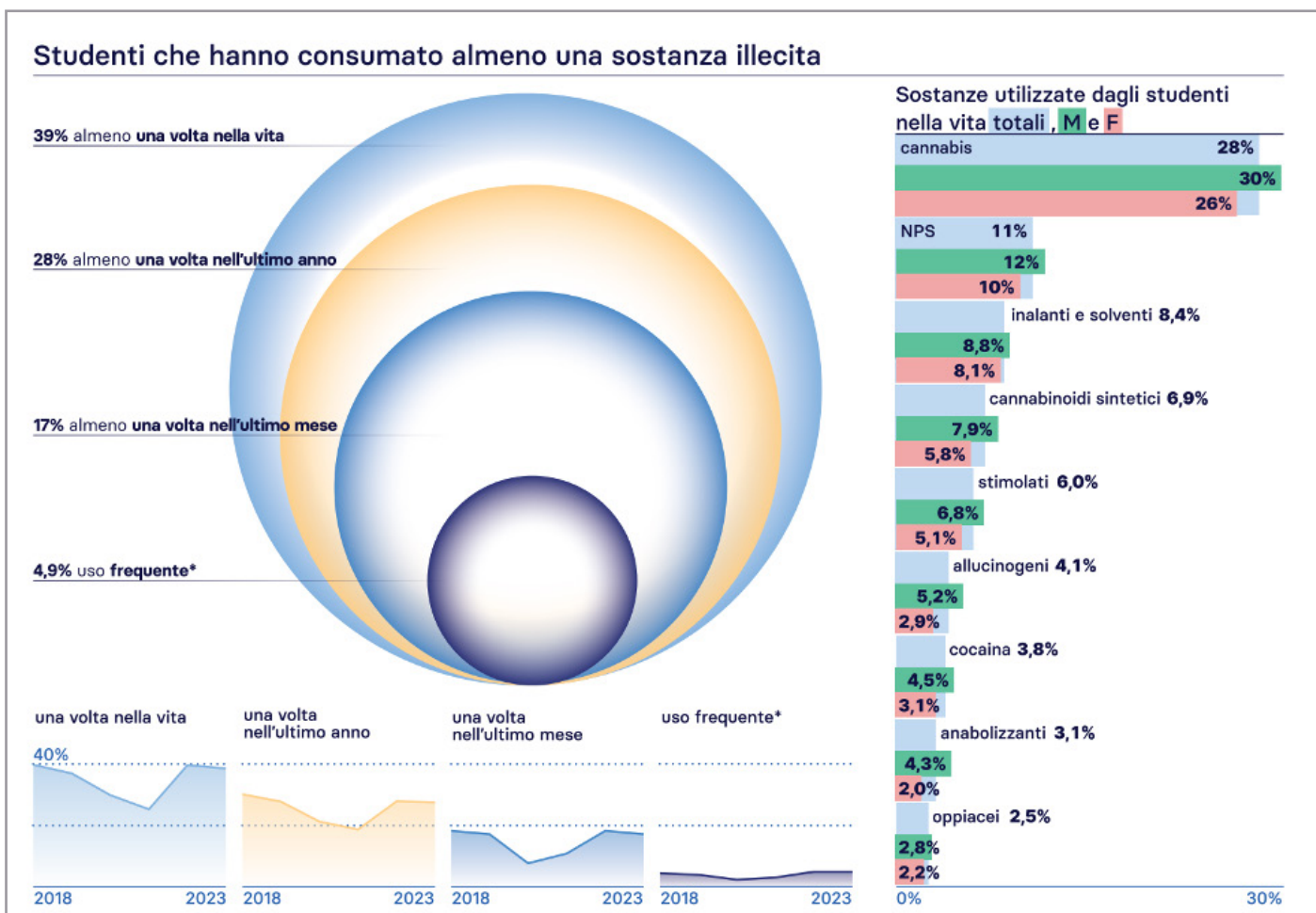


Figura 1. Consumo di sostanze stupefacenti nella popolazione studentesca (15-19 anni) in Italia nel 2023 ¹.

(28%) riferiscono di aver utilizzato cannabis almeno una volta nella vita, 550.000 riferiscono di averla consumata nell'ultimo anno (22%) e per quasi 70.000 studenti si è trattato di un consumo frequente (20 o più volte nel mese) ¹. Quasi due terzi degli studenti ha utilizzato cannabis per la prima volta fra i 15 e i 17 anni, mentre il 29% a 14 anni o meno. Va anche considerato che la potenza della cannabis è aumentata del 142% negli ultimi 10 anni ³. L'uso di cannabis, anche se occasionale, rappresenta un problema rilevante anche negli adolescenti: nei giovani di età compresa tra 12 e 17 anni, rispetto ai non consumatori, i soggetti con uso occasionale hanno una probabilità da 2 a 4 volte maggiore di sviluppare eventi psicosociali come depressione maggiore, ideazione suicidaria, difficoltà di concentrazione, assenteismo, bassa media dei voti, arresto, risse e aggressività ⁴.

Inoltre, un recente studio prospettico ha dimostrato che l'uso di cannabis è associato a un rilevante aumento del rischio di disturbo bipolare (psicotico e non psicotico) e di depressione unipolare ⁵. Tuttavia, manca un modello coerente di come la cannabis possa influenzare lo sviluppo dei disturbi affettivi. Studi futuri potranno chiarire ulteriormente tali effetti in un quadro transdiagnostico.

