

Lithium

แพทย์หญิงหทัยชนนี

บุญเจริญ

วันอังคารที่ 24 ตุลาคม 2543

Lithium จัดอยู่ในกลุ่มยาที่ทำให้อารมณ์คงที่ (Mood stabilizers) ซึ่ง ใช้มากที่สุดในการรักษา Bipolar I disorder ทั้ง short term และ prophylactic treatment และยังใช้ภาวะอื่นอีก เช่น therapy-resistant chronic schizophrenia , ผู้ป่วยที่มี aggression, refractory in anorexia nervosa และ bulimia nervosa. Lithium นั้นมี highly effective ใน long-term use และสามารถบอกถึง pharmacokinetics ได้โดยดูจาก serum levels และที่ต้องคำนึงถึง serum level เพราะ lithium มี narrow therapeutic window

ประวัติ (History)

ในปี คศ. 1818 Humphry Davy ได้ isolated lithium metal ขึ้น

คศ. 1843-45 Alexander Ure ได้เริ่มนำ lithium มาใช้ในการแพทย์ ในการรักษา bladder stone และช่วงต้นของ 1860s Alfred Garrod ใช้ในการรักษา gout

ในช่วงครึ่งหลังของ ศตวรรษที่ 19 มีความคิดว่า uric acid imbalance เป็นสาเหตุของโรคต่างๆ เช่น bladder stone, gout และหลายโรค Trousseau (France) และ Alexander Haig (England) ได้รวมเอา mania และ depression เข้าใน uric acid diathesis ด้วย

คศ. 1873 ใน United states, William Hammond ได้กล่าวถึง lithium bromide .ในการรักษา Manic episodes, แต่คิดว่าเป็นผลจาก bromide

คศ. 1886 Karl Lange (Danish neurologist) ได้รายงานถึง effectiveness ของ lithium carbonate ใน prophylaxis treatment ของ depression

คศ. 1894 Fritz Lange (น้องชายของ Karl) กล่าวถึง effectiveness ของ lithium carbonate ในการรักษา acute depression

ช่วง 1880s - ช่วงต้นของ 1900s general public ใน United states หันมาสนใจการดื่มน้ำที่มาจาก mineral sping waters ที่มีส่วนประกอบของ lithium อยู่ (จริงๆพบว่าในน้ำนั้นมีความเข้มข้นของ lithium เพียงเล็กน้อย) ซึ่งเป็นการเข้าใจผิดว่า น้ำนั้นสามารถรักษาอาการต่างๆได้มากมาย เช่น ปวดหัว ,ไม่สบาย ,gout rheumatoid ,dyspepsia

1940s lithium chloride ถูกนำมาใช้แทน sodium chioride ในผู้ป่วย hypertension ที่ต้องจำกัดเกลือ

(low salt diet) แต่ทำให้เกิดการ lithium intoxication และการตายในผู้ป่วยดังกล่าว lithium จึงถูกถอนจากตลาดไป

* 1949 John F.J Cade (Australia) รายงานการใช้ lithium urate ในการรักษาผู้ป่วย manic 10คน โดยคนหนึ่งในนั้นอยู่โรงพยาบาลมา 5 ปี หลังจาก lithium แล้ว มี full remission และสามารถออกจากโรงพยาบาล และกลับไปทำงานได้

late 1960s การใช้ lithium ใน united states ค่อยๆเพิ่มขึ้น

ประมาณปี 1970 Food and Drug Administration (FDA) ได้ รับรอง lithium ในการรักษา bipolar I disorder (mania) หลังจากถูก ออกจากตลาดไปประมาณ 20 ปี

คศ.1974 ได้ รับรอง indication ในการ maintenance treatment ในผู้ป่วยที่มีประวัติ mania

คศ. 1975 มีการจัดตั้ง Lithium information center ขึ้นที่ University of Wisconsin, Madison ปัจจุบันตั้งอยู่ที่ the Madison Institute of Medicine in Medicine, Wisconsin ซึ่งรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับ lithium ไว้กว่า 28,400 articles.

Chemistry

Lithium (Li) เป็น monovalent ion เป็นธาตุอยู่ใน group IA alkaline metal ซึ่งเป็นกลุ่มเดียวกับ sodium , potassium, rubidium, cesium, และ francium มี atomic number =3 , atomic weight = 6.94 ในธรรมชาติ lithium จะมี quadrupolar isotope อยู่ ๒ isotopes คือ Li^6 (7.42%) , Li^7 (92.58%) ซึ่ง Li จะแสดงให้เห็นได้โดย imaging ของ lithium โดย magnetic resonance spectroscopy (MRS)

Lithium ยังใช้ในการผลิต aluminum, ceramics, synthetic rubber ,เป็นส่วนประกอบใน batteries, greases, air conditions, industrial drying , welding, brazing และ เป็น carbon dioxide absorbent และ เป็นตัว delivering chlorine to swimming pools (lithium hypochlorite)

ในอาหาร, น้ำ และ living tissue นั้นมี lithium อยู่แต่มีในปริมาณน้อยมาก จากการทดลองได้เห็ยนำไปให้เกิดการขาด lithium ขึ้นใน goat และ rat ทำให้ fertility ของสัตว์ทดลองนั้นลดลง , มี retarded ของ development และมีช่วงชีวิตสั้นลง แต่ใน normal human growth and development ยังไม่มีข้อมูลที่แน่นอน

เภสัชวิทยาของการออกฤทธิ์ (Pharmacological Actions)

เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

lithium ถูกดูดซึมได้ดีและเร็วจากทางเดินอาหาร (พบว่า pharmacokinetics ของ lithium ในชาวเอเชียไม่แตกต่างจากชาวตะวันตก) ระดับยาขึ้นสูงสุด (serum levels peak) ในเวลา 1-1.5 ชม. ใน standard preparation ส่วน slow และ controlled release forms ใช้เวลา 4-6 ชม. Lithium ละลายน้ำได้ดีในน้ำ ไม่จับกับ plasma protein ไม่มี metabolite ของ lithium ในร่างกาย กระจายไปทั่วร่างกายทั้งในเซลล์ และนอกเซลล์ โดยอัตราเร็วและการกระจายตัวไปสู่แต่ละ tissues จะต่างกันไป เช่น thyroid และ renal concentration จะมากกว่าใน serum level ซึ่งต่างจากใน red blood cells, spinal fluid และ brain

ค่าครึ่งชีวิตของยา ($t_{1/2}$) นานประมาณ 18-24 ชม. ระดับยาจะคงที่หลังจากให้ยา 5-7 วันไปแล้ว (steady state) ส่วนใหญ่ lithium ถูกกำจัดผ่านทางไต (95%) โดยสัมพันธ์กับ glomerular filtration rate (GFR) ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงทางร่างกายที่มีผลต่อ GFR จะส่งผลต่อระดับของ lithium ด้วย เช่นกรณีผู้ป่วยสูงอายุ

