



# การใช้ลิเทียมในการรักษาผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้ว

พิชัย อภิรัฐสกุล พบ.\*

## บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์** เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ลิเทียมทางคลินิกในการรักษาผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorder)

**วิธีการศึกษา** ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการใช้ลิเทียมในการรักษาผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วทั้งภาษาไทย และภาษาอังกฤษ จากตำรา หนังสือ และบทความวิชาการผ่าน pubmed โดยคำสำคัญที่ใช้ คือ ลิเทียม (lithium) โรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorder) แมเนีย (mania) ซึมเศร้า (depression) acute treatment, maintenance treatment, ขนาดยา (dose) การหยุดยา (discontinuation) และ ผลข้างเคียง (side effects)

**ผลการศึกษา** ลิเทียมเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการแมเนียระยะเฉียบพลัน (acute mania) และการรักษาในระยะยาว (maintenance phase) ซึ่งสามารถใช้เพียงตัวเดียว (monotherapy) หรือใช้ร่วมกับยาตัวอื่นๆ (augmentation) สำหรับอาการซึมเศร้า (bipolar depression) นั้น ลิเทียมอาจมีประสิทธิภาพในการรักษาอาการซึมเศร้าได้ แต่ข้อมูลที่มียังขัดแย้งกันอยู่บ้าง แต่อย่างไรก็ตามพบว่าลิเทียมสามารถช่วยป้องกัน และลดอัตราการฆ่าตัวตายในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้ว ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย ได้แก่ ผลข้างเคียงทางระบบประสาท ระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบไต และระบบทางเดินอาหาร และน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น

**สรุป** ลิเทียมยังคงเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้ว โดยเฉพาะในการรักษาแมเนียระยะเฉียบพลัน และการรักษาในระยะยาว และมีฤทธิ์ในการป้องกัน และลดอัตราการฆ่าตัวตายด้วย แต่อย่างไรก็ดี การใช้ยาลิเทียม แพทย์ควรคำนึงถึงผลข้างเคียงต่างๆ ที่อาจเกิดขึ้น ซึ่งอาจส่งผลเสียต่อผู้ป่วย และความร่วมมือในการรักษาได้

**คำสำคัญ:** ลิเทียม โรคอารมณ์สองขั้ว การรักษา ประสิทธิภาพ ผลข้างเคียง การฆ่าตัวตาย

วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2555; 57(4): 477-488

\* ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล



# Using Lithium to Treat Patients with Bipolar Disorder

---

Pichai Ittasakul M.D.\*

## ABSTRACT

**Objective:** To review efficacy of lithium in treatment for patients with bipolar disorder

**Method:** Systematic review by searching from textbook, pubmed using keywords: lithium, bipolar disorder, mania, depression, acute treatment, maintenance treatment, dose, discontinuation and side effects

**Results:** Lithium, as monotherapy or augmentation with other medications, has efficacy to treat acute mania and for maintenance treatment in patients with bipolar disorder. For acute bipolar depression, lithium may have efficacy for treatment, but results are conflicting. Nevertheless, lithium can prevent and reduce risk of suicide in bipolar disorder. Common side effects are in central nervous system, cardiovascular, renal, gastrointestinal system and weight gain.

**Conclusion:** Lithium still has major role in treatment for bipolar disorder especially acute mania and maintenance treatment. Lithium also has anti-suicidal effect. However, clinician should aware of side effects which can happen and effect adherence to treatment of patients

