

Stabilizzatori Del Tono Dell'umore

- **Litio**
- **Antiepilettici:**
 - Carbamazepina
 - Acido Valproico
 - Gabapentina
 - Lamotrigina
 - Topiramato
 - Oxcarbazepina
- **Calcio-antagonisti:**
 - Nimodipina
 - Verapamil
- **Antipsicotici**
- **Benzodiazepine**
- **Clonidina**

IL LITIO

Storia

- **Catione monovalente presente in natura (non nel corpo umano!) sotto forma di due isotopi stabili: Li6 (7%) e Li7 (93%)**
- **Introdotta da John Cade nel 1949 come antimaniacale**
- **Azione confermata agli inizi degli anni '50**
- **Dimostrazione della sua efficacia nella profilassi della malattia maniaco-depressiva nel corso degli anni '60.**
- **Introduzione in commercio negli anni '70**

IL LITIO

Meccanismo d'azione

- **Inibizione della Na-K-ATPasi**
- **Interferenza con i ritmi circadiani (ritardo di fase)**
- **Modulazione dell'attività di vari neurotrasmettitori:**
 - **Serotonina:**
 - aumento del rilascio di 5-HT (acuto)
 - *Up-regulation* dei recettori 5-HT_{2A/C} (cronico)
 - **Dopamina:**
 - Prevenzione dell'ipersensibilizzazione dei recettori D₂ indotta dai neurolettici e dell'iperattività motoria da apomorfina
 - **Noradrenalina:**
 - Inibizione dell'AC associata ai recettori beta adrenergici (azione antidiuretica e antitireotropica)
- **Interferenza con meccanismi post-recettoriali**

IL LITIO

Farmacocinetica

- **Preparazioni**
 - Convenzionali: carbonato (da 300 mg con 8.1 mEq di Li), citrato, solfato, aspartato, glutammato.
 - Ritardo: solfato (Lithiofor da 660 mg con 12 mEq di Li)
 - Liquide
- **Assorbimento gastroenterico**
- **Picco ematico: 2-4 ore (convenzionali), 4-12 ore (ritardo)**
- **Emivita: 10-24 ore**
- **Steady-state: 2-5-giorni**
- **Non si lega alle proteine, non è metabolizzato nel fegato**
- **Eliminazione:**
 - renale (95%), feci, sudore, saliva
 - riassorbimento dell'80% nel tubulo prossimale in competizione con il Na⁺
 - Clearance: 15-30 ml/min

IL LITIO

Tollerabilità

- **Effetti collaterali nel 65-90% dei soggetti trattati**
 - **Renali**
 - **Neurologici e Psicologici**
 - **Metabolici ed endocrini**
 - **Cardiovascolari**
 - **Gastrointestinali**
 - **Cutanei**
 - **Funzionalità sessuale**
 - **Altri effetti**
- **Condizionano la compliance**
- **Legati, in genere, ai picchi plasmatici**

IL LITIO

Effetti Renali

- **Poliuria (50%) con polidipsia secondaria, in genere lieve e transitoria, dovuta a inibizione dell'AC ADH-sensibile**
- **Nefropatia tubulo-interstiziale (15-20%) con poliuria persistente (se si accompagna a riduzione della clearance della creatinina con valori <65 ml/min: sospendere il litio!)**
- **Sindrome nefrosica e insufficienza renale (in caso di intossicazione)**

IL LITIO

Effetti Neurologici e Psicologici

- **Tremore:**
 - fine alle mani (ad ampie scosse nell'intossicazione)
 - 30-70% dei casi
 - accentuato da ansia, movimenti volontari, caffeina
 - rimedi: riduzione della dose, passaggio alle formulazioni ritardo, eliminazione del caffè, BZP e beta-bloccanti
- **EPS (rigidità, discinesie):**
 - in associazione con i neurolettici
- **Riduzione della coordinazione motoria**
- **Convulsioni (rare)**
- **Rallentamento psichico, difficoltà di concentrazione, deficit cognitivi (?)**