จะมี age-related decrease in GFR จะทำให้ t ? ในคนสูงอายุมากขึ้น การให้ยาจึงต้องลด dose ลงและรอเวลาในการถึงระดับคงที่นานขึ้น lithium ส่วนน้อยถูกขับออกมากับ perspiration , feces กรณีหญิงให้นมบุตรก็จะขับออกมากับ breast milk ด้วย

lithium จำนวนหนึ่งถูกดูดซึมกลับที่ proximal tubule ของไต (renal lithium clearance เท่ากับประมาณ 1/5 ของ creatinine clearance) จากการ observation พบว่าในคนอ้วน จะมี clearance สูงกว่าใน normal – weight volunteers เกือบ 50%

lithium เข้าและออกจาก central nervous system อย่างช้าๆ จึงอธิบายได้ว่า “ Why acute overdose with relatively high blood level are sometimes well tolerated and why clinical manifestation of chronic intoxication often persist long after blood levels have decreased. ”

เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics)

กลไกการออกฤทธิ์ของ lithium ในสมองเดิมช่วงแรกอธิบายว่า lithium มีผลต่อ multiple neurotransmitter systems โดยผ่าน complex mechanism ที่มีผลต่อ neurotransmitter systems ต่างกัน ใน multiple levels ซึ่งจะเพิ่มหรือลด regulation ของ presynaptic release หรือ postsynaptic sensitivity เพื่อให้เกิดสมดุลของ neuro signaling

ต่อมาในช่วงหลังมี molecular studies แสดงให้เห็นว่า lithium ไปมีผลที่ signal transduction mechanism ซึ่งออกฤทธิ์ผ่าน phosphoinositide hydrolysis (inhibit Inositol monophosphatase enzyme) ,adenylyl cyclase ,G-protein ,glycogen synthase kinase –3B (inhibit) ,protein kinase C(PKC) และ myristoylated alanine-rich C kinase substrate (PKC substrate) ซึ่งผลเหล่านี้ trigger ให้เกิด long term change ใน neuronal signaling pattern จะมีผลในแง่ prophylaxis ของ lithium ในการรักษา bipolar disorder และเนื่องจากผลต่อ glycogen synthase kinase –3B และ PKC lithium อาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ phosphorylation of cytoskeletal protein ซึ่งทำให้มี neuroplastic change (ซึ่งเกี่ยวกับ mood stabilization)

ในระยะยาว lithium จะไปมีผลต่อ transcription factor ซึ่งอาจทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ gene expression

ข้อบ่งใช้ (Therapeutic Indications)

1. Bipolar Disorder

Lithium ได้รับการพิสูจน์แล้วว่า การรักษา bipolar I disorder ได้ผลดี ทั้งใน short-term และ prophylaxis

- Manic episodes

ในผู้ป่วย mania ตอบสนองต่อการรักษาด้วย lithium ประมาณ 80% โดยอาการจะดีขึ้นต้องใช้เวลา 1-3 สัปดาห์ มีการกล่าวถึงการให้ loading dose อาจช่วยให้อาการดีขึ้นเร็ว แต่กำลังศึกษาอยู่ ดังนั้นในช่วง 1-3 สัปดาห์แรกของการรักษา อาจต้องพิจารณาให้ยาอื่นร่วม เช่น benzodiazepine หรือ antipsychotics เพื่อไปบรรเทาหรือลดอาการ mania ได้ทันท่วงที การที่ผู้ป่วยนอนไม่หลับนั้นอาจกระตุ้นให้อาการ mania มากขึ้น การให้ยาที่มี sedative effect เช่น

benzodiazepam จึงมีประโยชน์

ผู้ป่วยที่ไม่ค่อยตอบสนองต่อ lithium ได้แก่ mixed หรือ dysphoric mania, rapid cycling, comorbid substance abuse หรือ organicity ซึ่งในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ lithium นี้หรือ ทนต่อผลข้างเคียงไม่ได้ จะพิจารณาถึง alternative treatment ซึ่งได้แก่ การรักษาด้วย valproate (Depakin) , carbamazepine (Tegretal) , antipsychotic drugs, electroconvulsive therapy (ECT) ถึงอย่างไรก็ตาม mood stabilizer ตัวแรกที่จะใช้รักษา mania ยังเป็น lithium พบว่า lithium มีประสิทธิภาพใน maintenance therapy ซึ่งเหนือกว่ายาตัวอื่น

o Depressive episode

ถึงแม้การใช้ lithium ในการรักษา bipolar I disorder, depression นั้น FDA ยังไม่รับรอง แต่ใช้ได้มีประสิทธิภาพ โดยตอบสนองประมาณ 80% ซึ่งการเลือกใช้ lithium นี้ทำให้ขจัด risk ของ antidepressant induced manic episode (tricyclic drug จะเพิ่ม risk)และ rapid cycling

ดังนั้นการรักษาควรเริ่มจาก lithium ตัวเดียวก่อน ถ้ามี severe depression จึงจะพิจารณาให้ antidepressant ร่วมด้วย และเมื่ออาการดีขึ้นควรริบลดลงอย่างช้าๆ และหยุด เพื่อลด risk ของ antidepressant-induced manic หรือ rapid cycling

เมื่อเกิด depressive episode ขึ้นระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับ lithium อยู่ต้องวินิจฉัยแยกโรคจาก lithium-induced hypothyroidism, substance abuse และ noncompliance และหากไม่พบสาเหตุดังกล่าว เริ่มให้การรักษาโดย เพิ่ม serum lithium level จนถึง 1-1.2m mEq/l และหากมี normal thyroid function การให้ thyroid hormone supplementation (levothyroxine 25 mg/d) อาจมีประโยชน์

กรณีที่อาการน้อยๆ depression อาจหายได้เอง หรือ ใช้เฉพาะ brief psychotherapy ส่วนในผู้ป่วยที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรง อาจต้องให้ antidepressant drug ร่วม ดังได้กล่าวมาแล้วว่า tricyclic antidepressant ให้ได้ผล แต่ต้องระวังการเหนี่ยวนำให้เกิดอาการ mania ขึ้น มีรายงานว่า การใช้ bupropion หรือ selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) ทำให้เกิด antidepressant – associated mania น้อยกว่า (ทั้ง frequent, milder, less dysphoric) และรักษาง่ายกว่า สำหรับ venlafaxine (Effexor), nefazodone (Serzone) และ mirtazapine (Remeron) กำลังศึกษาอยู่ ส่วนการ augmentation ด้วย carbamazepine หรือ valproate นั้นไม่เพิ่ม risk