Per quanto riguarda l'uso di cocaina e i suoi effetti sulla salute, va tenuto presente che, secondo l'*European Drug Report 2024*, la

purezza media della cocaina in Europa nel 2022 variava dal 52% all'83% ⁶. L'aumento della purezza della cocaina è stato collegato a una crescita dei problemi di salute e dei decessi correlati al suo consumo ⁵. Il consumo di cocaina può avvenire secondo modelli di consumo caratterizzati da dipendenza e da comportamenti compulsivi ed è associato a una serie di conseguenze avverse per la salute, che possono includere agitazione, psicosi, tachicardia, ipertensione, aritmia, dolore toracico dovuto a sindrome coronarica acuta e ictus ¹. Da una revisione della mortalità tra le persone che facevano un consumo regolare di cocaina è emerso che il rischio di morte per suicidio, lesioni da infortunio, omicidio con esito fatale era elevato in tutte le categorie rispetto ai coetanei che non ne facevano uso ⁷.

CANNABIS
E DESTABILIZZAZIONE DELL'UMORE

DISTURBO BIPOLARE E USO DI ALCOL E SOSTANZE

Nel disturbo bipolare, l'utilizzo di sostanze può essere interpretato come un tentativo di automedicazione da parte dei pazienti, mirato a gestire le diverse manifestazioni del disturbo. Ogni sostanza, infatti, possiede delle specifiche proprietà che possono essere utilizzate per affrontare episodi depressivi, fasi di iperattivazione ipomaniacale o

maniacoale, ansia o alterazioni del ritmo sonno-veglia, presenti in tutte le fasi della malattia. Per questo motivo, è fondamentale identificare precocemente il disturbo bipolare, al fine di avviare una terapia mirata e tempestiva che possa evitare il ricorso all'uso di sostanze ⁸ (Fig. 2). L'alcol nei pazienti bipolari agisce inizialmente come un sedativo temporaneo, ma il suo effetto si trasforma rapidamente in un potente stimolatore dell'umore ⁹. Molti episodi, definiti come depressione agitata, sono in realtà episodi misti aggravati dall'alcol. L'abuso di

AUTOMEDICAZIONE

E AUMENTO COMORBILITÀ

sostanze stimolanti amplifica gli stati misti: irritabilità, attivazione motoria, insonnia e aggressività.

La tendenza a utilizzare le sostanze come forma di automedicazione spiega i tassi estremamente elevati di comorbilità tra il disturbo bipolare e l'abuso di alcol e altre sostanze.

Una recente revisione della letteratura riporta come nel disturbo bipolare (BD) di tipo I vi sia una prevalenza di disturbo da uso di alcol (AUD) e di disturbo da uso di sostanze (SUD) che supera il 50% ¹⁰. In un'altra review la prevalenza *lifetime* di un SUD nel BD è di circa il 42% e, più nello specifico, tra il 52 e il 61% nel BD di tipo I e tra il 36,5 e il 48% nel BD di tipo II ¹¹.

Una metanalisi che ha raccolto studi su 32.886 individui ha evidenziato una rilevante prevalenza dei AUD nelle persone con BD ¹². Stimando una prevalenza di AUD pari al 29,12% nel BD, circa 1 paziente su 3 con BD ha in comorbilità un AUD. Lo studio ha evidenziato inoltre una prevalenza di dipendenza da alcol del 15,87% e di abuso da alcol del 18,47%.