IL LITIO

Effetti Metabolici

- **Aumento di peso (11-65%)**
 - **meccanismo:**
 - Introduzione di liquidi ad alto contenuto calorico per la polidipsia
 - Aumento dell'appetito
 - Riduzione del metabolismo energetico
 - Aumento dei livelli plasmatici di insulina che ha un effetto anabolizzante
 - **rimedi:**
 - riduzione dell'apporto calorico (attenzione all'introito di acqua e sali)
 - aumento programmato dell'attività fisica

IL LITIO

Effetti Endocrini

- **Gozzo eutiroideo (4-12%) e ipotiroidismo (5-30%)**
 - più frequente nelle donne
 - aumento dei livelli ematici di TSH e degli anticorpi antitiroidei
 - **meccanismo:**
 - Riduzione del rilascio di T-3 e T-4
 - Interferenza nella captazione dello iodio
 - Interferenza con varie tappe della via biosintetica della tiroxina
 - Inibizione dell'AC TSH-sensibile
 - rimedio: somministrazione di tiroxina
- **Iperparatiroidismo:**
 - aumento dei livelli ematici di paratormone, Ca e Mg, senza manifestazioni cliniche

IL LITIO

Altri Effetti Collaterali

- **Effetti Cardiovascolari:**
 - appiattimento, inversione dose-dipendente dell'onda T (13-100%)
 - disturbi del ritmo: esacerbazioni di disritmie preesistenti
- **Effetti Cutanei:**
 - esacerbazione della psoriasi
 - eruzioni maculo-papulari aspecifiche nella fase iniziale del trattamento
- **Effetti sulla Sessualità**
 - riduzione della libido, della potenza sessuale e della fertilità (?) nell'uomo
- **Altri Effetti**
 - Leucocitosi neutrofila benigna
 - Sapore metallico

IL LITIO

Tossicità da Sovradosaggio

- **Intossicazione lieve:**
 - livelli ematici tra 1.5 e 2.5 mEq/L
 - tremore alle mani ad ampie scosse, vomito, diarrea, confusione mentale, disartria, visione offuscata, astenia
- **Intossicazione grave:**
 - livelli ematici > 2,5 mEq/L
 - compromissione della coscienza fino al coma, convulsioni, fascicolazioni muscolari, disturbi del ritmo cardiaco, insufficienza renale acuta
- **Fattori predisponenti:**
 - condizioni mediche che inducono disidratazione e/o deplezione di Na (diarrea, vomito, dieta povera di sale, diuretici tiazidici)
 - assunzione di FANS o ACE-inibitori
 - insufficienza renale
- **Trattamento:**
 - lavanda gastrica o irrigazione del tubo gastroenterico con polietilenglicol
 - ripristino bilancio idro-salino
 - rimozione del farmaco con emodialisi o diuresi forzata (pz con intossicazione lieve e normale funzionalità renale)
 - sequele: disartria, atassia

IL LITIO

Uso in Gravidanza e Allattamento

- **International Lithium Baby Register (1968):**
 - aumentata incidenza di malformazioni in neonati esposti al litio durante la vita fetale (11% vs 3%)
 - 72% dei casi malformazioni cardiovascolari e nel 33,3% anomalia di Ebstein
 - Dato sovrastimato?
- **Modificazioni farmacocinetiche:**
 - aumento della clearance in gravidanza (aumento di dose), riduzione dopo il parto (dimezzamento della dose una settimana prima del parto e sospensione al momento del parto)
- **Il litio passa nel latte materno:**
 - i lattanti vanno facilmente incontro a disidratazione
 - non sono ancora noti gli effetti del litio sugli organismi in accrescimento