ECT มีประโยชน์ เมื่อให้การรักษาด้วยยาแล้วไม่ได้ผล โดยควรหยุด lithium ก่อนทำ เพราะการ ECT ขณะใช้ lithium อยู่ทำให้เพิ่ม risk ของความรุนแรงของ cognitive dysfunction (แต่ยังคง controversial)

o Maintenance therapy

Maintenance therapy ด้วย lithium ในผู้ป่วย bipolar I disorder นั้น สามารถ ลด frequency , severity, duration ของ manic และ depressive episode และยังมีข้อมูลว่าช่วยลด mortality ด้วย จากรายงานจากงานวิจัยพบว่า มี relapse rate ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย lithium 34% ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้ placebo มีถึง 81% lithium มี

ประสิทธิภาพในการต้านอาการ mania ได้ดีกว่า depression

Lithium maintenance จะพิจารณาให้หลังจากเกิด second episode ของ bipolar I disorder depression หรือ mania episodes (เกิด 2 ครั้งขึ้นไป) แต่มีบางกรณีที่อาจพิจารณาให้หลังเกิด first episode ได้แก่ adolescent, มี family history ของ bipolar I disorder ,poor support systems ,no precipitating factors for the first episode ,serious first , ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 30 ปีขึ้นไป ,มี sudden onset ของ first episode, first episode of mania หรือเป็นเพศชาย

ในผู้ป่วยบางคนเมื่อได้รับ lithium ไปหลายปีจะมี tolerance หรือ partial response เกิดขึ้น การให้ carbamazepine หรือ valproate บางครั้งอาจช่วยได้

long-term treatment นี้ไม่ได้รับการรักษา bipolar disorder ให้หายขาด หากหยุดยา risk ของการ recurrence ก็จะเพิ่มขึ้น มีข้อมูลจาก review study ว่า ผู้ป่วย bipolar I disorder ที่หยุดยา พบมี monthly risk of recurrence เพิ่มขึ้นประมาณ 28 เท่า การหยุดอย่างรวดเร็ว (rapid discontinuation) สัมพันธ์กับ rebound phenomenon ซึ่งมีลักษณะ คือ เพิ่ม risk of early recurrence ของ manic หรือ depressive episodes ดังนั้นจึงต้องค่อยหยุดยา (gradual withdrawal)

15% ของผู้ป่วยที่เคยตอบสนองต่อ lithium prophylaxis อาจไม่ตอบสนอง เมื่อกลับมาให้อีกครั้ง หลังจากหยุดยาแล้วมีอาการขึ้นมาอีก ดังนั้นการตัดสินใจหยุดยาต้องพิจารณาอย่างรอบคอบ

2. Major Depressive Disorder

Primary indication ของ lithium ใน major depressive disorder คือเป็น adjuvant treatment ของ antidepressant ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย antidepressant เพียงอย่างเดียว โดยเฉพาะมีการตอบสนองเพิ่มขึ้น 50-60% (มักให้ lithium 300 mg วันละ 3 ครั้ง) ส่วนใหญ่อาการจะค่อยดีขึ้นใช้เวลาหลายสัปดาห์ (มีเพียงบางคนเท่านั้นที่มี dramatic response ใน 24-48 ชั่วโมง) ให้การตอบสนองดีทั้ง psychotic และ nonpsychotic depression แต่ต้องคำนึงถึงด้วยว่าอาการที่ดีขึ้นอาจมาจากบางสถานการณ์ เช่น spontaneous remission , the longer duration of antidepressant Treatment หรือ independent effect of lithium

มีรายงาน สามารถใช้ได้ผลในผู้ป่วย major depressive disorder ที่เป็น particularly marked cyclicality

3.Schizoaffective Disorder

Lithium ใช้ใน schizoaffective disorder โดยเฉพาะใน bipolar type สำหรับ depressive type จะใช้ในกรณีเป็น particularly cyclic nature โดยทั่วไปเชื่อว่า หากอาการของ affective เด่น lithium ก็จะได้ผลดี และหากอาการของ schizophrenicเด่น ผลการรักษา ก็จะลดลง

ถึงแม้ FDA ยังไม่รับรอง แต่ทาง clinic โดยทั่วไป lithium ก็เป็นที่ยอมรับในการรักษา schizoaffective disorder โดยมากให้ร่วมกับ antipsychotic drugs.

4.Schizophrenia

antipsychotic drugs ยังคงเป็น treatment of choice ของ schizophrenia สำหรับ lithium เป็นทางเลือกหนึ่งที่จะใช้ในกรณี antipsychotic-resistant schizophrenia โดยใช้เป็น augmentation agent การตอบสนองต่อ lithium augmentation ใน schizophrenia นี้ไม่ได้ขึ้นกับ affective symptoms lithium อาจช่วยลดอาการ aggression ที่เกิดขึ้นเป็นช่วงๆ ในผู้ป่วย schizophrenia ได้

เนื่องจากปัจจุบัน มีการใช้ serotonin-dopamine antagonists (atypical antipsychotics) เช่น clozapine (Clozaril) , risperidone (Risperdal) , olanzapine (Zyprexa) มากขึ้น จึงทำให้บทบาทของ lithium ในข้อบ่งใช้นี้ลดลง

5.Aggression

ใช้ในการรักษาอาการก้าวร้าวที่พบในผู้ป่วย schizophrenia, prison inmates ,children with conduct และ mental retardation สำหรับในผู้ป่วย head trauma และ epilepsy ที่มีอาการก้าวร้าว lithium ใช้ไม่ค่อยได้ผล ยาอื่นๆที่ใช้รักษาอาการก้าวร้าว ได้แก่ anticonvulsants, B-adrenergic receptor antagonist, benzodiazepines, buspirone (Buspar) , antipsychotic drugs และ trazodone (Desyrel) ซึ่งในการรักษา การเลือกใช้ยาจะพิจารณาผู้ป่วยเป็นรายๆไปตาม psychosocial และ behavioral treatment strategies ในผู้ป่วยแต่ละคน

6.Other Disorder

มี few studies รายงานว่าโรคที่มีลักษณะเป็น episode disorder นั้นตอบสนอง ต่อการรักษาด้วย lithium เช่น premenstrual dysphoric disorder, intermittent behaviors of borderline personality disorder, bulimia nervosa และ episodes of binge drinking

การใช้ lithium ในการรักษา alcohol dependence ใน animal model พบว่า lithium สามารถลดการดื่ม alcohol ได้ แต่ในคนนั้นยังขัดแย้งกันอยู่ แต่จะเห็นว่าผู้ป่วย alcohol use disorder อาจมีสาเหตุมาจาก underlying bipolar disorder ซึ่งถ้าเป็นกรณีนี้ก็อาจตอบสนองต่อการรักษาด้วย lithium ผู้ป่วย cocaine abuse ก็เช่นกัน

Lithium ยังมีการนำมาใช้ใน treatment-refractory obsessive compulsive disorder ,trichotillomania และ posttraumatic stress disorder แต่ ยังคงอยู่ในระหว่างการศึกษา (โดย placebo-controlled trial)