**Keywords:** lithium, bipolar disorder, treatment, efficacy, side effects, suicide

J Psychiatr Assoc Thailand 2012; 57(4): 477-488

---

\* Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

## บทนำ

โรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorder) เป็นโรคทางจิตเวชที่รุนแรง ผู้ป่วยจะมีอาการmania หรือไฮโปแมนี (hypomania) ซึมเศร้า (depression) หรืออาการแบบผสม (mixed stated) จากการศึกษานานาชาติ พบว่าในประชากรทั่วไปความชุกตลอดชีพ (lifetime prevalence) ของ bipolar spectrum disorder อาจสูงถึง ร้อยละ 4<sup>1</sup> นอกจากนี้ องค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) ยังได้จัดอันดับโรคอารมณ์สองขั้วให้เป็นสาเหตุอันดับที่ 9 ของการนำไปสู่การเพิ่มภาวะทุพพลภาพ (disability) ในคนอายุระหว่าง 15-44 ปี อีกด้วย<sup>2</sup>

ถึงแม้จะมีพัฒนาการใหม่ๆ สำหรับรักษาผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วออกมาอย่างมากในช่วงทศวรรษนี้ เช่น การใช้ยาในรักษาโรคจิตในกลุ่ม atypical ลิเทียม ซึ่งเป็นยาที่ใช้มามากกว่า 50 ปี ยังคงถือเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษา ทั้งอาการระยะเฉียบพลัน (acute mania)<sup>3</sup> และในระยะยาว (maintenance phase)<sup>4</sup> นอกจากนี้ยังพบว่า ลิเทียมยังอาจมีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการซึมเศร้าอีกด้วย<sup>5</sup> ในบทความนี้ ผู้เขียนจะทบทวนวรรณกรรมต่างๆ เกี่ยวกับการใช้ลิเทียมในการรักษาผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วในระยะต่างๆ ในประเด็นต่อไปนี้ คือ ประสิทธิภาพของการรักษา การใช้ลิเทียมร่วมกับยาอื่นๆ (augmentation) ขนาดยาที่ใช้ (dose) และผลข้างเคียงของยา (side effects)

## วิธีการศึกษา

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการใช้ลิเทียมในการรักษาผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้ว ทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ จากตำรา หนังสือ และบทความวิชาการผ่าน pubmed โดยคำสำคัญที่ใช้ คือ ลิเทียม (lithium) โรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorder) mania) ซึมเศร้า (depression) acute treatment,

maintenance treatment ขนาดยา (dose) การหยุดยา (discontinuation) และผลข้างเคียง (side effects)

## ผลการศึกษา

การใช้ลิเทียมในการรักษาอาการระยะต่างๆ ในโรคอารมณ์สองขั้ว

### 1. อาการระยะเฉียบพลัน (acute mania)

John Cade ได้รายงานการใช้ลิเทียมรักษาแมนีระยะเฉียบพลันครั้งแรก ในปี ค.ศ. 1949<sup>6</sup> หลังจากนั้นได้มีการศึกษาต่างๆ ถึงประสิทธิภาพของการใช้ลิเทียม เทียบกับยาหลอก (placebo)<sup>7-10</sup> ซึ่งพบว่า อัตราการตอบสนองของการรักษา (response rate) อยู่ในช่วงร้อยละ 63-90<sup>11</sup>

ในช่วงปี ค.ศ. 1970-1980 มีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างลิเทียม กับยารักษาโรคจิตกลุ่มแรก (first generation antipsychotic; FGA)<sup>12-15</sup> เช่น chlorpromazine หรือ haloperidol ในการรักษาแมนีระยะเฉียบพลัน ซึ่งส่วนใหญ่พบว่าลิเทียมมีประสิทธิภาพเปรียบเทียบกับยารักษาโรคจิตในกลุ่ม first generation<sup>16</sup> นอกจากนี้ยังมีบางการศึกษาพบว่าการใช้ลิเทียมร่วมกับ FGA ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาด้วย<sup>12</sup>

ต่อมา Bowden และคณะ<sup>17</sup> ในปี ค.ศ. 1994 ได้ศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของการใช้ลิเทียม เทียบกับ divalproex และยาหลอก ในผู้ป่วยแมนีระยะเฉียบพลัน จำนวน 179 ราย โดยออกแบบเป็น multicenter, randomized double-blind, placebo-controlled trial ซึ่งพบว่าอัตราการตอบสนองต่อการรักษาด้วยลิเทียม คือ ร้อยละ 49 divalproex ร้อยละ 48 และ placebo ร้อยละ 25 ตามลำดับ ซึ่งช่วยยืนยันประสิทธิภาพของการใช้ลิเทียมในการรักษาแมนีระยะเฉียบพลัน