IL LITIO

Uso in Pazienti con Patologie Organiche e nell'Anziano

- **Insufficienza Renale Acuta: controindicazione assoluta**
- **Insufficienza renale cronica:**
 - riduzione della dose
 - frequente monitoraggio livelli plasmatici
 - prevenzione dei fattori di rischio per l'intossicazione
- **Alterazioni della conduzione cardiaca**
 - monitoraggio ematico ed ECG frequenti
- **Nell'anziano:**
 - riduzione della filtrazione glomerulare
 - riduzione della dose e frequente monitoraggio livelli ematici

IL LITIO

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

- **Antipsicotici, Triciclici, SSRI, Anticonvulsivanti**
 - aumento del rischio di neurotossicità
- **ACE-inibitori, Antiinfiammatori non steroidei, Diuretici Tiazidici, ad azione sull'ansa (furosemide) o risparmiatori di potassio:**
 - aumento dei livelli serici di litio
- **Teofillina, aminofillina e caffeina:**
 - riduzione dei livelli serici di litio
- **Eritromicina e metronidazolo:**
 - aumento dei livelli serici di litio

IL LITIO

Indicazioni Terapeutiche

- **In Psichiatria:**
 - **Trattamento degli episodi maniacali**
 - **Profilassi della sindrome affettiva bipolare**
 - **Prevenzione delle recidive della depressione unipolare**
 - **Trattamento degli episodi depressivi (soprattutto nei bipolari)**
 - **Potenziamento dell'azione degli AD nei pazienti nonresponders**
 - **Alcolismo, tossicodipendenze, DCA, DOC (non consolidato)**
- **In Neurologia:**
 - **Cefalea a grappolo**
- **In Medicina:**
 - **sindromi leucopeniche idiopatiche o da farmaci (zigovulina nell'AIDS)**
 - **ipertiroidismo**

LA CARBAMAZEPINA

Farmacocinetica

- **Composto tricyclico simile all'Imipramina e alla Clorimipramina**
- **cp da 200-400 mg e SR**
- **assorbimento gastroenterico lento**
- **picco ematico: 4-8 ore (fino a 24 ore)**
- **emivita: 10-56 ore**
- **steady-state: 2-4 giorni**
- **legame con le proteine: 75%**
- **induce il proprio metabolismo epatico**
- **alta lipofilia**
- **metabolita attivo (10, 11 epossido), trasformato in composti inattivi glicuroconiugati**
- **eliminazione: renale (70%), fecale (30%)**

LA CARBAMAZEPINA

Tollerabilità

- **Effetti collaterali nel 33-50% dei casi, transitori e dose-correlati**
- **Effetti Neurologici:**
 - astenia, visione offuscata, nausea, vertigini, cefalea, diplopia (livelli plasmatici > 8 µg/ml)
- **Effetti Ematologici:**
 - leucopenia transitoria (10%)
 - trombocitopenia
 - anemia aplastica (5/1.000.000)
 - agranulocitosi (1.5/1.000.000)
- **Effetti Metabolici e Endocrini:**
 - iponatriemia (5-30%): secondaria all'azione antidiuretica, con cefalea, nausea e vertigini
 - riduzione T-3 e T-4 (raro l'ipotiroidismo)
 - aumento del cortisolo (no Cushing)
 - aumento colesterolo totale, LDL e HDL

LA CARBAMAZEPINA

Tollerabilità

- **Effetti Epatici e Gastrointestinali**
 - aumento delle transaminasi (transitorio)
 - epatite acuta con necrosi cellulare e epatite granulomatosa con colestasi (rare)
 - nausea, vomito, diarrea
 - pancreatite
- **Effetti Cutanei**
 - rash cutanei aspecifici (2-15%)
 - reazioni da ipersensibilità con febbre, adenosplenomegalia, miocardite, nefrite interstiziale
 - dermatite esfoliativa
 - alopecia (6%)
- **Tossicità da Sovradosaggio:**
 - nistagmo, midriasi, oftalmoplegia, EPS, segni cerebellari, compromissione della coscienza, convulsioni, mioclonie, depressione respiratoria
 - trattamento: lavaggio gastrico, emoperfusione, sostegno delle funzioni vitali
 - mortalità: 9/311