ผลข้างเคียง และข้อควรระวัง

Averse Reactions and Precautions

Children and adolescents

ในเด็กและวัยรุ่น lithium ใช้รักษา bipolar disorder (พบว่าอย่างน้อย 20-30% ของผู้ป่วย bipolar disorder นั้นเกิดอาการครั้งแรกเมื่ออายุน้อยกว่า 20 ปี) aggression และ behavioral problem ที่เกี่ยวกับ mental retardation และ developmental disease อื่นๆ แต่ยังมี study มา support น้อย

serum lithium concentration ที่ใช้นั้นเหมือนกัน ในผู้ใหญ่ ผลข้างเคียงก็ใกล้เคียง การเกิดสิว และน้ำหนักเพิ่ม อาจทำให้ poor tolerance ต่อยาได้ nontoxic cognitive dulling ที่ถูก induced

โดย lithium ก็อาจมีผลต่อการเรียนได้

Elderly Patients

Lithium นั้นปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในผู้ป่วยสูงอายุ แต่ต้องระมัดระวังเนื่องจากผู้สูงอายุ มักมี medical illness หรือการใช้ยาอื่นร่วม, decreased renal function (age-related reduce in GFR) , special diet (effect lithium clearance), increased sensitivity to adverse effects ดังนั้นในผู้สูงอายุจึงต้องการ lithium concentration ที่ต่ำกว่าในผู้ป่วยอายุน้อย จึงควรลดขนาดยา ลง เริ่มให้ยา ในขนาด low dose และ less frequently เวลาที่จะถึง steady state นั้นจะนานกว่า (เพราะในผู้สูงอายุ GFR ลดลง, $t_{1/2}$ เพิ่มขึ้น) เป็นสาเหตุให้ adverse effect และ toxicity อาจคงอยู่ได้นานหลังหยุดยาแล้ว

Prenant Patients

FDA จัด lithium ไว้ใน pregnancy category D พบความเสี่ยง ของการเกิด major congenital malformation (teratogenic risk) ในช่วง first trimester 4-12 % (ใน general population = 2-3%) ที่พบบ่อยเป็นความผิดปกติของ Cardiovascular system โดยเฉพาะ Ebstein 's anomaly ซึ่งเป็น anomaly ของ tricuspid valve ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ใน first trimester

แต่หากจำเป็นต้องพิจารณาถึง risk-benefit echocardiogram และ high resolution ultrasound examination ในช่วงอายุครรภ์ 16-18 สัปดาห์ ในหญิงตั้งครรภ์มี physiological changes ซึ่งมีผลต่อ lithium metabolism โดยมี GFR เพิ่มขึ้น 30-50 % , plasma volume เพิ่มขึ้น 50 % มี filtered sodium lode เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังมีผลแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์ เช่น มี hypertension, edema และการใช้การรักษา ซึ่งอาจมีผลต่อการรักษาด้วย lithium

หากจำเป็นต้องให้ยา ควรใช้ขนาดน้อยที่สุดที่ได้ผล ใน newborn ก่อนคลอดต้องลดและหยุดยาช่วงหนึ่ง เพื่อป้องกันการเกิด toxicity ใน newborn lithium จะขับออกมากับน้ำนมด้วย the American Academy of Pediatrics Committee on Drug ถือว่า lithium เป็น contraindication ในขณะที่ให้ breastfeeding

อาการแสดงของ lithium toxicity ใน infant ได้แก่ lethargy, cyanosis, abnormal reflexes และบางครั้งมี hepatomegaly

ผลข้างเคียง (Adverse Reactions)

ฤทธิ์ข้างเคียงของ lithium เป็นสาเหตุสำคัญหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อการรักษา และไม่ให้ความร่วมมือในการรักษาเท่าที่ควร มีรายงานว่าผู้ป่วยน้อยกว่า 20% ที่ไม่มีผลข้างเคียงจากยา ผลข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ gastric distress , weight gain , tremor, fatigue และ mild cognitive impairment (Table 1) ส่วนมากผลข้างเคียงจะสัมพันธ์กับระดับยาในเลือด ดังนั้นการลดขนาดยาลดลงสามารถลดผลข้างเคียงลงได้

ผลข้างเคียงของ lithium ต่อแต่ละระบบของร่างกายมีดังนี้...

Neurological Effects

ผู้ป่วยมักมาด้วย dysphoria, lack of spontaneity, slow reaction times,intellectual inefficiency

และ impairment (cognitive impairment)

แม้จะเป็นไม่มาก แต่ก็ยังเป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่ทำให้มี poor compliance หากมีอาการดังกล่าว ต้องแยกจากสาเหตุอื่นก่อน เช่น เป็นอาการของ depressive disorder, hypothyroidism (lithium-induced) และความเจ็บป่วยหรือยาอื่น การลดขนาดยา หรือให้เป็น single daily dosing ก่อนนอน อาจช่วยลดอาการได้ หากจำเป็นอาจต้องเปลี่ยน mood stabilizer เป็นตัวอื่น

มีรายงานว่าในผู้ป่วยบางคนอาการ fatigue และ mild cognitive impairment จะลดลง เมื่อเวลาผ่านไป

Tremor : tremor ที่เกิดจากการใช้ lithium เป็น postural tremor (frequency 8 – 10 Hz in the hands) ถ้าอาการเป็นมาขณะ peak level ควรปรับการให้ยาเป็นหลายครั้งต่อวัน โดยทั่วไปอาการ tremor นี้จะดีขึ้นได้เอง หากยังไม่ดีขึ้นอาจพิจารณาลดขนาดยา เปลี่ยนมาใช้ slow-release preparation , ให้ B-adrenergic receptor antagonist (propranolol 30 – 150 mg/d) กรณีที่มี tremor รุนแรงมากต้องคำนึงว่าอาจเป็นอาการของ Lithium intoxication

อาการ intoxication ทาง neuro ที่พบได้แก่ dysarthria, ataxia, coarse tremor ไปจนถึง impaired consciousness, neuromuscular irritability (fasciculations, myoclonus) อาจรุนแรงมี seizure coma หรือ permanent neurological damage (มักเป็น cerebella)

Thyroid Effects

lithium มีผลต่อ thyroid function พบมีความเข้มข้นของ thyroid hormone ในระบบไหลเวียนโลหิตลดลง โดยที่ lithium ไปขัดขวางการหลั่ง hormone จาก gland มักเป็น benign effect และ transient และมีอาการเพียงเล็กน้อยหรือไม่มีอาการเลย

simple goiter (euthyroid) พบประมาณ 5% โดยขนาดเพิ่มสัมพันธ์กับระยะเวลาในการรักษา, hypothyroidism พบ 7 – 9 % โดยพบ clinical hypothyroidism (มีหรือไม่มี goiter ร่วม) อย่างน้อย 4% ซึ่งจำให้โดย Levothyroxine (synthroid) ทดแทนในขนาดที่ทำให้ระดับ TSH กลับมาปกติ

