



ศูนย์พิษวิทยา รามาธิบดี

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

อาคารสุโขเพลส ถนนสุขุมวิท กรุงเทพมหานคร 10300 สายด่วน 1367 โทรสาร 0-2201-1084

RAMATHIBODI POISON CENTER

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Sukho Place Building, Sukhothai Rd., Bangkok 10300 Hotline 1367

ภาวะพิษจากยาลิเทียมและการดูแลรักษา (Management of Lithium Toxicity)

รูปแบบยา Lithium ในประเทศไทยเป็น lithium carbonate แบบ immediate release

Pharmacokinetics¹⁻³

- Lithium carbonate (Li_2CO_3):
 - Absorption:
 - Tmax, oral: 0.25 to 3 hours (immediate release); 2 to 6 hours (sustained release)
 - Distribution:
 - Protein binding: Negligible
 - Volume of distribution (Vd): 0.7 to 1 L/kg
 - Metabolism:
 - Lithium is not metabolized.
 - Excretion:
 - Renal: 89% to 98%
 - Elimination half-life:
 - 18 to 36 hours
 - Elderly: 36 hours
 - Children: 17.9 hours
 - Bipolar patients: up to 2.4 days
 - Long term therapy: up to 2.43 days
- Lithium citrate:
 - Absorption
 - Tmax, oral: 0.25 to 3 hours.
 - Distribution
 - Protein binding: Negligible.
 - Vd: 0.7 to 1 L/kg
 - Metabolism



ศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

อาคารสุโขเพลส ถนนสุขุมวิท กรุงเทพมหานคร 10300 สายด่วน 1367 โทรสาร 0-2201-1084

RAMATHIBODI POISON CENTER

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Sukho Place Building, Sukhothai Rd., Bangkok 10300 Hotline 1367

- Lithium is not metabolized.
- Excretion
 - Renal: 89% to 98%
- Elimination Half Life
 - 18 to 36 hours
 - Elderly, 36 hours
 - Children, 17.9 hours
 - Bipolar patients, up to 2.4 days
 - Long term therapy, up to 2.43 days

Warning¹

- Pregnancy Category³
 - Lithium: Fetal harm has been demonstrated. (MDX)
 - Pregnancy category: D (Use in life-threatening emergencies when no safer drug available. Positive evidence of human fetal risk.)⁴
 - เนื่องจากหากใช้ lithium ในหญิงตั้งครรภ์ เพิ่มความเสี่ยงเกิด congenital heart defect (1 รายต่อ 100 การเกิดมีชีวิต [live births]) โดยเฉพาะ right ventricular outflow obstruction (including Ebstein abnormality) โดยเป็น dose-dependent นอกจากนี้ยังเพิ่มความเสี่ยงที่ทารกจะมี thyroid disease และ neurotoxicity¹
- Breast Feeding³
 - Lithium: AAP: Drugs that have been associated with significant effects on some nursing infants and should be given to nursing mothers with caution.
 - Lithium: WHO: Avoid breastfeeding.
 - Lithium: Micromedex: Infant risk cannot be ruled out.
 - Lactation: Drug is excreted in breast milk; use not recommended⁴

Therapeutic dose^{3,4}

- Lithium carbonate
 - Preparation³: (Lithium carbonate 300 mg มี lithium 8.12 mEq)⁵
 - Tablet, extended release: 300 mg, 450mg.



ศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

อาคารสุโขเพลส ถนนสุขุทัย กรุงเทพมหานคร 10300 สายด่วน 1367 โทรสาร 0-2201-1084

RAMATHIBODI POISON CENTER

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Sukho Place Building, Sukhothai Rd., Bangkok 10300 Hotline 1367

- Tablet: 300 mg
- Capsule: 150 mg, 300 mg, 600 mg
- Bipolar I disorder, Acute treatment of manic or mixed episodes; monotherapy.³
 - (Extended-release tablet; manic episode) 1800 mg/day orally in 2 to 3 divided doses; desired serum lithium level 1 to 1.5 mEq/L
 - (Greater than 30 kg, immediate-release tablet and capsule; manic/mixed episode) Initial, 300 mg orally 3 times daily; titrate by 300 mg every 3 days to acute goal, desired serum lithium level 0.8 to 1.2 mEq/L, usually 600 mg 2 to 3 times daily.
- Bipolar I disorder, Maintenance monotherapy.³
 - (Extended-release tablet) 900 to 1200 mg/day orally in 2 to 3 divided doses; desired serum lithium level 0.6 to 1.2 mEq/L.
 - (Greater than 30 kg, immediate-release tablet and capsule) Initial, 300 mg orally 3 times daily; titrate by 300 mg every 3 days to maintenance goal, desired serum lithium level 0.8 to 1 mEq/L, usually 300 to 600 mg 2 to 3 times daily.
- นั่นคือ ถ้าได้รับ Lithium carbonate immediate-release (300 mg) มากกว่า 3 เม็ดต่อวัน มีโอกาสเกิด toxicity ได้
- บางแหล่งข้อมูลระบุว่าเนื่องจาก usual daily dose of lithium อยู่ระหว่าง 300 to 2,400 mg/day (8 to 64 mEq/day)⁶ ดังนั้น หากได้รับ Lithium carbonate (300 mg) มากกว่า 8 เม็ดต่อวัน มีโอกาสเกิด toxicity ได้
- Lithium citrate
 - Preparation
 - Oral solution: 8 mEq / 5 mL
 - Bipolar I disorder, Acute treatment of manic or mixed episodes; monotherapy.³



ศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

อาคารสุโขทัย ถนนสุโขทัย กรุงเทพมหานคร 10300 สายด่วน 1367 โทรสาร 0-2201-1084

RAMATHIBODI POISON CENTER

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Sukho Place Building, Sukhothai Rd., Bangkok 10300 Hotline 1367

- (Greater than 30 kg) Initial, 8 mEq/5 mL orally three times daily; titrate by 8 mEq/5 mL every 3 days to acute goal, desired serum lithium levels between 0.8 to 1.2 mEq/L, usually 16 mEq/10 mL 2 to 3 times daily.
- Bipolar I disorder, Maintenance monotherapy.³
 - (Greater than 30 kg) Initial, 8 mEq/5 mL orally three times daily; titrate by 8 mEq/5 mL every 3 days to maintenance goal, desired serum lithium levels between 0.8 to 1 mEq/L, usually 8 mEq/5 mL to 16 mEq/10 mL 2 to 3 times daily.

Toxic dose

- Risk of toxicity¹
 - Advanced age (decrease in GFR)
 - Volume depletion
 - Use of thiazide diuretics, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), or angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin-receptor blockers (ARBs)
 - Decreased sodium intake
 - Low-output heart failure.
 - Drug interaction.
- Caution use:
 - Lithium may prolong effects of neuromuscular blocking agents; neuromuscular blocking agents should be given with caution to patients receiving lithium⁴
 - Lithium prolong blockade: Succinylcholine, Pancuronium⁷

Toxicities

- Therapeutic level: 0.6 to 1.0 mEq/L (mmol/L)¹ หรือ 0.6 to 1.2 mEq/L^{3,6}
- Chronic toxicity:
 - Serum lithium level 1.2 to 2.5 mEq/L: Mild to moderate toxic reactions
 - Serum lithium level > 2.5 mEq/L: more severe effect



ศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

อาคารสุโขเพลส ถนนสุขุทัย กรุงเทพมหานคร 10300 สายด่วน 1367 โทรสาร 0-2201-1084

RAMATHIBODI POISON CENTER

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Sukho Place Building, Sukhothai Rd., Bangkok 10300 Hotline 1367

- Serum lithium level > 4 mEq/L: generally associated with severe CNS effects.

Clinical manifestations and toxicities¹

- แบ่ง Clinical manifestation ตามลักษณะของ lithium toxicities (ตารางที่ 1)
- Clinical features of lithium toxicity²
 - Mild: Nausea, vomiting, fatigue, lethargy, fine tremor
 - Moderate: Confusion, agitation, dysarthria, ataxia, hypertonia, hyperreflexia, nystagmus, muscular weakness
 - Severe: Coma, seizures, myoclonus, hyperthermia, ventricular dysrhythmias, atrioventricular block, cardiovascular collapse

ตารางที่ 1 Clinical manifestation แบ่งตามลักษณะของ lithium toxicities¹

Clinical characteristics	Acute toxicity	Chronic toxicity	Acute-on-chronic toxicity
Exposure	ถ้าทาน lithium แบบ acute ingestion ขนาด 1 mEq/kg (40 mg/kg) ทำให้ระดับยาในเลือดในช่วงหลังจากมี tissue equilibration แล้วอยู่ประมาณ 1.2 mEq/L ทั้งนี้ถ้าทานมากกว่า 20-30 เม็ดในผู้ใหญ่ทำให้เกิดอาการรุนแรงได้ ⁶ Acute poisoning is typically less severe than chronic for a given serum concentration. ³	ผู้ป่วยทานยาแบบ therapeutic dose มาเป็นเวลานาน ซึ่งอาจมีภาวะที่ทำให้ lithium สะสมมากขึ้น (lithium retention) ได้แก่ dehydration, sodium depletion, or excessive sodium reabsorption may lead to increased lithium reabsorption. รวมถึง acute gastroenteritis, diuretic use (particularly thiazides), use NSAID, ACEI, ARB, and lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus ⁶	ผู้ป่วยได้รับยาเดิมแบบ chronic use สม่ำเสมอทำให้ในเนื้อเยื่อมี lithium saturated (equilibrium) และเมื่อได้เพิ่มขนาดยา lithium ทั้งแบบตั้งใจ (ทานเกินขนาดเอง) และไม่ตั้งใจ ¹ โดยทานแบบ supratherapeutic dose (แม้จะเพิ่มเพียงเล็กน้อย [small perturbation]) ทำให้เกิดภาวะพิษได้รุนแรงกว่า acute ingestion ⁶
Symptoms and signs		เด่นเรื่อง neurologic symptoms -อย่างไรก็ตาม neurotoxicity ไม่ได้สัมพันธ์	มี symptoms and signs ของทั้ง acute และ chronic ¹



ศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

อาคารสุโขเพลส ถนนสุขุมวิท กรุงเทพมหานคร 10300 สายด่วน 1367 โทรสาร 0-2201-1084

RAMATHIBODI POISON CENTER

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Sukho Place Building, Sukhothai Rd., Bangkok 10300 Hotline 1367