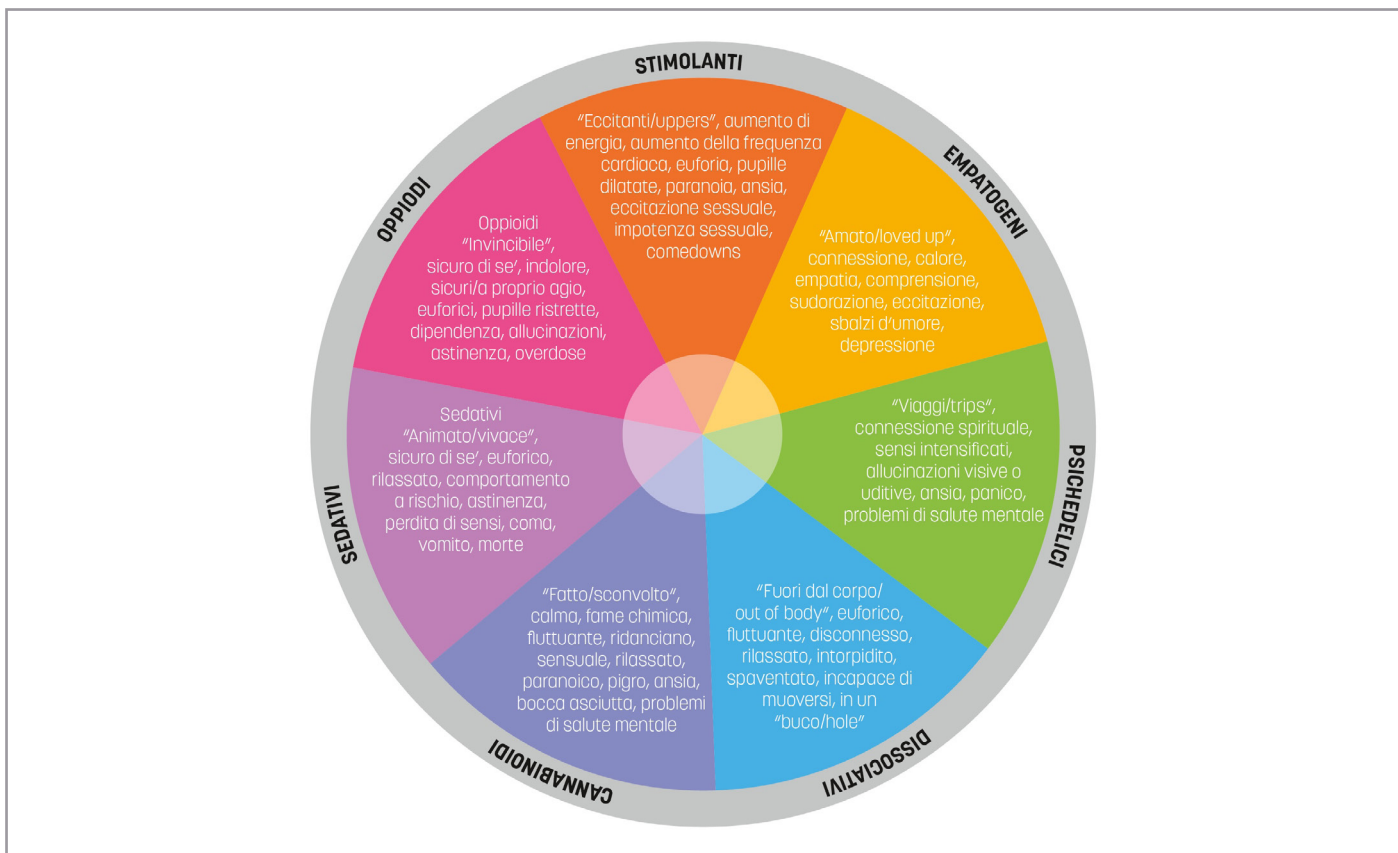


Figura 2. Sostanze e disturbo bipolare: una possibile automedicazione per ogni fase del disturbo (mod. da: <http://www.thedrugswheel.com/>).

In una recentissima review è stato evidenziato come la comorbidità tra BD e SUD sia associata a un decorso più grave, a un livello più elevato di impulsività e a un rischio suicidario aumentato ¹³.

Uno studio longitudinale del 2024, condotto su 443 adolescenti con disturbo di spettro bipolare, ha evidenziato che i sintomi ipomaniacali hanno previsto il successivo uso di sostanze, mentre i sintomi depressivi non hanno mostrato una relazione simile ¹⁴. I risultati di questo studio hanno confermato quindi che i disturbi dell'umore, in particolare i sintomi ipomaniacali, portano a un aumento del consumo di sostanze.

LITIO NEI DISTURBI DELL'UMORE CON LA PRESENZA DI IMPULSIVITÀ, AGGRESSIVITÀ E USO DI SOSTANZE

Il disturbo bipolare in comorbidità con il disturbo da uso di alcol e sostanze rappresenta una situazione di estrema difficoltà dal punto di vista terapeutico: i pazienti che usano sostanze sono già di per sé molto complessi e i farmaci a disposizione sono pochi.

Se andiamo a vedere i dati di letteratura, ad esempio una revisione narrativa sul trattamento farmacologico e clinico del BD in comorbidità con SUD (cannabis, cocaina e anfetamine) e AUD, l'utilizzo di litio e di valproato insieme risulta essere la strategia più appropriata ¹⁵. In particolare, nel BD associato a SUD, il litio (in associazione o meno con valproato) è risultato efficace nel controllo dei sintomi affettivi e nella riduzione indiretta del consumo di cannabis e di cocaina con remissione parziale del comportamento di abuso. Effettivamente, il litio è raccomandato dalle linee guida CANMAT (2012) come trattamento di prima scelta in combinazione

con valproato; tuttavia, se il BD è associato solo a AUD, le linee guida consigliano di evitare il valproato per le problematiche derivanti dall'interazione a livello degli enzimi epatici e di utilizzare soltanto il litio ¹⁶. Nel dettaglio, nel BD associato a AUD, il litio è risultato efficace nella stabilizzazione dell'umore con riduzione delle ricadute affettive, favorendo l'aderenza terapeutica ¹⁵.

In un recente studio, che ha analizzato il legame tra impulsività, marcatori immunitari periferici e trattamento farmacologico in 275 pazienti e 382 controlli sani, valutati con la *Barratt Impulsiveness Scale-11* (BIS-11) e analisi ematochimiche, l'uso di litio è risultato inversamente correlato ai punteggi di impulsività totale, indicando un effetto modulatore sull'aggressività e sul controllo degli impulsi ¹⁷. Tale effetto appare specifico del litio, non essendo stato osservato con altri stabilizzatori dell'umore. Lo studio ipotizza un possibile

meccanismo neurobiologico protettivo mediato dalla regolazione immuno-infiammatoria e serotoninergica. Questi risultati, che suggeriscono l'efficacia del litio nella gestione dell'impulsività e dell'aggressività, sono fondamentali, poiché questi sono fattori critici nella tendenza al suicidio e nell'autolesionismo correlati al disturbo bipolare ^{18,19}.