การศึกษาในระยะหลังที่เป็น meta-analysis ก็สนับสนุนว่า ลิเทียมมีประสิทธิภาพในการรักษาอาการแมเนียระยะเฉียบพลัน มากกว่ายาหลอก และ chlorpromazine และมีประสิทธิภาพพอๆ กับการใช้ valproate และ carbamazepine<sup>3</sup> บางการศึกษายังให้ความเห็นว่า ยังควรใช้ลิเทียมเป็นยาขนานแรก (first line treatment) ในการรักษาแมเนียในระยะเฉียบพลัน<sup>3, 18</sup> สำหรับ number needed to treat (NNT) เมื่อเทียบกับยาหลอก คือ ประมาณ 5-6<sup>3, 19</sup> ซึ่งเมื่อเทียบกับยาตัวอื่นๆ ที่ใช้ในการรักษาแมเนียระยะเฉียบพลันแล้ว ไม่แตกต่างกัน<sup>20</sup> การศึกษาประสิทธิภาพของลิเทียมเปรียบเทียบกับยาอื่น เช่น olanzapine ของ Niufan และคณะ ในปี ค.ศ. 2008<sup>21</sup> พบว่าลิเทียมมีประสิทธิภาพดีกว่า olanzapine ในขณะที่การศึกษาของ Shafti ในปี ค.ศ. 2009<sup>22</sup> พบว่าลิเทียมมีประสิทธิภาพเหนือกว่า olanzapine

### การใช้ยาอื่นร่วมกับลิเทียม

มีการศึกษาที่บ่งชี้ถึงประสิทธิภาพของการใช้ยาอื่นๆ เช่น ยากลุ่ม atypical antipsychotics ร่วมกับลิเทียม หรือ divalproex (adjunctive treatment) เพื่อรักษาอาการแมเนียระยะเฉียบพลัน โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มี partial response ต่อลิเทียม หรือ divalproex เช่น risperidone<sup>23, 24</sup>, olanzapine<sup>25</sup>, quetiapine<sup>26-28</sup>, aripiprazole<sup>29</sup> ล่าสุดมีการศึกษาการใช้ paliperidone extended-release ร่วมกับลิเทียม หรือ divalproex พบว่า ประสิทธิภาพไม่ได้สูงกว่า การใช้ลิเทียม หรือ divalproex เพียงตัวเดียว<sup>30</sup>

### ขนาดยาที่ใช้

มักเริ่มให้ลิเทียมในขนาด 600-900 มก./วัน และค่อยๆ ปรับเพิ่มขนาดจนได้ฤทธิ์ในการรักษา และอยู่ในระดับผู้ป่วยสามารถทนต่อผลข้างเคียงของยาได้ ซึ่งระดับยาในเลือดที่เหมาะสมมักจะอยู่ในช่วง 0.8-1.2 mEq/L<sup>16</sup> ซึ่งถ้าระดับลิเทียมมากกว่า 1.2 อาจจะทำให้

ปัญหาจากผลข้างเคียงได้ ส่วนวิธีการบริหารยานั้นอาจให้วันละครั้ง หรือแบ่งให้ในระหว่างวัน ซึ่งมีการศึกษาพบว่า การให้ยาวันละครั้ง ให้ผลการรักษาไม่ต่างกับการแบ่งให้ยาในระหว่างวัน<sup>31</sup>