Clinical characteristics	Acute toxicity	Chronic toxicity	Acute-on-chronic toxicity
		กับ serum lithium level นัก ¹ เนื่องจากยาได้ไปสะสม อยู่ในเนื้อเยื่อเรื้อรังทำให้ อาจมีเหลือระดับยาในเลือด ไม่มากนัก	
GI	-อาการคล้ายกับรายที่ทาน other metal salt โดยมี predominant early GI effect -Nausea, vomiting, diarrhea, bloat, abdominal pain -Severe dehydration, lightheadedness, dizziness, orthostasis	เหมือนใน acute toxicity	เด่น ¹
Neurologic	เนื่องจากต้องใช้เวลารอให้ยา กระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อสมอง (ยากระจายเข้าสู่สมองช้า) จึงทำให้อาการอาจ delayed ได้ 24 ชั่วโมง ³	-Tremor (พบบ่อย 27%, มักพบที่มือ, สั่น 8-12 Hz), ataxia, hyperreflexia, fasciculation, choreoathetoid movement, clonus -dysarthria, nystagmus -altered mental status, confusion, stupor, coma, seizure -encephalopathy -EEG พบลักษณะของ slowing -Syndrome of Irreversible Lithium- Effectuated Neurotoxicity (SILENT) syndrome	เด่น ¹
Renal		-Nephrogenic diabetic insipidus (NDI; arginine vasopressin resistance; AVP-R) -Chronic tubulointerstitial nephropathy: AKI and CKD with little or no	



ศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

อาคารสุโขเพลส ถนนสุขุมวิท กรุงเทพมหานคร 10300 สายด่วน 1367 โทรสาร 0-2201-1084

RAMATHIBODI POISON CENTER

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Sukho Place Building, Sukhothai Rd., Bangkok 10300 Hotline 1367

Clinical characteristics	Acute toxicity	Chronic toxicity	Acute-on-chronic toxicity
		proteinuria and biopsy findings of tubular cyst -distal renal tubular acidosis ^{8,9} -CKD	
Endocrine		-Hypothyroidism พบบ่อยกว่า hyperthyroidism -Hyperparathyroidism, hypercalcemia	
Cardiovascular	Hypotension	ECG abnormalities	
Hematologic		Leukocytosis และ เพิ่ม neutrophil	

Systemic manifestation of chronic lithium therapy (complication)

- Nephrogenic diabetic insipidus (NDI) (recently renamed as arginine vasopressin resistance (AVP-R))
 - พบได้ 10-20% แต่อุบัติการณ์มีความหลากหลาย อาจพบได้มากถึง 80% โดยพบภายในไม่กี่สัปดาห์หลังเริ่มการรักษาด้วย lithium¹
 - ซึ่งเกิดจากไตตอบสนองต่อ Antidiuretic hormone (ADH) (also called human vasopressin, arginine vasopressin [AVP] or argipressin) น้อยกว่าที่ควรจะเป็นทำให้ไม่ดูดน้ำกลับที่ไตจึงปัสสาวะออกมามาก
 - โดยเริ่มสงสัยเมื่อพบปัสสาวะออกมาก (polyuria), hypernatremia, urine specificity < 1.010 (diluted urine) ทั้งนี้เมื่อสงสัย ให้ส่ง serum and urine osmolarity, electrolyte เพื่อประกอบการวินิจฉัย^{1,10}
- ภาวะที่พบได้ล่าช้า (delayed) ได้แก่ Syndrome of Irreversible Lithium-Effectuated Neurotoxicity (SILENT) syndrome¹¹
 - เป็น irreversible neurologic and neuropsychiatric sequelae of lithium toxicity¹
 - โดยพบ cerebellum and brain stem dysfunction, extrapyramidal symptoms and dementia โดยพบ tremor ของมือและศีรษะ¹¹



ศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

อาคารสุโขเพลส ถนนสุขุมวิท กรุงเทพมหานคร 10300 สายด่วน 1367 โทรสาร 0-2201-1084

RAMATHIBODI POISON CENTER

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Sukho Place Building, Sukhothai Rd., Bangkok 10300 Hotline 1367

- กลไกการเกิดยังไม่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่าเกิดจาก demyelination และ cellular loss ของสมอง¹¹
- ทั้งนี้ต้องไม่มี prior neurologic illness มาก่อน และแม้จะหยุดยา lithium ไปแล้วอย่างน้อย 2 เดือน ก็ยังมีอาการอยู่ (irreversible)¹
- อาจดีขึ้นหลังจากผ่านไปเป็นหลายสัปดาห์จนถึงหลายปี¹¹
- ECG abnormalities¹²
 - Rate and rhythm: Sinus node dysfunction and bradycardia, Increased atrial conduction time, Atrial flutter, Sick sinus syndrome, Cardiac asystole.
 - P wave and PR: Sinoatrial (SA) blocks, PR prolongation and Atrioventricular (AV) block
 - QRS: incomplete bundle branch blocks, RBBB, LBBB, Nonspecific intraventricular conduction delay, cardiac sodium channel blockade¹
 - ST segment: Depression, Elevation, Brugada pattern
 - T wave, QTc: T wave flattening or inversion, QTc prolongation, Higher QT dispersion ratio, Ventricular tachyarrhythmia (VT)
 - ทั้งนี้ที่พบบ่อย ได้แก่ T wave flattening or inversion (โดยเฉพาะใน precordial lead) และ QT prolongation โดยเฉพาะถ้ามากกว่า 440 msec สัมพันธ์กับ elevated serum lithium level¹
- Chronic tubulointerstitial nephropathy โดยพบ acute kidney injury (AKI) และ chronic kidney disease (CKD) with little or no proteinuria and biopsy findings of tubular cyst ซึ่งใน long-term treatment (>10 years) ของการรักษาด้วย lithium สัมพันธ์กับการเกิด CKD including a small percentage of chronic kidney failure¹
- Hypothyroidism or hyperthyroidism
 - Hypothyroidism พบบ่อยกว่า hyperthyroidism หรือ thyrotoxicosis¹
- Hyperparathyroidism และทำให้เกิด hypercalcemia¹, hypocalciuria