LA CARBAMAZEPINA

Interazioni Farmacologiche

- **Riduzione dei livelli ematici di ALO, CLOMI, IMI, DMI, NORT, CLOZ, contraccettivi orali**
- **Aumento dei livelli ematici di CBZ da parte di: SSRI, sodio valproato, Ca-antagonisti (tranne nifedipina)**
- **Riduzione dei livelli ematici di CBZ da parte di altri antiepilettici**
- **Associazione con litio e/o antipsicotici: aumento del rischio di neurotossicità**
- **USO in GRAVIDANZA:**
 - rischio di spina bifida e altre malformazioni del tubo neurale

LA CARBAMAZEPINA

Uso in Psichiatria

- **In alternativa al litio nella terapia dell'episodio maniacale e nella profilassi della sindrome affettiva bipolare**
- **TERAPIA DELL'EPISODIO MANIACALE:**
 - efficacia documentata in studi controllati
 - azione antimaniacale più rapida del litio (?)
 - CBZ + litio = litio + Aloperidolo (senza EPS!)
 - dosaggio: 600-1800 mg/die, iniziando con 400-600 mg/die e aumentando di 200-400 mg ogni 2-3 giorni)
- **PROFILASSI DELLA SINDROME BIPOLARE:**
 - pochi studi controllati
 - efficace nei pazienti con assenza di storia familiare di sindromi bipolari e nei rapid cyclers
 - dosaggio: 600-1200 mg/die
 - livelli plasmatici tra 4 e 15 µg/ml (relazione dubbia)
 - monitoraggio emocromo e funzionalità epatica ogni 6 mesi

L'ACIDO VALPROICO

Farmacocinetica

- Derivato dell'acido carbossilico
- Disponibile come sale di Na o Mg in cp da 200 e 500 mg: e in soluzione orale, trasformato nello stomaco in acido valproico
- **picco ematico:**
 - 1-3 ore (a stomaco vuoto)
 - 5 ore (a stomaco pieno)
- **emivita: 5-20 ore**
- **legame proteico: 75%**
- **metabolismo:**
 - idrossilazione e ossidazione: metaboliti attivi
 - glucuroconiugazione
- **eliminazione: urine e feci (97%)**

L'ACIDO VALPROICO

Tollerabilità

- **Effetti Gastroenterici ed Epatici:**
 - nausea, vomito, anoressia, dispepsia (25%, assunzione dopo i pasti)
 - aumento delle transaminasi lieve e transitorio (40%)
 - reazioni idiosincratice:
 - epatite acuta fulminante (1:43.000)
 - pancreatite acuta emorragica
- **Effetti Neurologici e Psicologici:**
 - tremore dose-dipendente (10%)
 - sonnolenza, irritabilità, deficit cognitivi (rari)
- **Effetti Ematologici:**
 - trombocitopenia e leucopenia
 - inibizione dell'aggregazione piastrinica
 - agranulocitosi (estremamente rara)
- **Altri Effetti:**
 - alopecia, aumento dell'appetito, alterazioni mestruali, riduzione della fertilità maschile (?)

L'ACIDO VALPROICO

Tossicità, Interazioni, Indicazioni

- **Tossicità da Sovradosaggio:**
 - raramente mortale
 - sonnolenza, blocco della conduzione e coma
 - trattamento: emodialisi e emoperfusione
- **Interazioni Farmacologiche:**
 - aumento dei livelli plasmatici di fenobarbitale, idantoina, TCA (riduzione dell'idrossilazione)
 - metabolismo indotto da CBZ, rallentato da Fluoxetina
 - aspirina ne spiazza il legame dalle proteine
- **Indicazioni in Psichiatria:**
 - in alternativa al litio
 - terapia dell'episodio maniacale:
 - dosaggio: 750-3000 mg/die (250 mg x 2 e aumentare di 250-300 mg ogni 2-3 giorni)
 - effetto antimaniacale : > 45 µg/ml
 - profilassi sindrome bipolare
 - dosaggio: 750-2000 mg/die