ส่วน chemical hypothyroidism (มีความผิดปกติของ TFT แต่ไม่มีอาการทางคลินิก) ที่พบบ่อย คือ มีอาการเพิ่มขึ้นของ thyroid stimulating hormone (TSH) ใน long – term therapy พบประมาณ 30% clinical บางคนจะให้การรักษาด้วย exogenous thyroid hormone เพราะเห็นว่าแนวโน้มจะเกิดเป็น clinical hypothyroidism ได้ แต่บางคนบอกว่าหาก TSH เพิ่มขึ้นไม่มาก โดยเฉพาะช่วงแรกของการให้ยา ในระยะหลังจะกลับสู่ปกติเอง

มีรายงานพบ benign reversible exophthalmos , hyperthyroidism ในระหว่างให้การรักษาด้วย lithium มี one-small study พบว่าใน long-term treatment นั้นมีความสัมพันธ์กับ thyrotoxicosis โดยพบมากกว่า general population ถึง 3 เท่า

ดังนั้นการให้การรักษาด้วย lithium การ monitor TFT ถือเป็นสิ่งที่จำเป็นควรเจาะ ทุก 6 – 12 เดือน (usually measurement of serum TSH concentration with or without triiodethronine ? T₃? and thyroxin

? T₄ ? concentration)

ถ้ามี depressive episode เกิดขึ้นขณะที่รักษาด้วย lithium อยู่ต้อง evaluate lithium-induced

hypothyroidism ด้วย

Cardiac Effects

ผลของ lithium ต่อหัวใจคล้ายกับ hypokalemia ซึ่งเกิดจากการที่ lithium เข้าไปแทนที่ intracellular potassium การเปลี่ยนแปลงของ electrocardiogram (ECG) ที่พบบ่อย คือ T wave flattening หรือ inversion ซึ่งเป็น benign effect หายไปเองเมื่อยาถูกขับออกจากร่างกาย

lithium รบกวน sinus node function ดังนั้นอาจเกิด sinus dysrhythmias , โดยบางครั้งมี episodic syncope ร่วมได้ lithium จึงเป็น contraindication ในผู้ป่วย sick sinus syndrome สำหรับ ventricular arrhythmia, congestive heart failure และ heart block ที่สัมพันธ์กับ lithium พบได้น้อยมาก

ECG ใน lithium intoxication พบ ST segment depression, QT interval prolongation และอาจพบ heart block

การใช้ lithium ในผู้ป่วย cardiovascular disease ไม่ใช่ข้อห้าม แต่ต้อง ให้ความระมัดระวัง

baseline ECG ควรทำแล้ว ตรวจซ้ำทุกปี

ในผู้ป่วย cardiovascular disease อาจมีปัจจัยบางอย่างที่มีผลต่อการรักษาด้วย lithium เช่น low-salt diet, certain diuretics, ACE-I , fluid-electrolyte imbalances และ impaired renal function ทำให้เสี่ยงต่อการเกิด lithium toxicity ได้

Renal Effects

ผลต่อไตที่พบบ่อยที่สุดคือ polyuria (with secondary polydipsia) ที่มักเป็นปัญหาคือผู้ป่วยถึง 25 – 35% อาจมี urine output ถึง 3 ลิตร/วัน (ปกติ 1 – 2 ลิตร/วัน) ซึ่งเป็นผลจาก lithium ไปยับยั้งการทำงานของ antidiuretic hormone หากมีอาการมากจะมีผลต่อการทำงานหรือการเข้าถึงของไต (สัมพันธ์กับ insomnia, weight gain, dehydration) การรักษาคือให้ fluid replacement ให้เพียงพอ หากมีอาการไม่ดีขึ้นอาจลดขนาดยาลง ใช้ขนาดที่น้อยที่สุดที่ได้ผล หรือเปลี่ยนเป็นให้ยามื้อเดียวก่อนนอน หากมีปัสสาวะยังมากอยู่พิจารณาให้ thiazide หรือ potassium sparing diuretics (โดยต้องลดขนาด lithium ลงด้วย เพราะ diuretic อาจทำให้เกิด lithium retention ได้)

อาจพบ nonspecific interstitial fibrosis ได้ในคนที่ได้รับยานานเป็นปีๆ แต่พบน้อย มักเป็นไม่มาก หลังหยุดยาจะ reversible มีน้อยรายที่อาจมี lithium – related nephrotic syndrome และ incomplete renal acidosis

ใน long-term treatment จำเป็นต้องติดตามตรวจ renal function เป็นระยะๆ โดยตรง serum creatinine, urinalysis , clinical estimate of urine, protein และ creatinine clearance

เนื่องจากสาเหตุของ renal function ที่ผิดปกติพบได้จากหลายสาเหตุอาจจำเป็นต้องปรึกษา nephrologist

Other Effects.

Weight gain เป็น adverse affect อย่างหนึ่งที่พบบ่อย พบบ่อยในเพศหญิง อาจมีน้ำหนักเพิ่มได้ถึง 8 – 10 กิโลกรัม มักพบช่วง 1–2ปีแรกของการรักษาน้ำหนักที่เพิ่มเป็นจากผลของ lithium ต่อ carbohydrate metabolism (แต่ยังไม่ทราบ mechanism ที่แน่นอน) หรืออาจเกิดจาก lithium-induced hypothyroidism และการเพิ่ม caloric intake for thirst – quenching beverages) หรือ จาก lithium induced edema ควรแนะนำผู้ป่วยเรื่องอาหารแล้วการออกกำลังกาย หากมีปัญหาอาจต้องเปลี่ยนยา

Gastrointestinal adverse effects ได้แก่อาการ nausea, decreased appetite, vomiting , diarrhea และ indigestion ให้การรักษาโดย ค่อยๆเพิ่มขนาดยา, dividing dosage, ให้พร้อมกับการรับประทานอาหาร หรือ อาจเปลี่ยน preparation หากผู้ป่วยมีอาการรุนแรง อาจเป็นอาการของ intoxication ได้ ต้องเจาะตรวจระดับยาทันที

Hematological Effects ที่พบบ่อยของ lithium คือ granulocytosis ซึ่งมักเป็น benign effect ,reversible และอาการไม่มาก เกิดเนื่องจาก lithium ไปกระตุ้น colony stimulating factor ทำให้มีการสร้างเม็ดเลือดขาวมากขึ้น มีรายงานว่า มี platelet สูงได้บ้างแต่ไม่มีความสำคัญทางคลินิก