Treatment¹

- หยุดยา lithium ที่ใช้อยู่ (discontinue lithium)



ศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

อาคารสุโขเพลส ถนนสุขุมวิท กรุงเทพมหานคร 10300 สายด่วน 1367 โทรสาร 0-2201-1084

RAMATHIBODI POISON CENTER

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Sukho Plac Building, Sukhothai Rd., Bangkok 10300 Hotline 1367

- หลีกเลียงหรือระวังการใช้ยาอื่นที่มี อันตรกิริยาระหว่างยา (drug interaction) กับ lithium เช่น diuretics, amiloride (ตารางที่ 2)
- GI Decontamination
 - GI decontamination มีประโยชน์ในรายที่ได้รับ lithium แบบ acute intoxication โดยไม่มีประโยชน์ในรายที่ได้รับแบบ chronic toxicity
 - ไม่จำเป็นต้องทำ gastric lavage เนื่องจาก lithium immediate release (Li-IR) ถูกดูดซึมได้เร็ว และ lithium sustained-release (Li-SR) ไม่สามารถนำออกได้ด้วยการทำ gastric lavage
 - ไม่จำเป็นต้องให้ activated charcoal เนื่องจาก lithium เป็น metal จึงไม่สามารถถูก adsorb ได้ด้วย activated charcoal ยกเว้นว่า co-ingestion กับสารอื่นที่ถูกดูดซับได้ด้วย activated charcoal จึงสามารถให้ activated charcoal ได้
 - รายที่ได้รับ lithium sustained-release (Li-SR) ที่มาแบบ acute overdose สามารถทำ whole bowel irrigation (WBI) ได้โดยไม่ต้องมีข้อห้ามของการทำ WBI และได้ประเมินทางเดินหายใจแล้วว่าโอกาสอุดตันหรือสำลักไม่มากเกินไปจนประโยชน์ที่จะได้รับ
 - Whole bowel irrigation in large dose of acute ingestion of lithium immediate release or lithium sustained-release (Li-SR)
 - Micromedex (2024): “Consider gastric lavage for a recent, large ingestion if the airway is protected. Whole bowel irrigation with polyethylene glycol may be considered in large ingestions, especially if a sustained-release formulation has been ingested.”³
 - อาจพิจารณาให้ oral sodium polystyrene sulfonate (SPS; Kayexalate) (ยาที่ใช้ลดระดับโพแทสเซียมในเลือด) เนื่องจากช่วยลดการดูดซึม lithium แต่หลักฐานที่แสดงถึงประโยชน์ยังมีไม่มากนัก โดยหากให้ยานี้ต้องเฝ้าระวังภาวะ hypokalemia⁶
- ให้การรักษาแบบประคับประคอง:
 - Airway: ถ้าซึม ดูแลทางเดินหายใจให้โล่ง หรือถ้าอาการรุนแรงพิจารณาใส่ท่อช่วยหายใจ
 - Breathing: oxygen supplement or ventilation support
 - Circulation:
 - Monitor BP, HR, RR, body temperature, SpO₂, ECG



ศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

อาคารสุโขเพลส ถนนสุขุมวิท กรุงเทพมหานคร 10300 สายด่วน 1367 โทรสาร 0-2201-1084

RAMATHIBODI POISON CENTER

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Sukho Place Building, Sukhothai Rd., Bangkok 10300 Hotline 1367

- กรณี dehydration (ซึ่งร่างกายพยายามจะดูดกลับ Na^+ ที่ไตแต่ก็ดูดกลับ Li^+ ด้วย เนื่องจากมีประจุ 1+ เช่นเดียวกัน): ให้ Adequate IV fluid จนกว่าจะ Euvolemia โดยให้ 0.9%NaCl infusion 1.5-2 เท่าของ maintenance rate ต่อวันของผู้ป่วยรายนั้น¹
- Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 11th ed; 2019. "Many patients with lithium toxicity have volume-responsive decreases in kidney function, which we recommend to manage with infusion of 0.9% sodium chloride solution at 1.5 to 2 times the maintenance rate."¹
- Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. 9th ed; 2020: "Typical adult dosing is an IV bolus of normal saline 20 mL/kg, followed by continuous infusion at 1.5 to 2 times the maintenance rate."²
- Micromedex (Oct 2024): "Administer intravenous normal saline to enhance renal elimination of lithium (Goal: urine output of 2 to 3 mL/kg/hr)."³
- Toxinz (Oct 2024): "Ensure that patients are not sodium or water depleted as this will lead to lithium retention. Provided renal function is satisfactory, normal (0.9%) saline should be administered to the symptomatic patient to ensure a urine output of at least 1 to 2 mL/kg/h (to increase lithium excretion)."¹³