Una revisione della letteratura ha analizzato in maniera sistematica le evidenze sul litio nei soggetti con BD ²⁰: i risultati indicano che il trattamento con litio nei soggetti con BD in comorbidità con uso di sostanze può ridurre i sintomi maniacali e migliorare la prognosi, anche in monoterapia per quanto riguarda il AUD (Fig. 3). Tuttavia, i dati sulle altre sostanze restano limitati e di qualità eterogenea.

Nonostante il litio venga considerato un trattamento di prima linea del BD sia nella comorbidità con AUD, sia nella comorbidità con SUD secondo le linee guida CANMAT e in combinazione con altri trattamenti secondo altre linee guida, negli ultimi decenni si è verificata una tendenza al ribasso nell'uso del litio, principalmente a causa delle preoccupazioni relative ai suoi effetti collaterali ²¹. L'efficacia del litio nel

Figura 3. Il trattamento con litio nei pazienti con disturbo bipolare in comorbidità con uso di sostanze può ridurre i sintomi maniacali o migliorare la prognosi ²⁰.



trattamento del disturbo bipolare è indiscutibile. Ad esempio, uno studio ormai classico dimostra come il trattamento con litio riduca significativamente il tempo che un paziente, sia con BD di tipo I che di tipo II, trascorre nelle diverse fasi della malattia. Questo evidenzia chiaramente l'importanza di utilizzare il litio, al di là di qualsiasi possibile effetto collaterale che potrebbe emergere ²² (Fig. 4).

MENO RICADUTE

PIÙ STABILITÀ

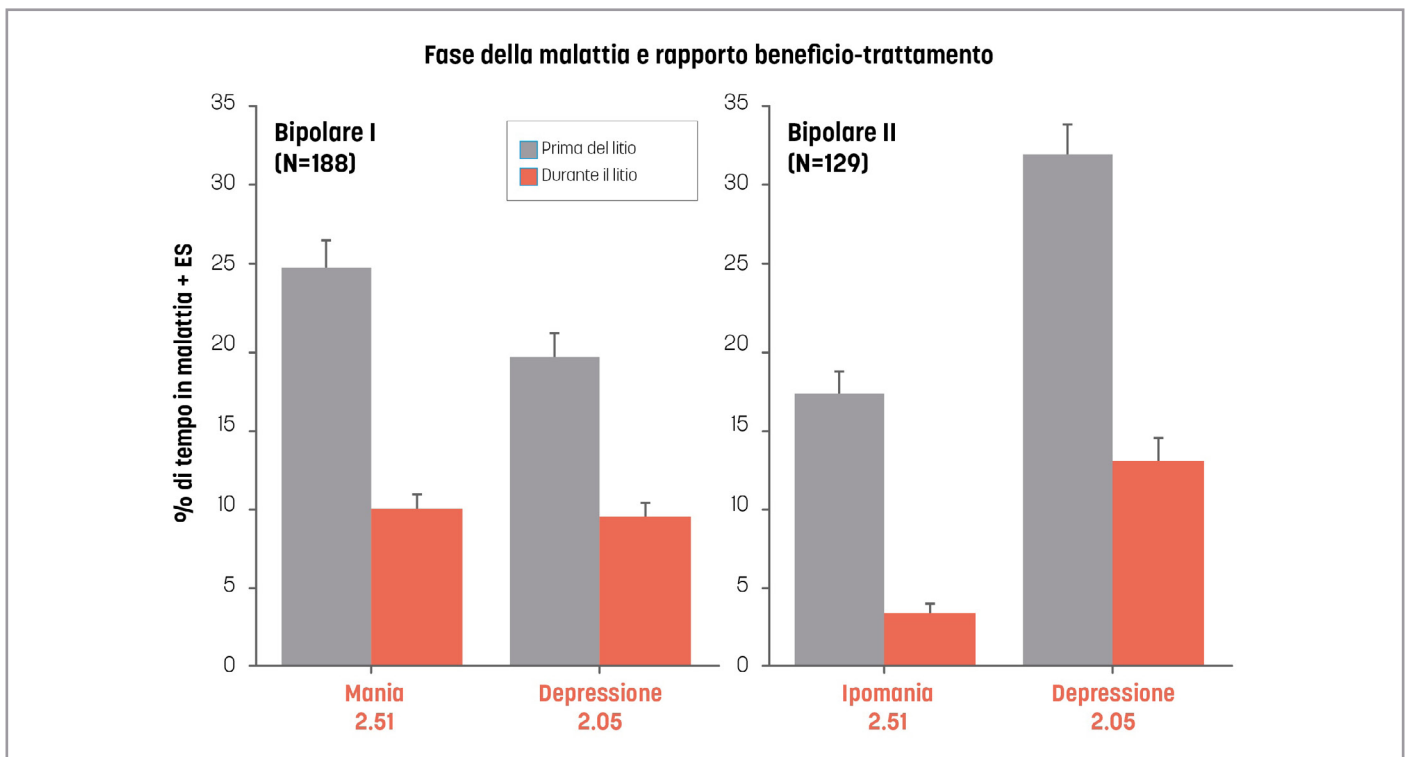


Figura 4. Cambiamento legato al trattamento con litio nello spazio di tempo di vita che un paziente dedica alle fasi di malattia nel disturbo bipolare tipo I (a sinistra) e tipo II (a destra) ²².

LITIO, SOSTANZE E RISCHIO SUICIDARIO

Il disturbo bipolare ha ovviamente i suoi ben noti fattori di rischio suicidario, ma l'uso di sostanze rappresenta un'aggravante fondamentale ²³.