LAMOTRIGINA

- **Meccanismo d'azione:** inibizione del rilascio del glutammato
- **Metabolismo:** glucuronazione (indotta dalla CBZ e dagli estrogeni); inibita dall'acido valproico; non influenza il CYP450
- **Emivita:** 26 ore
- **Effetti indesiderati:** 5-10% dei pz va incontro ad un rash cutaneo entro il primo mese; sonnolenza, tremore, cefalea, nausea, vomito
- **Impiego nel Disturbo Bipolare:**
 - un solo studio di confronto con placebo
 - Dosaggio medio: 200 mg/die (range 75-300 mg/die)
 - si inizia con un a dose di 25 mg/die per due settimane; poi, si aumenta a 50 mg/die per altre due settimane; quindi gli aumenti possono essere di 50-100 mg ogni 1-2 settimane fino alla dose media

TOPIRAMATO

- **Meccanismo d'azione:** potenziamento del GABA, inibizione dei recettori del glutammato
- **emivita:** 21 ore
- **metabolismo:** indotto da CBZ;
- **inibisce il CYP2c19** interferendo con il metabolismo della fenitoina
- **effetti indesiderati:** sonnolenza, cefalea, astenia, parestesie, facilita la formazione di calcoli renali; riduce il peso corporeo
- **Uso nel disturbo bipolare:**
 - si inizia con 50 mg/die per un a settimana e poi si incrementa di 50 mg ogni settimana fino al dosaggio massimo di 200 mg/die

GABAPENTINA

- **Meccanismo d'azione:** analogo del GABA (?)
- **escrezione renale** senza metabolizzazione
- **emivita:** 5-7 ore
- **non presenta interazioni farmacologiche**
- **effetti indesiderati:** sonnolenza, cefale, nausea, vomito
- **uso nel disturbo bipolare:**
 - dosi comprese tra i 300 e 4800 mg/die
 - aumento progressivo della dose giornaliera in maniera relativamente rapida

La Farmacoterapia dei Disturbi Bipolari: Variabili Cliniche Rilevanti

- **Stadio della mania**
- **Presenza simultanea di fenomeni maniacali e depressivi**
- **Frequenza e sequenza dei cicli affettivi**
- **Predisposizione temperamentale**
- **Comorbilità per abuso di sostanze**

Gli Stadi della Mania (*Carlson e Goodwin 1973*)

STADIO I

elevazione dell'umore riferita come allegria, contentezza che può sfociare in esaltazione; l'allegria può sfociare in irritabilità se il pz. È contrastato dall'ambiente. Aumento di attività, espansività interpersonale, vivacità dell'ideazione e diminuzione del fabbisogno di sonno (ipomania secondo il DSM)

STADIO II

umore labile con repentini mutamenti, l'irritabilità progredisce in ostilità e rabbia; iperattività motoria con ulteriore riduzione del fabbisogno di sonno; sono presenti grandiosità, fuga delle idee, logorrea, facile distraibilità comportamenti economicante e sessualmente sconvenienti (mania secondo il DSM)

STADIO III

Presenza di sintomi psicotici conclamati, confusione, incoerenza, agitazione ed insonnia marcata

Gli Stati Misti

DSM-IV

Presenza contemporanea di sintomi maniacali e depressivi; questi ultimi devono essere tali da soddisfare i criteri di depressione maggiore. Entrambi i sintomi devono essere presenti per almeno una settimana.

MANIA DISFORICA

Labilità dell'umore con rapida successione di emozioni contrastanti. Alla logorrea, agitazione motoria, grandiosità, ipersessualità si succedono e/o si accompagnano manifestazioni di pianto, disperazione, pensieri e minacce di suicidio.

Gli stati misti rispondono alle terapie antimaniacali; l'uso degli antidepressivi non è consigliato.