Dermatological effects อาการที่พบเช่น acniform ,follicular ,maculopapular eruption ,exfoliative dermatitis ,pretibial ulceration และ worsening of psoriasis โดยขึ้นอยู่กับขนาดของยาที่ได้ อาการจะดีขึ้นเมื่อลดขนาดยาลง ถ้าอาการไม่รุนแรงมักดีขึ้นเอง อาจให้ยารักษาตามอาการหรือเปลี่ยน preparation ของยา ถ้าอาการรุนแรงมากก็จำเป็นต้องหยุดและเปลี่ยนยา สำหรับ alopecia มีรายงานบ้างแต่มีสัมพันธภาพกับ lithium-induced hypothyroidism

Calcium metabolism and Parathyroid function lithium ทำให้ renal excretion ของ calcium ลดลง และสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของ serum calcium แต่มักจะไม่สูงเกินระดับปกติ parathyroid hyperplasia หรือ parathyroid adenoma อาจพบได้บ้างร่วมกับมีระดับ parathyroid hormone สูงขึ้น และ hypercalcemia

Sexual dysfunction ที่อาจพบได้คือ erectile dysfunction แต่ยังมีรายงานสนับสนุนน้อย

Low-sodium diet ทำให้ระดับความเข้มข้นของ lithium เพิ่มขึ้น และอาจทำให้เสี่ยงต่อ lithium intoxication ตามมาได้

พิษจากยาและการได้รับยาเกินขนาด (Lithium Toxicity and Overdose)

lithium toxicity ถือว่าเป็น medical emergency ทำให้เกิด permanent neural damage (โดยเฉพาะ cerebellum) และรุนแรงถึงตายได้ ดังนั้นจึงต้องใช้ยาอย่างระมัดระวังและควรทราบถึงอาการและอาการแสดงของมัน เพื่อจะได้ให้การวินิจฉัยและรักษาอย่างทันที่ที่ผลข้างเคียงและภาวะพิษของ lithium จะมีอาการสัมพันธ์กับขนาดและระดับยาที่ได้ ถ้าระดับยาสูงและสูงอยู่นาน อาการก็ยิ่งเพิ่มขึ้น (Table 2)

ปัจจัยหรือภาวะที่ทำให้เสี่ยงต่อการเกิด toxicity ได้แก่...

- ได้รับหรือกิน lithium เข้าไปจำนวนมาก ทั้ง โดยอุบัติเหตุและเจตนา
- มีการลดลงของ renal lithium excretion เช่น ไตบกพร่อง (renal disease) ,ได้รับ low-sodium diet ,drug interaction
- volume distribution ลดลง (dehydration) เช่น อาเจียนหรือท้องร่วงมาก ,เสียเหงื่อมาก ,ใช้สูง
- individual sensitivity เช่น elderly ,organically impaired

โดยทั่วไป lithium toxicity จะเกิดเมื่อมี high concentration แต่ก็เคยมีรายงานว่าเกิดที่ therapeutic range 0.5-

1.5 mEq/l อาการมักเริ่มด้วย dysarthria ,ataxia และ coarse tremor ส่วนอาการที่ตามมาเป็น late sign & symptom ได้แก่ impaired consciousness ,neuromuscular irritability (fasciculation และ myoclonus) ,seizure ,coma บางรายมีอาการคล้าย Creutzfeldt-Jakob disease หรือ Neuroleptic malignant syndrome ได้

overdose หรือการได้รับยาเกินขนาด จะมีอาการของ severe lithium toxicity

การรักษา (treatment)

- หยุดยาทันที
- กรณี overdose ควรทำ gastric lavage โดยใช้สายยางค่อนข้างใหญ่ เนื่องยามักจะจับเป็นก้อน activated charcoal อาจไม่ไ้ผล มีการศึกษาถึงการ ใช้ polystyrene sulfonate (Kayexalate) และ whole bowel irrigation ด้วย polyethylene glycol solution (GOLYTELY) คาดว่าอาจจะไ้ผล
- ตรวจดู serum lithium level ,creatinine ,electrolyte และ ECG
- mild to moderate toxicity (level < 3) ให้ correct dehydration ด้วย 0.9% sodium chloride ในอัตรา 150-200 ml/hr เพื่อเพิ่ม lithium clearance และต้องรักษาระดับ fluid และ electrolyte ให้อยู่ในระดับสมดุลย์ ส่วนการให้ diuretic ยังถกเถียงกันอยู่
- ทำ hemodialysis ในกรณี...

: severe intoxication (ระดับยาสูงกว่า 3-4 mEq/l ,มี coma ,shock ,severely dehydration)

: อาการเลวลงหรือไม่ดีขึ้นใน 24 ชั่วโมง

การที่ lithium ขับออกไ้ดีจากการ dialysis เพราะ lithium มีคุณสมบัติละลายน้ำได้ ,ไม่จับกับ plasma protein ,ไม่มี metabolite และเป็นธาตุที่มี simple structure

ควรระวัง secondary peak โดยมีระดับยาเพิ่มขึ้นอีกหลังไ้แก้ไขลดลงแล้ว เนื่องจากมี redistribution ของ lithium จาก tissue เข้าสู่ blood เช่นหลัง dialysis มีระดับยาสูงขึ้นอีก จึงอาจต้องทำ dialysis ซ้ำอีก

เนื่องจาก lithium เข้าออกจาก CNS ช้า จึงทำให้กว่าอาการจะดีขึ้นต้องอาศัยเวลาอีกหลายวันหลังจาก serum concentration ลดลงมาแล้ว

ปฏิกิริยาระหว่างยา (Drug Interactions)

Antipsychotic drugs สามารถใช้ร่วมกันได้แต่ถึงอย่างไรก็ตามต้องคำนึงถึง synergistic effect ในการเพิ่มอาการของ lithium-induced neurological adverse effect มีรายงานว่าพบบ่อยใน haloperidol แต่ antipsychotic drug อื่นก็พบได้ ดังนั้นจึงต้องใช้อย่างระมัดระวัง

Anticonvulsants lithium ถูกนำมาใช้ร่วมกับ anticonvulsants (carbamazepine ,clonazepam ,valpoate ,gabapentine และ lamotrigine) ในการรักษาผู้ป่วย treatment resistant มีรายงานว่าอาจทำให้ neurotoxicity เพิ่มขึ้น เช่น tremor หากให้ร่วมกับ valpoate การให้ยาร่วมกันจึงควรเลี่ยงในขนาดสูง เริ่มด้วยขนาดต่ำแล้วจึงค่อยๆเพิ่มขนาด

การให้ lithium ร่วมกับ carbamazepine อาจป้องกัน carbamazepine-induced granulocytopenia

Antidepressants โดยทั่วไปใช้ร่วมกันได้ค่อนข้างปลอดภัย แต่มีรายงานถึง Serotonin-like syndrome เมื่อให้lithium ร่วมกับ potent SSRI