Uno studio condotto dal nostro gruppo ha analizzato la prevalenza dei comportamenti suicidari tra i consumatori di sostanze, esaminando le differenze nell'ideazione suicidaria e altri sintomi psichiatrici in base alle categorie di sostanze utilizzate ²⁴. I partecipanti allo studio sono stati reclutati nel reparto di psichiatria dell'ospedale Can Misses di Ibiza durante la stagione estiva, in concomitanza con l'apertura dei locali notturni, per un periodo di quattro anni consecutivi a partire dal 2015. I risultati hanno mostrato che l'intensità complessiva delle idee suicide era maggiore tra i consumatori di oppioidi e, più in generale, di sostanze con azione depressogena sul SNC, rispetto a coloro che facevano uso di psicostimolanti o psicotrofici. Inoltre, alti livelli di suicidalità non

risultavano essere specificamente associati a sintomi gravi indicativi di alterazioni psicopatologiche preesistenti o in corso. Questi dati suggeriscono che fattori come l'impulsività e la perdita di autocontrollo potrebbero contribuire in modo significativo all'aumento della suicidalità, indipendentemente dalla presenza di un disturbo psichiatrico grave sottostante.

Anche l'uso cronico di cannabis è associato a un aumento del rischio suicidario, mentre non vi sono sufficienti evidenze sul fatto che l'uso di cannabis in acuto possa determinare un aumento del rischio imminente di suicidio ²⁵.

USO DI SOSTANZE

OPPIOIDI, CANNABIS, NPS

Il rischio suicidario sembra particolarmente grave con l'uso delle nuove sostanze psicoattive (NPS). In una revisione sistematica della letteratura, è stato osservato che il consumo di NPS, in particolare di cannabinoidi sintetici e catinoni, può provocare dei comportamenti dannosi, tra cui violenza verso altre persone o oggetti, incidenti stradali, autolesionismo o tentativi di suicidio ²⁶.

Nel complesso, le NPS più rappresentate associate ad autolesionismo o a tentativi di suicidio erano i catinoni sintetici (ad esempio, 4-MMC, 3-MMC, MDPV, bk-MBDB, flephedrone,

alfa-pirrolidinoesifenone, alfa-pirrolidinopentifenone e 4-clorometcatinone) e i cannabinoidi (ad esempio ABCHMINACA, AB-FUBINACA e JWH-018).

In un altro articolo, sono stati raccolti i risultati di 203 esami autoptici o in analisi forensi in cui le NPS sono state rilevate e/o implicate ²⁷. È stata rilevata un'elevata prevalenza (41%) di catinoni (es. mefedrone, MDPV, 4-MEC) in impiccamento e altri suicidi meccanici (escludendo le overdose). Non è ben chiaro se il mefedrone possa di per sé rappresentare delle peculiarità specifiche aggiuntive rispetto al rischio suicidario. Saranno necessari altri studi per approfondire questo aspetto, che desta comunque preoccupazione nei clinici.

Tre fattori che possono contribuire al rischio suicidario nei consumatori di sostanze sono: 1) l'aumento delle conseguenze psicopatologiche, inclusa la sindrome amotivazionale; 2) dispercezioni e alterazioni del pensiero; 3) aumento dell'impulsività e dell'aggressività ²⁸.

Rispetto a quest'ultimo aspetto, non possiamo non accennare al concetto di suicidio impulsivo, che può essere inquadrato come un "suicidio prossimale", caratterizzato da una rapida evoluzione e da un'improvvisa *escalation*; è frequentemente associato all'uso di sostanze, rappresenta circa l'80% di tutti i tentativi anticonservativi ed è associato a una letalità simile a quella del suicidio premeditato ²⁹.

In letteratura vi sono decine di studi che dimostrano l'utilità del trattamento con litio nel ridurre il rischio suicidario ^{22,30,31}: in una metanalisi condotta su 34 studi, il litio era associato a un RR=4,91 (p<0,0001) ³⁰.

Tra le possibili azioni del litio sul rischio suicidario vi sono: riduzione della morbilità (soprattutto depressione); diminuzione dei comportamenti ostili o aggressivi; possibile azione specifica mediata attraverso sistemi neuromodulatori non serotoninergici; più stretta relazione terapeutica con il paziente (simile alla clozapina), anche in ragione della maggiore attenzione che il clinico stesso deve dedicare al paziente per le specifiche procedure legate all'utilizzo del farmaco.

È stato anche dimostrato che la percentuale del tempo che il paziente passa senza un'ideazione suicidaria aumenta drasticamente durante la terapia con litio, ma si riduce rapidamente dopo l'eventuale interruzione della terapia ³² (Fig. 5).