○ Neurology:

- Observe neurologic signs, seizure, GCS q 6 h

● Investigation:

- Monitor ECG และประเมิน 12-lead ECG เป็นระยะ เนื่องจากมีภาวะ dysrhythmia ได้
- Monitor serum lithium level q 6 h โดยเจาะเลือดใส่ใน tube เลือดที่เป็น lithium-free tube เพราะการใช้ lithiated-heparin tube อาจทำให้เกิดผลบวกหลวง (false positive) ซึ่งอาจเพิ่มระดับ lithium level ได้ถึง 4 mEq/L



ศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

อาคารสุโขเพลส ถนนสุขุมวิท กรุงเทพมหานคร 10300 สายด่วน 1367 โทรสาร 0-2201-1084

RAMATHIBODI POISON CENTER

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Sukho Place Building, Sukhothai Rd., Bangkok 10300 Hotline 1367

- แต่อย่างไรก็ตามการแปลผลระดับของ serum lithium level ต้องทำอย่างระมัดระวัง เนื่องจาก หากระดับ lithium level สูงบ่งบอกว่ามี lithium ในร่างกายสูง แต่หากระดับ lithium level ต่ำอาจเกิดจากมี lithium ในร่างกายน้อยหรือเกิดจาก lithium ในเลือดเคยสูงมาก่อน แต่ได้ถูกดูดซึมเข้าสู่เนื้อเยื่อ (เช่น เข้าสู่สมอง และก่อให้เกิดอาการ) นอกจากนี้ภายหลังจากได้ทำ hemodialysis แล้วอาจพบว่ามี lithium จากในเนื้อเยื่อกระจายกลับเข้ามาในเลือด (redistribution; rebound as tissue redistribution) ทำให้ค่าอาจสูงขึ้นได้^{1,6}
- Electrolyte
- Ca, albumin, Thyroid function test, UPT as needed
 - Narrow anion gap metabolic acidosis เนื่องจาก lithium เป็นประจุบวกที่วัดไม่ได้ (unmeasured cation) ซึ่งการคำนวณ anion gap = Unmeasured anion - Unmeasured cation ซึ่ง Li^+ จึงทำให้ส่วนที่เป็น Unmeasured cation มีค่ามากขึ้น จึงทำให้ค่า anion gap ลดลง
- CBC q 24 h เพื่อประเมินเรื่อง leukocytosis ซึ่งจะช่วยระบุถึง stress response และ hematologic effect of lithium
- BUN, creatinine q 24 h และ record fluid intake and urine output (I/O) เพื่อประเมิน kidney function, GFR เป็นระยะเพื่อประกอบการตัดสินใจในการทำ ECTR.
 - Record I/O keep urine output 1 to 3 mL/kg/h
 - Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 11th ed; 2019. "Urine output must be closely monitored and any electrolyte abnormalities corrected. Caution must be used in patients with prerenal AKI, CKD, and congestive heart failure."¹
 - Micromedex (Oct 2024): "Administer intravenous normal saline to enhance renal elimination of lithium (Goal: urine output of 2 to 3 mL/kg/hr)."³
 - Toxinz (Oct 2024): "Ensure that patients are not sodium or water depleted as this will lead to lithium retention. Provided renal function is satisfactory, normal (0.9%) saline should be administered to the



ศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

อาคารสุโขทัย ถนนสุโขทัย กรุงเทพมหานคร 10300 สายด่วน 1367 โทรสาร 0-2201-1084

RAMATHIBODI POISON CENTER

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Sukho Place Building, Sukhothai Rd., Bangkok 10300 Hotline 1367

symptomatic patient to ensure a urine output of at least 1 to 2 mL/kg/h (to increase lithium excretion).”¹³

- Thyroid function test (TFT) เนื่องจากเกิด hypothyroidism หรือ hyperthyroidism ได้
- Parathyroid hormone (PTH) เนื่องจากเกิด hyperparathyroidism ได้
- Urine specific gravity (urine SpGr) เพื่อประเมินเรื่อง dehydration และภาวะ Nephrogenic diabetic insipidus
- ถ้าเป็นหญิงวัยเจริญพันธุ์: urine pregnancy test (UPT)
- Enhanced elimination:
 - Extracorporeal treatment (ECTR):
 - ตามคำแนะนำของ ExTRIP workgroup recommendation (2015)^{14,15}
 - General Recommendations
 - ECTR is recommended in patients with severe Li poisoning (1D)
 - Indications
 - ECTR is recommended.
 - If kidney function is impaired and the $[Li^+] > 4.0$ mEq/L (1D)
 - In the presence of a decreased level of consciousness, seizures, or life-threatening dysrhythmias irrespective of $[Li^+]$ (1D)
 - ECTR is suggested.
 - if the $[Li^+] > 5.0$ mEq/L (2D)
 - If confusion is present (2D)
 - If the expected time to obtain a $[Li^+] < 1.0$ mEq/L with optimal management is >36 h (2D)
 - เกณฑ์การหยุดทำ ECTR (cessation of ECTR)
 - When the $[Li^+] < 1.0$ mEq/L or clinical improvement is apparent (1D)



ศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

อาคารสุโขเพลส ถนนสุขุทัย กรุงเทพมหานคร 10300 สายด่วน 1367 โทรสาร 0-2201-1084

RAMATHIBODI POISON CENTER

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Sukho Place Building, Sukhothai Rd., Bangkok 10300 Hotline 1367

- After a minimum of 6 h of ECTR if the $[Li^+]$ is not readily available (1D)
- After interruption of ECTR, serial $[Li^+]$ measurements should be obtained over 12 h to determine use of subsequent ECTR sessions (1D)
- Choice of ECTR
 - Intermittent hemodialysis is the preferred ECTR (1D)
 - Continuous RRT (CRRT) is an acceptable alternative if intermittent hemodialysis is not available (1D)
 - After initial treatment, both continuous RRT and intermittent hemodialysis are equally acceptable (1D)
- หมายเหตุ¹⁶: recommendation grade “1” หมายถึง ทีมผู้ประเมินลงความเห็นโดยมีผู้ประเมินที่ลงความเห็นว่าจะอย่างน้อย 85% ของผู้ประเมินทั้งหมด (The course of action is considered appropriate by the large majority of experts with no major dissension. The panel is confident that the desirable effects of adherence to the recommendation outweigh the undesirable effects.) และ “2” หมายถึง ทีมผู้ประเมินลงความเห็นโดยมีผู้ประเมินที่ลงความเห็นว่าจะน่าเป็นส่วนใหญ่ (The course of action is considered appropriate by the majority of experts but some degree of dissension exists among the panel. The desirable effects of adherence to the recommendation probably outweigh the undesirable effects.) และ “D” หมายถึง หลักฐานเป็น very low level of evidence (no observational studies or randomized controlled trials)¹
- ตามคำแนะนำของหนังสือ Goldfrank’s Toxicologic Emergencies. 11th ed (2019)¹
 - Strength of recommendation: Recommended



ศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

อาคารสุโขเพลส ถนนสุขุมวิท กรุงเทพมหานคร 10300 สายด่วน 1367 โทรสาร 0-2201-1084

RAMATHIBODI POISON CENTER

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Sukho Place Building, Sukhothai Rd., Bangkok 10300 Hotline 1367

- Lithium concentration > 4.0 mEq/L with decreased GFR (<60 mL/min) OR
- Clinical feature: decreased level of consciousness, seizures, or life-threatening dysrhythmias
 - Strength of recommendation: Reasonable
 - Lithium concentration > 5.0 mEq/L OR
 - Clinical feature: confusion or lithium level not expected to fall to <1.0 mEq/L with optimal management in 36 h
 - โดยสรุปพิจารณาทำในรายที่เป็น severe case (coma, seizure, life-threatening dysrhythmia), renal failure or cannot tolerate IV saline (congestive heart failure, cirrhosis) หรือระดับ high serum lithium level (Lithium > 4 mEq/L in acute, or > 2.5 mEq/L in chronic)
- หลีกเลี่ยงการทำ force diuresis โดยใช้ loop diuretics (furosemide), osmotic agents (mannitol), carbonic anhydrase inhibitors (acetazolamide), phosphodiesterase inhibitor (aminophylline) เนื่องจากแม้จะขับ lithium ออกได้เล็กน้อย แต่ผลของการทำ diuresis แล้วทำให้ปัสสาวะออกมามากจะทำให้ร่างกายมี salt and water depletion แล้วทำให้เกิดการดูดกลับ Na และ Lithium มากขึ้น¹
- หลีกเลี่ยงการทำ Urine alkalization โดยการให้ NaHCO_3 เนื่องจากไม่ได้เพิ่ม lithium elimination และอาจทำให้เกิด hypokalemia, alkalemia, fluid overload¹
- อาจพิจารณาให้ oral sodium polystyrene sulfonate (SPS; Kayexalate) (ยาที่ใช้ลดระดับโพแทสเซียมในเลือด) เนื่องจากในการศึกษาของสัตว์ทดลองและในมนุษย์ที่เป็น chronic intoxication ช่วย enhances elimination โดยลดค่าครึ่งชีวิต (half-life) ของ lithium ได้ประมาณ 50% อย่างไรก็ตามต้องเฝ้าระวังการเกิด mild hypokalemia⁶
- Antidote
 - ไม่มี



ศูนย์พิษวิทยา รามาธิบดี

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

อาคารสุโขเพลส ถนนสุโขทัย กรุงเทพมหานคร 10300 สายด่วน 1367 โทรสาร 0-2201-1084

RAMATHIBODI POISON CENTER

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Sukho Place Building, Sukhothai Rd., Bangkok 10300 Hotline 1367

ตารางที่ 2 อันตรกิริยาระหว่างยา (drug interaction) lithium กับยาอื่นหรืออาหาร (จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับ lithium หรือใช้ขณะมีภาวะ lithium toxicity)^{1 +}