Antiinflammatory drugs Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDS) ส่วนใหญ่ไปลด renal lithium clearance ทำให้ lithium concentrations เพิ่มขึ้น ซึ่งได้แก่ indomethacin ,phenylbutazone ,diclofenac ,ketoprofen ,oxyphenbutazone ,ibuprofen ,piroxicam และ haproxen ยกเว้น sulidac และ aspirin โดยปัจจัยเสี่ยงร่วมคือ การให้ NSAIDS ขนาดสูง ,ผู้ป่วยสูงอายุ ,มี renal impairment

Diuretics diuretic ส่วนใหญ่ (thiazide ,potassium sparing diuretic ,loop diuretic) จะทำให้ renal lithium clearance ลดลง และเพิ่ม serum lithium concentrations ดังนั้น lithium toxicity อาจเกิดขึ้นได้

Osmotic diuretic ,carbonic anhydrase inhibitor และ xanthine(รวมทั้ง caffeine)อาจทำให้ lithium level ลดต่ำกว่า therapeutic level เพราะไปเพิ่ม lithium clearance

diuretic มักถูกใช้ในผู้ป่วยที่มี medical condition ซึ่งเสี่ยงต่อ fluid-electrolyte imbalance อยู่แล้ว ดังนั้น การให้ lithium ร่วมด้วยจึงต้องระวังเป็นพิเศษ

Angiotensin-converting enzyme inhibitors ACE-I อาจเป็นสาเหตุให้เกิด lithium retention และ toxicity ได้ในผู้ป่วยบางคน ส่วน losartan (Angiotensin-II receptor antagonist) ไม่พบว่าทำให้เกิดผลนี้

Other drugs interaction

- Calcium channel inhibitor มี case report ถึง การเกิด neurotoxicity
- Succinylcholine ,pancuronium มีรายงานถึง prolong neuromuscular blockage
- Metronidazole เพิ่ม lithium concentrations
- Methyldopa มีรายงานมาบ้างเกี่ยวกับ neurotoxicity
- Sodium bicarbonate เพิ่ม renal lithium clearance
- Iodides เพิ่มผลต่อ thyroid
- Propranolol ใช้ลดอาการ tremor จาก lithium แต่อาจทำให้เพิ่ม lithium concentrations ได้เล็กน้อย

Laboratory Interferences

lithium ไม่รบกวนต่อ laboratory test อื่น แต่ lithium เองมีผลทำให้ ค่าที่ตรวจวัดบางอย่างเปลี่ยนไป เช่น WBC count (เพิ่มขึ้น) ,thyroid function (ลดลง) และ serum calcium (เพิ่มขึ้น) (Table 3)

Dosage and Administration

lithium จะมีผล mood stabilizer หลังจากเริ่มได้รับยา 5 – 14 วัน lithium ที่ใช้อยู่ในรูป lithium carbonate มี preparation แบบ tablets และ capsules ส่วน lithium citrate เป็น liquid form (syrup) lithium มีแต่ oral administration ไม่มี parenteral form (Table 4) นอกจากนี้ lithium ยังมี preparation ที่เป็น slow-release ด้วย โดยปกติจะเริ่มให้ regular release capsules หรือ tablets ก่อน ส่วนsyrup หรือ slow release preparation จะใช้ในกรณี noncompliance หรือมีอาการคลื่นไส้อาเจียนมาก

การตรวจก่อนรับการรักษา (Initial Medical Work up)

ก่อนเริ่มให้การรักษาด้วย lithium ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจทั้ง physical examination และ laboratory examination โดย laboratory examination ที่ควรตรวจมีดังต่อไปนี้

- การทำงานของไต ได้แก่ serum creatinine level (หรือ 24-hour urine creatinine and protein ถ้าสงสัยว่าผู้ป่วยอาจมีปัญหาโรคไต) ,BUN ,electrolyte ,urinalysis
- Thyroid function test (T4 ,T3RU ,FT4 และ TSH)
- Complete blood count (CBC)
- Electrocardiogram (ECG)
- Pregnancy test ในหญิงที่สงสัยว่าจะตั้งครรภ์

การตรวจระหว่างการรักษา (Laboratory Monitoring)

- Serum lithium levels ควรได้รับการตรวจครั้งแรกหลังจากที่คาดว่าจะระดับยาคงที่ ประมาณ 5 วันหลังเริ่มรับการรักษา (ในผู้สูงอายุจะเจาะหลัง 7 วัน) หลังจากนั้นตรวจทุก 1-2 สัปดาห์ ใน 2 เดือนแรก ต่อมาในครึ่งปีแรก ตรวจทุก 2 เดือน และจากนั้นตรวจทุก 3-6 เดือน

การวัด serum lithium levels เพื่อให้ได้ค่าแน่นอนควรเจาะเลือดห่างจากยามือสุดท้าย 12 ชั่วโมง (เร็วหรือช้าไม่เกิน 30 นาที) ซึ่งเป็นค่ามาตรฐานในการดูระดับยาในการรักษา (12 hour standard serum lithium concentrations)

ขนาดของ lithium ที่กิน มีความสัมพันธ์กับระดับยาในเลือดแบบ linear progression

การให้ยา single daily dose จะทำให้ระดับยาสูงกว่าในผู้ป่วยที่กิน divided dose 10-30% และการรักษาด้วย slow release preparation จะมี levels สูงกว่าผู้ที่ใช้ normal release preparation

- Serum creatinine (BUN ,electrolyte) ตรวจร่วมกับ lithium ช่วงแรก หลังจากนั้นตรวจทุก 6 เดือน
- TFT (T4 ,TSH) ตรวจทุก 6 เดือน
- ECG ถ้าอายุมากกว่า 40 ปี หรือ มีประวัติโรคหัวใจ

Dosage and Plasma concentration

เนื่องจาก lithium มี therapeutic index แคบ อัตราการกำจัดยารวมทั้งความไวต่อยาของผู้ป่วยแต่ละคนก็ไม่เท่ากัน และอาการเป็นพิษของ lithium ค่อนข้างรุนแรง ดังนั้นระดับยาในเลือด (serum level) จึงมีความสำคัญในการควบคุมยาให้ได้ขนาดในการรักษา (therapeutic level , Table 5)

- การรักษาระยะเฉียบพลัน (Manic episode)

เริ่มต้นการรักษาโดยให้ lithium ด้วย divided doses (เพื่อลด gastric upset และ เลี่ยง single high peak level) ในผู้ป่วยทั่วไปมักเริ่มให้ขนาด 300 mg วันละ 2-3 ครั้ง และค่อยเพิ่มขนาดจนได้ therapeutic level concentration ซึ่งเท่ากับ 0.8-1.2 mEq/l โดยการเพิ่มขนาดยา ต้องสังเกตอาการข้างเคียงและอาการที่แสดงถึงภาวะเป็นพิษ ในผู้ที่มี kidney function ปกติ มักให้ขนาด 900-1,800 mg/d (แต่ในคนไทยโดยทั่วไปจะอยู่ระหว่าง 900-1,200 mg/d) แต่อาจมีบ้างที่ต้องใช้ในขนาดแค่ 300-600mg หรือมากถึง 2,400 mg