PROTEZIONE SPECIFICA

SUL RISCHIO SUICIDARIO

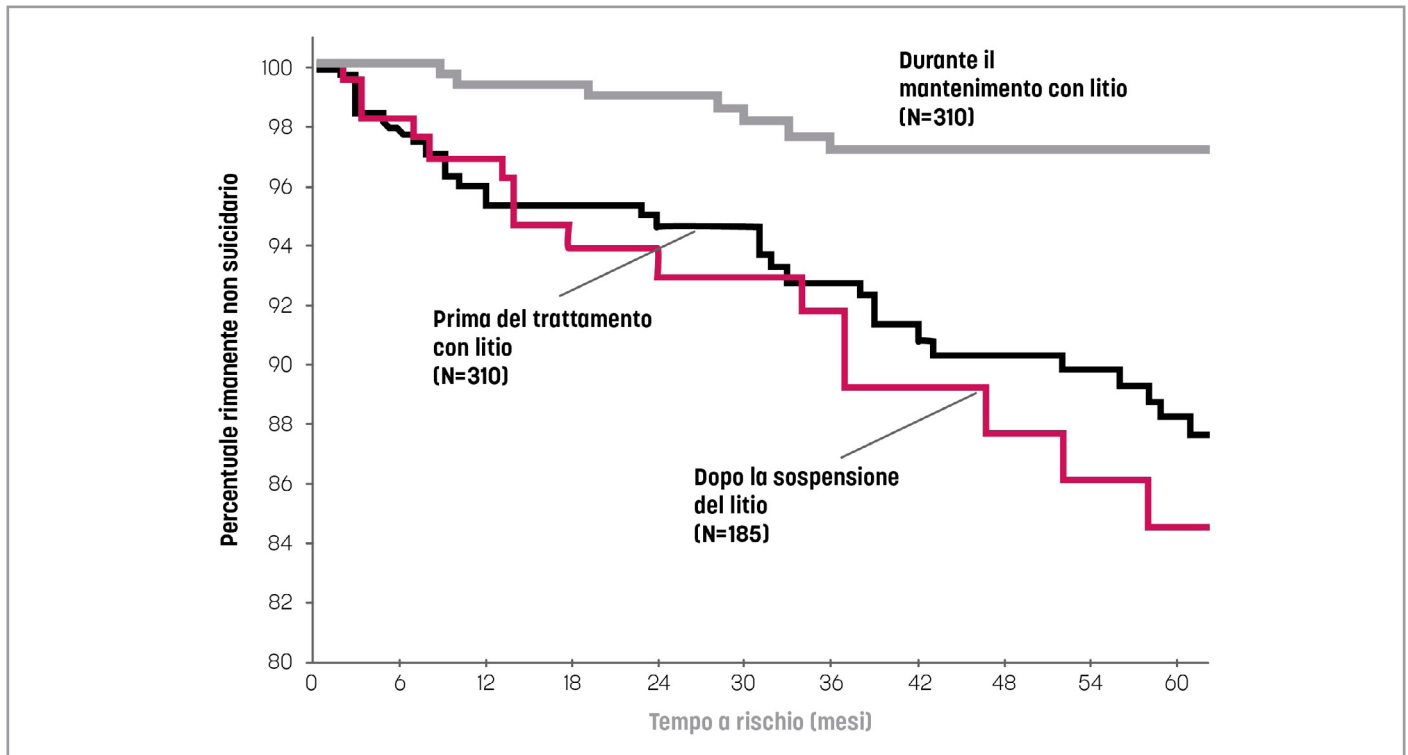


Figura 5. La percentuale del tempo che il paziente passa senza un'ideazione suicidaria aumenta drasticamente durante la terapia con litio, ma si riduce rapidamente dopo l'eventuale interruzione della terapia ³².

EFFETTI AVVERSI DEL LITIO E DOPPIA DIAGNOSI

L'uso del litio nei soggetti bipolari che fanno uso di sostanze deve essere gestito con cautela nel valutare possibili ripercussioni, in particolare sui livelli ematici di litio. Ad esempio, l'uso di alcol può essere associato a disidratazione, così come l'uso di cocaina provocando vasocostrizione può ridurre il filtrato glomerulare: in ambedue i casi i livelli di litiemia potrebbero essere più elevati rispetto alle attese, per cui è consigliabile ridurre i dosaggi da somministrare in questi pazienti. Viceversa, MDMA può determinare una liberazione di vasopressina, con conseguente sindrome da inappropriata antidiuresi, aumento della sete e intossicazione da acqua, e quindi una riduzione della litiemia.

Fortunatamente, il litio non subisce alcuna trasformazione metabolica a livello epatico e viene eliminato a livello urinario; inoltre, non ha effetti rilevanti sull'intervallo QT. Questi aspetti sono importanti, in relazione a pazienti che sono spesso comorbili per problematiche epatiche e cardiologiche.

Alcuni pazienti trattati con litio manifestano uno o più effetti collaterali, i più frequenti dei quali sono nausea, sete e poliuria, tremori, aumento di peso e ottundimento cognitivo ³³. Tuttavia, nel valutare gli effetti collaterali del litio, i medici devono essere consapevoli della possibilità di attribuzioni errate (ad esempio, attribuire la stanchezza o l'ottundimento cognitivo al litio quando invece queste potrebbero essere manifestazioni di uno stato depressivo). Inoltre, poiché la maggior parte dei pazienti bipolari assume più di un agente psicotropo, qualsiasi effetto collaterale, ad esempio l'aumento dell'appetito con un conseguente aumento di peso, potrebbe essere il risultato degli effetti additivi di più farmaci, non solo del litio. A questo proposito, uno studio ha dimostrato che l'uso del litio è associato a un aumento di peso inferiore rispetto agli stabilizzatori dell'umore e agli antipsicotici alternativi comunemente utilizzati, come valproato, olanzapina e quetiapina ³⁴.