ยาเพื่อรักษาเกี่ยวกับ	ยาที่มีอันตรกิริยารุนแรงสูง (major) [‡]	ยาที่มีอันตรกิริยารุนแรงปานกลาง (moderate) [‡]
Antimicrobial drug	Linezolid Metronidazole	
Antiparasitic drug		Tinidazole
Thiazide diuretics	Hydrochlorothiazide	
Thiazide-like diuretic	Chlorthalidone Indapamide Metolazone	
Loop diuretics	Furosemide	
Potassium-sparing diuretic	Spironolactone	Amiloride Triamterene
Other diuretics	Acetazolamide	
Angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI)	Captopril Enalapril Lisinopril Ramipril	
Angiotensin receptor blocker (ARB)	Azilsartan medoxomil Candesartan cilexetil Irbesartan Losartan Olmesartan medoxomil Telmisartan Valsartan	
Cardiovascular drug		Clonidine Diltiazem Methyldopa Verapamil
Serotonergic agents	Amitriptyline Amoxapine Brompheniramine Buprenorphine Buspirone Chlorpheniramine Clomipramine Cocaine Codeine Cyclobenzaprine Desipramine	



ศูนย์พิษวิทยารามาทิบดี

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาทิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

อาคารสุโขเพลส ถนนสุขุมวิท กรุงเทพมหานคร 10300 สายด่วน 1367 โทรสาร 0-2201-1084

RAMATHIBODI POISON CENTER

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Sukho Place Building, Sukhothai Rd., Bangkok 10300 Hotline 1367

ยาเพื่อรักษาเกี่ยวกับ	ยาที่มีอันตรกิริยารุนแรงสูง (major) †	ยาที่มีอันตรกิริยารุนแรงปานกลาง (moderate) †
	Dextromethorphan Diphenoxylate Doxepin Duloxetine Eletriptan Hydrocodone Hydromorphone Hydroxytryptophan Imipramine Melitracen Methadone Milnacipran Moclobemide Morphine Nefazodone Nortriptyline Ondansetron Opium alkaloids Oxycodone Oxymerphone Rasagiline Selegiline Sibutramine St john's wort Sumatriptan Tramadol Trimipramine Tryptophan Venlafaxine	
Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)	Citalopram Escitalopram Fluoxetine Fluvoxamine Paroxetine Sertraline	
Serotonin reuptake inhibitors/partial receptor agonist (SPARI)	Vilazodone Vortioxetine	
Serotonin antagonist/Partial agonist/reuptake inhibitor (SARI)	Trazodone Nefazodone	



ศูนย์พิษวิทยารามาทิบัติ

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาทิบัติ มหาวิทยาลัยมหิดล

อาคารสุโขทัย ถนนสุขุมวิท กรุงเทพมหานคร 10300 สายด่วน 1367 โทรสาร 0-2201-1084

RAMATHIBODI POISON CENTER

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Sukho Place Building, Sukhothai Rd., Bangkok 10300 Hotline 1367

ยาเพื่อรักษาเกี่ยวกับ	ยาที่มีอันตรกิริยารุนแรงสูง (major) [‡]	ยาที่มีอันตรกิริยารุนแรงปานกลาง (moderate) [‡]
Serotonin/norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI)	Desvenlafaxine Duloxetine Levomilnacipran Milnacipran Venlafaxine	
Presynaptic serotonin and norepinephrine releaser (PSNR)	Mirtazapine	
Norepinephrine/dopamine reuptake inhibitor (NDRI)	Bupropion	
Monoamine oxidase inhibitor (MAOI)	Phenelzine Tranylcypromine	
Other antidepressants	Gepirone	
Dopamine-2 antagonist	Chlorpromazine Clozapine Domperidone Droperidol Flupenthixol Fluphenazine Haloperidol Loxapine Mesoridazine Olanzapine Perphenazine Prochlorperazine Promazine Promethazine Remoxipride Risperidone Sulpiride Thiopropazine Thioridazine Thiothixene Trifluoperazine Trifluopromazine Zuclopenthixol	
Amphetamines	Amphetamine, Methamphetamine	
Weight-loss drug	Lorcaserin	Mazindol
Neurologic drug	Amifampridine Donepezil	Yohimbine (alpha ₂ -adrenoceptor antagonist)



ศูนย์พิษวิทยา รามาธิบดี

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

อาคารสุโขทัย ถนนสุโขทัย กรุงเทพมหานคร 10300 สายด่วน 1367 โทรสาร 0-2201-1084

RAMATHIBODI POISON CENTER

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Sukho Place Building, Sukhothai Rd., Bangkok 10300 Hotline 1367

ยาเพื่อรักษาเกี่ยวกับ	ยาที่มีอันตรกิริยารุนแรงสูง (major) [†]	ยาที่มีอันตรกิริยารุนแรงปานกลาง (moderate) [†]
	Lasmiditan	
Antiepileptic drug	Fenfluramine Topiramate	Carbamazepine Phenytoin
Muscle relaxant	Metaxalone	Cisatracurium Succinylcholine
Analgesics	Oliceridine	
Opioid	Alfentanil Fentanyl Meperidine (pethidine) Remifentanyl	
Non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)	Aspirin Celecoxib Diclofenac Etoricoxib Ibuprofen Indomethacin Ketoprofen Ketorolac Meclofenamate Mefenamic acid Meloxicam Naproxen Parecoxib Phenylbutazone Piroxicam Salicylic acid Sulindac	
Antidote	Methylene blue	
Gastrointestinal drug		Lactulose
Hematologic drug		Sargramostim
Endocrine drug		Potassium iodide
Insulin		Insulin, Insulin lispro, Insulin aspart
อาหาร เครื่องดื่ม	หยุดทาน caffeine*	หยุดทาน Guarana หรือ Mate (มี caffeine)*