Frequenza e Sequenza degli Episodi Affettivi

- >4 episodi affettivi in un anno: decorso a cicli rapidi (scarsa risposta al litio)
- >3 episodi dall'inizio della malattia: prognosi peggiore

Sequenza degli episodi:

Mania-Depressione-Intervallo libero: (bipolari I, depressione lieve, migliore risposta al litio)

Depressione-(ipo)Mania-Intervallo libero (bipolari II, depressione marcata)

Assenza di intervalli di normotimia: decorso circolare a cicli lenti (di lunga durata) o a cicli rapidi (di breve durata); gli antidepressivi possono accelerare i cicli di malattia

Manifestazioni Subcliniche di Bipolarità: Predisposizione Temperamentale

- **Spettro Bipolare:** dai temperamenti predisponenti, al disturbo clonimico, al disturbo bipolare (nei vari sottotipi, di cui il bipolare I è il più grave) alle depressioni unipolari
- **Temperamenti predisponenti alla bipolarità: ipertimico e ciclotimico**
 - temperamento = stile innato di comportamento, indipendente dai contenuti cognitivi e motivazionali, legato verosimilmente a precisi correlati neurobiologici.
 - I temperamenti bipolari sono caratterizzati da alti livelli di emotività, energia e sociabilità con instabilità emotiva e labilità dell'umore
 - la presenza di detti tratti di bipolarità è un'indicazione all'uso degli stabilizzatori e all'esclusione degli antidepressivi
 - affidabilità diagnostica scarsa

Comorbilità per Abuso di Sostanze

- **Secondo alcuni studi circa il 60% nei pazienti bipolari presenta comorbilità per abuso di sostanze**
- **Gli effetti delle sostanze d'abuso possono simulare un episodio depressivo o maniacale**
- **Maggiore resistenza al trattamento farmacologico**
- **Riduzione della compliance**
- **Aumento del rischio di suicidio**

IL LITIO

Trattamento dell'Episodio Maniacale

- **Efficacia (80-90%) documentata in numerosi studi clinici controllati (placebo e/o antipsicotici) e non controllati.**
- **Latenza d'azione: 7-10 giorni**
- **Impiego:**
 - da solo o in associazione con BZP nella mania senza grave agitazione psicomotoria, disforia, aggressività, sintomi psicotici (Stadio I)
 - in associazione con antipsicotici nella mania allo stadio II o III.
 - livelli plasmatici efficaci: tra 0.75 e 1 mEq/L

IL LITIO

Profilassi della Sindrome Bipolare

- **Efficacia documentata in studi in doppio cieco vs placebo: 20% di recidive vs 73%**
- **Osservazioni naturalistiche hanno fornito risultati contrastanti**
- **Difficoltà nella valutazione della risposta al trattamento profilattico a lungo termine:**
 - Irregolarità e imprevedibilità del decorso della malattia maniaco-depressiva
 - variabilità nella lunghezza degli intervalli liberi
 - clustering degli episodi distimici
 - accorciamento degli intervalli liberi col ripetersi degli episodi
 - Molteplicità delle dimensioni di valutazione
 - Interferenza di fattori psicosociali (stress e supporto sociale) sul decorso della malattia
 - Inadeguata esposizione del paziente al farmaco:
 - variabilità interindividuale dell'emivita
 - scarsa compliance (inaffidabilità del monitoraggio plasmatico programmato)

IL LITIO

Fattori Responsabili della Scarsa Compliance del Paziente Bipolare

- **Vissuto di ridotta energia, intraprendenza, produttività connesso con la stabilizzazione del tono dell'umore**
- **Convinzione di essere guarito**
- **Convinzione che il farmaco sia inefficace**
- **Fastidio dell'assunzione quotidiana del farmaco**
- **Rifiuto del ruolo di malato mentale cronico**
- **Intolleranza per gli effetti collaterali**
- **Ristrutturazione dei ruoli all'interno della famiglia**
- **Influenza dei mass-media**
- **Modalità con cui il medico propone il trattamento con litio:**
 - ambivalenza dello psichiatra ad orientamento non farmacologico
 - eccessive aspettative dello psichiatra ad orientamento biologico