Le fluttuazioni della litiemia si associano a effetti collaterali in corrispondenza dei picchi e a stati sintomatici in corrispondenza del valore minimo della stessa ³⁵. È chiaro che da questo punto di vista la formulazione di litio a rilascio prolungato, essendo associata a una concentrazione ematica di litio più costante e a un incremento plasmatico più lento ³⁶, favorisce una riduzione degli effetti indesiderati – un dato particolarmente importante nel paziente con comorbidità – e una maggiore aderenza alla terapia, vista la riduzione delle somministrazioni giornaliere. Inoltre, la riduzione delle fluttuazioni della litiemia nei pazienti con concomitante uso di sostanze rende meno frequenti le problematiche derivanti da quelle interazioni di cui si è parlato in precedenza. Dal punto di vista farmacocinetico, la formulazione di litio a rilascio prolungato ha un assorbimento più lento e un picco di concentrazione ritardato (2-4 h dopo la somministrazione, rispetto a 1-2 h della formulazione a rilascio immediato) e un rapporto picco/valle inferiore (pari a 1,6 anziché 1,9) ³⁶. In conclusione, vi sono molte buone ragioni per continuare a utilizzare il litio nel disturbo bipolare, da solo o in comorbidità con l'uso di alcol e/o di sostanze. In effetti, il litio è estremamente efficace nel ridurre le ricadute e il rischio di suicidio. Anche il descritto aumento del rischio di malattia renale rappresenta una nota a piè pagina nelle statistiche di mortalità dei pazienti bipolari: la maggior parte dei decessi avviene in età giovane a causa di malattie cardiovascolari o di suicidio ³⁷, e questo in maniera ancora più consistente nei pazienti che utilizzano alcol e sostanze. Gli psichiatri devono assumersi la responsabilità della gestione del trattamento con litio: “Chi non può o non vuole usare il litio non dovrebbe curare i pazienti bipolari” (Goodwin GM, 2002).

IL VANTAGGIO DEL RILASCIO PROLUNGATO

BIBLIOGRAFIA

- 1 Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento per le Politiche Antidroga. Relazione annuale al Parlamento sul fenomeno delle tossicodipendenze in Italia, 2024. https://www.governo.it/sites/governo.it/files/relazione-al-parlamento_2024.pdf
- 2 Pérez-García JM, Suárez-Suárez S, Doallo S, et al. Effects of binge drinking during adolescence and emerging adulthood on the brain: A systematic review of neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2022;137:104637. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104637>
- 3 Martinotti G, Di Forti M. Cannabis use and psychosis: evidence and new clinical features of a new epidemic. *Eur Neuropsychopharmacol* 2025;91:45-46. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2024.11.007>
- 4 Sultan RS, Zhang AW, Olfson M, et al. Nondisordered Cannabis Use Among US Adolescents. *JAMA Netw Open* 2023;6:e2311294. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.11294>
- 5 Jepsen OH, Erlangsen A, Nordentoft M, et al. Cannabis Use Disorder and Subsequent Risk of Psychotic and Nonpsychotic Unipolar Depression and Bipolar Disorder. *JAMA Psychiatry* 2023;80:803-810. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2023.1256>
- 6 European Union Drug Agency. European Drug Report 2024: Trends and Developments. Disponibile su: <https://www.euda.europa.eu/system/files/documents/2024-06/edr-2024-compiled-pdf-14.06.2024v2.pdf>
- 7 Peacock A, Tran LT, Larney S, et al. All-cause and cause-specific mortality among people with regular or problematic cocaine use: a systematic review and meta-analysis. *Addiction* 2021;116:725-742. <https://doi.org/10.1111/add.15239>
- 8 Messer T, Lammers G, Müller-Siecheneder F, et al. Substance abuse in patients with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res* 2017;253:338-350. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.02.067>
- 9 Rakofsky JJ, Dunlop BW. Do alcohol use disorders destabilize the course of bipolar disorder? *J Affect Disord* 2013;145:1-10. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.06.012>
- 10 Preuss UW, Schaefer M, Born C, et al. Bipolar Disorder and Comorbid Use of Illicit Substances. *Medicina (Kaunas)* 2021;57:1256. <https://doi.org/10.3390/medicina57111256>