## 2. อาการซึมเศร้าระยะเฉียบพลัน (acute depression)

ในปี ค.ศ. 1993 Zornberg และ Pope ได้ทบทวนการศึกษาในช่วงปี ค.ศ. 1960 ถึง 1970 ที่เกี่ยวกับการใช้ลิเทียมรักษาผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้ว ที่มีอาการซึมเศร้าระยะเฉียบพลัน พบว่ามี 8 การศึกษา (ผู้ป่วย 145 ราย) พบว่า การใช้ลิเทียมมีประสิทธิภาพในการรักษาเหนือกว่ายาหลอก และมี 1 การศึกษาที่ลิเทียมไม่ต่างจากยาหลอก<sup>5</sup>

Young และคณะ ได้ทำ randomized, double-blind controlled trial เปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างการใช้อลิเทียมเทียบกับ quetiapine และยาหลอกในการรักษา acute bipolar depression พบว่า ลิเทียมให้ผลไม่แตกต่างกับยาหลอก<sup>32</sup> โดย response rate ของลิเทียม คือ ร้อยละ 62.5 และ ยาหลอก ร้อยละ 55.8 (NNT = 15) แต่อย่างไรก็ดีการศึกษานี้มีข้อจำกัดที่สำคัญ คือ ระดับของลิเทียมในเลือดที่ค่อนข้างต่ำ คือ 0.61 mEq/L

จากที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นได้ว่า ลิเทียมมีคุณสมบัติเด่นในการรักษาอาการแมเนียมากกว่าอาการซึมเศร้า<sup>16</sup>

### การใช้ยาอื่นร่วมกับลิเทียม

สำหรับการใช้ลิเทียม ร่วมกับยาด้านซึมเศร้าในการรักษา bipolar depression นั้น ยังมีข้อมูลจำกัด มีการศึกษาหนึ่งของ Ebert และคณะในปี ค.ศ. 1995<sup>33</sup> ซึ่งศึกษาในผู้ป่วย acute bipolar depression 40 ราย โดยสุ่มให้ลิเทียม (ระดับยาลิเทียมเฉลี่ย 0.65 mEq/L) ร่วมกับ amitriptyline (225 มก./วัน) เทียบกับการให้ยาหลอกร่วมกับ amitriptyline (225 มก./วัน) พบว่า ผู้ป่วย

ที่ได้รับลิเทียมร่วมกับ amitriptyline อาการซึมเศร้าดีขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก

Nemeroff และคณะฯ ในปี ค.ศ. 2001<sup>34</sup> ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ imipramine, paroxetine และ ยาหลอก ร่วมกับลิเทียมในการรักษาผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วที่มีอาการซึมเศร้าเฉียบพลันจำนวน 117 ราย พบว่า ทั้ง 3 กลุ่มผลการรักษาไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยที่มีระดับลิเทียมในเลือดมากกว่า 0.8 mEq/L แต่ในผู้ป่วยที่มีระดับลิเทียมในเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.8 mEq/L พบว่ากลุ่มที่ได้รับ imipramine และ paroxetine มีอาการดีขึ้นกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก

### ขนาดยาที่ใช้

ขนาดยาที่ใช้มักอยู่ในช่วง 900-1,200 มก./วัน โดยเริ่มต้นให้ที่ขนาด 300 มก./วัน จากนั้นค่อยๆ ปรับเพิ่มขนาดยาครั้งละ 300 มก. ทุกๆ 3-5 วัน หลังจากนั้นเมื่อปรับยาถึง 900 มก./วัน เป็นเวลา 5 วัน ควรจะตรวจระดับยาในเลือด ซึ่งเป้าหมายควรอยู่ที่ประมาณ 0.8 mEq/L แต่ในกรณีผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยาที่ระดับ 0.8 mEq/L อาจปรับระดับของลิเทียมลงมาให้อยู่ในช่วง 0.5-0.6 mEq/L ก็ได้<sup>16</sup>