* Caffeine เพิ่มการสร้างปัสสาวะ และ lithium ขับออกทางปัสสาวะ ดังนั้น ถ้าเคยทาน caffeine แล้วหยุดทาน caffeine จะทำให้สร้างปัสสาวะลดลงจึงขับ lithium ออกลดลง



ศูนย์พิษวิทยา รามาธิบดี

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

อาคารสุโขทัย ถนนสุโขทัย กรุงเทพมหานคร 10300 สายด่วน 1367 โทรสาร 0-2201-1084

RAMATHIBODI POISON CENTER

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Sukho Place Building, Sukhothai Rd., Bangkok 10300 Hotline 1367

+ Condition ที่หากจำเป็นต้องใช้ยา lithium ต้อง monitor: Cardiovascular disease, Severe debilitation, Severe dehydration, Renal disease, Sodium depletion.

± การจัดระดับความรุนแรง (severity) อ้างอิงจาก Micromedex โดยแบ่งเป็น ยาที่ห้ามใช้ร่วมกัน (contraindicated) หมายถึง Drugs are contraindicated for concurrent use. ยาที่มีอันตรกิริยารุนแรงสูง (major) หมายถึง Interaction may be life-threatening and/or require medical intervention to minimize or prevent serious adverse effects. ยาที่มีอันตรกิริยารุนแรงปานกลาง (moderate) หมายถึง Interaction may result in exacerbation of the patient's condition and/or require an alteration in therapy.

References

1. Greller HA. Chapter 70 Lithium. In: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS, editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 11th ed. McGraw-Hill Education; 2019. p. 1065–74.
2. Mudan A, Jang DH. Chapter 181 Lithium. In: Tintinalli JE, Ma OJ, Yealy DM, Meckler GD, Stapczynski JS, Cline DM, et al., editors. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. 9th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2020. p. 1212–4.
3. Micromedex. Lithium. 2024.
4. MedScape. Eskalith, Lithobid (lithium) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more [Internet]. 2024 [cited 2024 Apr 2]. Available from: <https://reference.medscape.com/drug/eskalith-lithobid-lithium-342934>
5. Greller HA. Lithium Toxicity. In: Vincent JL, Hall JB, editors. Encyclopedia of Intensive Care Medicine [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012 [cited 2024 Apr 4]. p. 1332–5. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-642-00418-6_835
6. Olson KR, Smollin CG, Anderson IB, Kim-Katz SY, Benowitz NL, Lewis JC, et al., editors. Poisoning & Drug Overdose. 8th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2022.
7. Hill GE, Wong KC, Hodges MR. Lithium carbonate and neuromuscular blocking agents. Anesthesiology. 1977 Feb;46(2):122–6.



ศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

อาคารสุโขเพลส ถนนสุขุมวิท กรุงเทพมหานคร 10300 สายด่วน 1367 โทรสาร 0-2201-1084

RAMATHIBODI POISON CENTER

Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Sukho Place Building, Sukhothai Rd., Bangkok 10300 Hotline 1367

8. Weiner ID, Leader JP, Bedford JJ, Verlander JW, Ellis G, Kalita P, et al. Effects of chronic lithium administration on renal acid excretion in humans and rats. *Physiol Rep*. 2014 Dec 1;2(12):e12242.
9. Zhang P, Gandhi H, Kassis N. Lithium-induced nephropathy; One medication with multiple side effects: a case report. *BMC Nephrol*. 2022 Sep 9;23(1):309.
10. Charney AN, Hoffman RS. Chapter 12 Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Principles. In: Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Smith SW, Goldfrank LR, Hoffman RS, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 11th ed. McGraw-Hill Education; 2019. p. 189–202.
11. Fernandes Santos C, Gomes R. Syndrome of Irreversible Lithium-Effectuated Neurotoxicity (SILENT): A Review. *Eur Psychiatry*. 2022 Sep 1;65(Suppl 1):S717.
12. Mehta N, Vannozzi R. Lithium-induced electrocardiographic changes: A complete review. *Clin Cardiol*. 2017 Dec;40(12):1363–7.
13. ToxinZ.com (National Poisons Centre, New Zealand). Lithium Carbonate [Internet]. [cited 2024 Apr 5]. Available from: <https://www.toxinz.com/specifications/lithium-master/lithium-therapeutic/lithium-carbonate/>
14. Decker BS, Goldfarb DS, Dargan PI, Friesen M, Gosselin S, Hoffman RS, et al. Extracorporeal Treatment for Lithium Poisoning: Systematic Review and Recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 May 7;10(5):875–87.
15. Extracorporeal Treatments in Poisoning (EXTRIP) Workgroup. Lithium [Internet]. extrip-workgroup. 2024 [cited 2024 Apr 2]. Available from: <https://www.extrip-workgroup.org/lithium>
16. Lavergne V, Nolin TD, Hoffman RS, Roberts D, Gosselin S, Goldfarb DS, et al. The EXTRIP (EXtracorporeal TReatments In Poisoning) workgroup: guideline methodology. *Clin Toxicol (Phila)*. 2012 Jun;50(5):403–13.