ในผู้สูงอายุ อายุมากกว่า 50 ปี ควรลดขนาดลง 1/3 ของขนาดทั่วไป

การให้ slow release preparation สามารถให้วันละ 2-3 ครั้ง เพื่อให้มี low-peak level

การให้ยาระยะยาวอาจรวบยาให้เป็น single daily dose ได้ เพื่อลด polyuria และผลเสียต่อไต

และเพื่อ compliance ที่ดี ในการรักษาระยะเฉียบพลัน เมื่อผู้ป่วยอาการดีขึ้นระยะหนึ่งแล้ว (ประมาณ 6

เดือน) จึงปรับขนาดยาลง

Maintenance therapy

ระดับยาใน maintenance therapy หรือการป้องกันนี้จะต่ำกว่าการรักษาระยะเฉียบพลัน โดยทั่วไปให้ระดับยาเท่ากับ 0.6-0.8 mEq/l มักให้ขนาดยา 900-1,200 mg/d ในการให้ยาระยะยาวนี้จำเป็นต้องเจาะตรวจ lithium level และ laboratory อื่นเป็นระยะๆดังที่ได้กล่าวมาแล้ว ช่วงแรกผู้ป่วยควรมาพบแพทย์ทุกเดือน หลังจากอาการติดยที่ ค่อยเว้นระยะห่างไป เป็นทุก 3, 4 และ 6 เดือน

การรักษาทั้งในระยะเฉียบพลันและระยะยาว ต้องสังเกตอาการข้างเคียงและอาการที่แสดงถึงภาวะพิษจากยา ซึ่งมีความสำคัญไม่น้อยกว่าดูระดับยา หากผู้ป่วยมีอาการแสดงถึงภาวะพิษของยา ให้ปรับลดขนาดยาทันที แม้วาระดับยาในเลือดไม่สูง ในทำนองเดียวกันผู้ป่วยที่แม้ยังไม่มีอาการข้างเคียง แต่ระดับยาในเลือดสูงเกินกว่า 1.5 mEq/l ควรปรับขนาดมา ที่สำคัญอีกอย่าง คือ การให้คำแนะนำและความรู้แก่ผู้ป่วย

Patient education

- ให้ทานอาหารตามปกติ การจำกัดเกลือหรืองดอาหารเค็ม ทำให้ระดับ lithium เปลี่ยนแปลงได้
- ภาวะร่างกายมีสภาวะขาดหรือสูญเสียน้ำ (dehydration) เช่น ท้องร่วง หรือเสียน้ำมาก อาจทำให้มีความเสี่ยงต่อพิษของยา ดังนั้นถ้ามีอาการท้องร่วงควรดื่มน้ำเกลือแร่ทดแทน และถ้าอาการมาก ให้มาพบแพทย์
- ไม่ควรกินยาขับปัสสาวะและยาแก้ข้ออักเสบ (NSAIDS) เอง โดยไม่ปรึกษาแพทย์
- อาการของ โรคไม่ได้ดีขึ้นทันทีทันใด ต้องใช้เวลารักษาอย่างน้อยประมาณ 1 สัปดาห์ ไม่ควรเพิ่มยาเมื่อมีอาการ เพราะอาจทำให้ระดับยาในเลือดสูงเกินจนมีอันตรายได้

Discontinuation

การหยุดยาจะเกิดเมื่อรักษาไม่ได้ผล หรือทนผลข้างเคียงไม่ได้ มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งหยุดยาเองด้วยสาเหตุต่างๆ เช่น loss of creation ,คิดว่าหายแล้ว หรือมีความรู้สึกถูกควบคุมด้วยยา

หลังจากควบคุมอาการได้ระยะหนึ่งด้วย maintenance therapy (อย่างน้อย 2 ปีขึ้นไป) อาจพิจารณา trial off ยา แต่ทั้งนี้ต้องคำนึงถึงอัตราเสี่ยงในการเป็นซ้ำด้วย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่เป็นมาหลายครั้ง มีรายงานว่าผู้ป่วยที่เคยตอบสนองดีต่อการรักษาด้วย lithium เมื่อหยุดยาแล้วกลับมาใช้ใหม่ ขณะที่มีอาการอีกครั้ง อาจใช้ไม่ได้ผล

การหยุดยาควรค่อยหยุดช้าๆ ในเวลาหลายสัปดาห์ เนื่องจากถ้าหยุดเร็วจะสัมพันธ์ กับ early recurrent ของ manic หรือ depressive episode

ที่สำคัญควรแนะนำผู้ป่วยและญาติ ให้ทราบถึง early sign และ symptom ของการกลับเป็นซ้ำ

Failure of drug treatment

การรักษาด้วย lithium จะถือว่ารักษาไม่ได้ผลเมื่อ ให้ยาจนมี therapeutic level แล้ว 4 สัปดาห์แล้วไม่มีการตอบสนองทางคลินิก โดยหากผู้ป่วยไม่มีผลข้างเคียงอาจทดลองเพิ่มระดับยา ให้อยู่ในระดับสูงเล็กน้อย (สูงถึง 1.5 mEq/l) เป็นเวลา 2 สัปดาห์ หากยังไม่ตอบสนองก็พิจารณาเปลี่ยนยา

Reference

1. Kaplan HI , Sadock BJ Synopsis of Psychiatry 8th edition , Balmore : Williams & Wilkins 1997 : 1046 – 1054
2. Kaplan HI , Sadock BJ Comprehensive Textbook of Psychiatry , 7th edition , Lippincott Williams & Wilkins , 2000 : 746 , 1413 – 1416 , 2577- 2389
3. Mohammed T. Abou - Saleh Handbook of Affective Disorder , 369 – 385
4. Edric Bates , Pharm. D . , Gabriel Florit , Pharm. D. , and Moona Hussain ; Mood Stabilizers and Drug Interaction J. clin. Psychiatry Monograph 15 : 4 October 1997 ; 31 – 34
5. Robert H. Lenox and Chang – Gyu Hahn ; Overview of the Mechanism of Action of Lithium in the brain : Fifty – Year Update ; The Journal of Clinical Psychiatry , supplement 9 , volume 61 , 2000 : 5 – 15
6. รองศาสตราจารย์มานิช หล่อตระกูล Mood Stabilizers เอกสารประกอบการสอน

Table 1 Side Effect of Lithium and Their Management

Table 2 Dose Related Side Effect and Toxicity of Lithium

Table 3 Possible Effect of Lithium on Laboratory Values

Table 4 Lithium Preparations

Table 5 Lithium Therapeutic Level