- 11 Moot W, Crowe M, Inder M, et al. Functional and Mood Outcomes in Bipolar Disorder Patients With and Without Substance Use Disorders Undergoing Psychotherapy. *Front Psychiatry* 2021;12:661458. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.661458>
- 12 Pozzolo Pedro MO, Pozzolo Pedro M, Martins SS, et al. Alcohol use disorders in patients with bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Int Rev Psychiatry* 2023;35:450-460. <https://doi.org/10.1080/09540261.2023.2249548>
- 13 Singh B, Swartz HA, Cuellar-Barboza AB, et al. Bipolar disorder. *Lancet* 2025;406:963-978. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)01140-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01140-7)
- 14 Smith LT, Bishop OC, Nusslock R, et al. The path from mood symptoms to substance use: A longitudinal examination in individuals with and at risk for bipolar spectrum disorders. *J Affect Disord* 2024;360:33-41. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.05.146>
- 15 Grunze H, Soyka M. The pharmacotherapeutic management of comorbid bipolar disorder and alcohol use disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2022;23:1181-1193. <https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2083500>
- 16 Bond DJ, Hadjipavlou G, Lam RW, et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2012;24:23-37.
- 17 Hjell G, Rokicki J, Szabo A, et al. Impulsivity across severe mental disorders: a cross-sectional study of immune markers and psychopharmacotherapy. *BMC Psychiatry* 2023;23:659. <https://doi.org/10.1186/s12888-023-05154-4>
- 18 Placini F, Bargnesi F, Di Cicco D, et al. Extended-Release Lithium Sulfate in Adolescents with Bipolar Disorder: Results from a Longitudinal Prospective Cohort Study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2025;35:37-48. <https://doi.org/10.1089/cap.2024.0092>
- 19 Tondo L, Baldessarini RJ. Prevention of suicidal behavior with lithium treatment in patients with recurrent mood disorders. *Int J Bipolar Disord* 2024;12:6. <https://doi.org/10.1186/s40345-024-00326-x>
- 20 Fountoulakis KN, Tohen M, Zarate CA Jr. Lithium treatment of Bipolar disorder in adults: A systematic review of randomized trials and meta-analyses. *Eur Neuropsychopharmacol* 2022;54:100-115. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.10.003>
- 21 Sampogna G, Berardelli I, Albert U, et al Prescribing lithium for the management of persons suffering from bipolar disorders: expert consensus based on a Delphi study. *Int J Bipolar Disord* 2025;13:21. <https://doi.org/10.1186/s40345-025-00387-6>
- 22 Tondo L, Baldessarini RJ, Floris G. Long-term clinical effectiveness of lithium maintenance treatment in types I and II bipolar disorders. *Br J Psychiatry* 2001;178(Suppl 41):S184-S190. <https://doi.org/10.1192/bjp.178.41.s184>
- 23 Xu JJ, Ding LY, Sun CC, et al. The burden of mental disorders, substance use disorders, and self-harm among youths globally: findings from the 2021 Global Burden of Disease study. *Transl Psychiatry* 2025;15:346. <https://doi.org/10.1038/s41398-025-03533-x>
- 24 Martinotti G, Schiavone S, Negri A, et al. Suicidal Behavior and Club Drugs in Young Adults. *Brain Sci* 2021;11:490. <https://doi.org/10.3390/brainsci11040490>
- 25 Borges G, Bagge CL, Orozco R. A literature review and meta-analyses of cannabis use and suicidality. *J Affect Disord* 2016;195:63-74. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.02.007>
- 26 Chiappini S, Mosca A, Miuli A, et al. New Psychoactive Substances and Suicidality: A Systematic Review of the Current Literature. *Medicina (Kaunas)* 2021;57:580. <https://doi.org/10.3390/medicina57060580>
- 27 Elliott S, Evans J. A 3-year review of new psychoactive substances in casework. *Forensic Sci Int* 2014;243:55-60. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2014.04.017>
- 28 Yuodelis-Flores C, Ries RK. Addiction and Suicide: A Review. *Focus (Am Psychiatr Publ)* 2019;17:193-199. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.17203>
- 29 Rimkeviciene J, O'Gorman J, De Leo D. Impulsive suicide attempts: a systematic literature review of definitions, characteristics and risk factors. *J Affect Disord* 2015;171:93-104. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.08.044>
- 30 Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, et al. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord* 2006;8(5 Pt 2):625-639. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00344.x>
- 31 Tondo L, Baldessarini RJ. History of Suicide Prevention with Lithium Treatment. *Pharmaceuticals (Basel)* 2025;18:258. <https://doi.org/10.3390/ph18020258>

- ³² Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, et al. Lithium treatment and risk of suicidal behavior in bipolar disorder patients. *J Clin Psychiatry* 1998;59:405-414. <https://doi.org/10.4088/jcp.v59n0802>
- ³³ Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int J Bipolar Disord* 2016;4:27. <https://doi.org/10.1186/s40345-016-0068-y>
- ³⁴ Hayes JF, Marston L, Walters K, et al. Adverse Renal, Endocrine, Hepatic, and Metabolic Events during Maintenance Mood Stabilizer Treatment for Bipolar Disorder: A Population-Based Cohort Study. *PLoS Med* 2016;13:e1002058. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002058>
- ³⁵ Durbano F, Mencacci C, Dorigo D, et al. The long-term efficacy and tolerability of carbolithium once a day: an interim analysis at 6 months. *Clin Ter* 2002;153:161-166.
- ³⁶ Girardi P, Brugnoli R, Manfredi G, Sani G. Lithium in Bipolar Disorder: Optimizing Therapy Using Prolonged-Release Formulations. *Drugs R D* 2016;16:293-302. <https://doi.org/10.1007/s40268-016-0139-7>
- ³⁷ Goodwin GM. The Safety of Lithium. *JAMA Psychiatry* 2015;72:1167-1169. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.2014>

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

© Copyright by Pacini Editore Srl - Pisa

Segreteria Scientifica e Redazione

Lucia Castelli

Tel.: 050 3130224 • lcastelli@pacinieditore.it

How to cite: Martinotti G. Il ruolo del litio nella doppia diagnosi: stabilizzazione dell'umore e gestione dell'impulsività. *Quaderni di Medicina e Chirurgia* 2025;2(Supp. 6):1-17. https://doi.org/10.82061/2532-7593/2974-5578/2025_8
ISSN 2532-7593 (Print) - ISSN 2974-5578 (Online).



Open Access

La rivista è open access e divulgata sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). Il fascicolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>. Registrazione al Tribunale di Pisa n. 23 del 12/12/1998.

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi: <https://www.clearedi.org>

Edizione digitale, novembre 2025