IL LITIO

Profilassi della Sindrome Bipolare

- **Modalità del trattamento:**
 - da attuarsi dopo il secondo episodio affettivo
 - livelli ematici tra 0.5 e 0.8 mEq/L
 - monitoraggio della funzionalità renale, tiroidea e cardiaca ogni 6 mesi
 - se emerge ipomania nel corso del trattamento: aumentare la dose fino ai livelli tollerabili e aggiungere una benzodiazepina o antipsicotico a seconda della sintomatologia. Se inefficaci, aggiungere un altro stabilizzatore.
- **Sospensione brusca**
 - alto rischio di recidive
 - induzione di refrattarietà al trattamento

IL LITIO

Profilassi della Sindrome Bipolare

- **Patterns di risposta:**
 - risposta completa
 - risposta incompleta: riduzione di almeno il 50% della morbidità annuale (numero di giorni di malattia) rispetto ai due anni prima del trattamento
 - non-risposta tardiva: ricomparsa di episodi con la stessa frequenza, durata e intensità dopo vari anni (2-5) di benessere
 - assuefazione o tolleranza
 - competizione tra il farmaco e la malattia
 - refrattarietà da sospensione
 - non-risposta completa
- **Predittori della risposta clinica:**
 - positivi: familiarità per la malattia bipolare, decorso MDI
 - negativi: elevata frequenza di episodi affettivi, rapid-cycling

Gestione dei Principali Effetti Indesiderati in Corso di Terapia con Litio

- **Tremore:**
 - riduzione del dosaggio del litio, eliminazione della caffeina
 - beta-bloccanti (40-160 mg/die)
- **Poliuria:**
 - Somministrazione del litio in una dose unica serale (i più bassi livelli ematici giornalieri consentirebbero un parziale recupero dell'attività dell'adenilato-ciclastasi)
 - Riduzione del dosaggio del litio
 - Spironolattone (blocco della diffusione del litio nell'epitelio tubulare sensibile all'ADH)
 - diuretici tiazidici (idroclorotiazide 50 mg + riduzione del 50% della dose di litio giornaliera)
- **Ipotiroidismo:** terapia ormonale sostitutiva
- **Diarrea:** riduzione della dose, uso di preparati non a lento rilascio

Gli Antipsicotici nel Disturbo Bipolare

ANTIPSICOTICI TIPICI

- impiego nella terapia della mania acuta (stadio II e III) in associazione con il litio
- controllo delle manifestazioni psicotiche e dell'agitazione motoria entro 3-5 giorni
- dosaggi variabili a seconda dei casi
- controindicati nella terapia a lungo termine per:
 - induzione di stati depressivi
 - induzione di effetti extrapiramidali (discinesie tardive)

ANTIPSICOTICI ATIPICI

- dimostrata efficacia nella mania
- suggerito l'impiego nella terapia a lungo termine per:
 - la loro azione antidepressiva o stabilizzante (?)
 - assenza di effetti extrapiramidali

Terapia della Depressione Bipolare

- L'uso degli antidepressivi è associato al rischio di induzione e/o accelerazione dei cicli affettivi:
 - sequenza del tipo DMI
 - bipolari II
 - alta frequenza di cicli
 - età giovane al primo trattamento
 - triciclici probabilmente più propensi a tale azione rispetto ai SSRI
 - assenza di prove certe circa la protezione da parte di concomitante somministrazione di stabilizzatori
- Procedure consigliate:
 - aumento del dosaggio di litio fino a livelli ematici di 1 - 1,2 mEq/L
 - normalizzazione della funzione tiroidea
 - attenzione ai fattori stressanti ambientali
 - uso di un SSRI da sospendere appena possibile