### 3. การให้ยาในระยะป้องกัน (maintenance phase)

Goodwin และ Jamison ได้ทำการทบทวนการศึกษาต่างๆ ในช่วงปี ค.ศ. 1970-1980 จำนวน 10 ชิ้น ที่เกี่ยวกับการใช้ลิเทียมในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค (relapse) ในผู้ป่วยจำนวน 514 ราย พบว่าลิเทียมมีประสิทธิภาพในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำมากกว่ายาหลอก<sup>4</sup> โดย NNT ในการป้องกัน manic relapse และ depressive relapse คือ 3 และ 7 ตามลำดับ<sup>16, 35</sup>

แต่อย่างไรก็ดีในระยะหลังต่อมาพบว่าประสิทธิภาพของลิเทียมในการป้องกันการ relapse น้อยกว่าการศึกษาในช่วงแรกๆ เช่น การศึกษาของ Geddes

และคณะในปี ค.ศ. 2004 ที่ได้ทำ meta-analysis จากการศึกษาจำนวน 5 ชิ้น ในช่วงปี ค.ศ. 1973-2003 ของการใช้ลิเทียมเทียบกับยาหลอกในการใช้เป็น maintenance treatment ในผู้ป่วย 770 ราย พบว่า NNT ในการป้องกัน manic relapse และ depressive relapse คือ 11 และ 14 ตามลำดับ<sup>16, 36</sup>

สำหรับการศึกษาประสิทธิภาพของลิเทียมเทียบยากับยาอื่นๆ ในการใช้ป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค ได้แก่ การศึกษาของ Greil และคณะ ในปี ค.ศ. 1997<sup>37</sup> ซึ่งเปรียบเทียบระหว่างการใช้ลิเทียม และ carbamazepine ซึ่งพบว่า ลิเทียมมีประสิทธิภาพดีกว่า carbamazepine การศึกษาของ Tohen และคณะ ในปี ค.ศ. 2005<sup>38</sup> ซึ่งถึงแม้จะพบว่า olanzapine มีประสิทธิภาพเหนือว่าลิเทียม แต่ลิเทียมก็ยังมีประสิทธิภาพเช่นกัน และ การศึกษาของ Weisler และคณะ ในปี ค.ศ. 2011<sup>39</sup> ซึ่งพบว่าทั้งลิเทียม และ quetiapine มีสามารถป้องกันการกลับเป็นซ้ำ ของอาการmania และซึมเศร้าได้ดีกว่ายาหลอก

จากข้อมูลข้างต้นจะเห็นได้ว่าลิเทียมมีประสิทธิภาพในการกลับเป็นซ้ำ ของอาการmania และอาการซึมเศร้า และมีประสิทธิภาพในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ ได้ดีกว่าอาการซึมเศร้า

### การใช้ยาอื่นร่วมกับลิเทียม

มีหลายการศึกษาที่การใช้ลิเทียมร่วมกับยาอื่นๆ ในการรักษาโรคอารมณ์สองขั้วในระยะยาว (maintenance phase) เช่น การใช้ลิเทียมร่วมกับ olanzapine<sup>40</sup>, quetiapine<sup>41</sup>, ziprasidone<sup>42</sup> และ aripiprazole<sup>43</sup> ซึ่งส่วนใหญ่พบว่าการใช้ยาเหล่านี้ร่วมกับลิเทียมช่วยป้องกันการกลับเป็นซ้ำของอาการได้ดีกว่ายาหลอก หรือการใช้ลิเทียมเพียงตัวเดียว

### ขนาดยาที่ใช้

ระดับยาลิเทียมในเลือดสำหรับ maintenance treatment ควรอยู่ในช่วง 0.6-0.8 mEq/L<sup>16</sup> โดยขนาดยา

มักอยู่ในช่วง 900-1,200 มก./วัน สำหรับวิธีการบริหารยาเหมือนกันการให้ยาในผู้ป่วยที่เป็น acute bipolar depression ดังกล่าวแล้วข้างต้น

#### การหยุดยา

การหยุดลิเทียมนั้น จากการศึกษาของ Baldessarini และคณะในปี ค.ศ. 1996 และ 1997<sup>44, 45</sup> พบว่า เมื่อเปรียบระหว่างการค่อยๆ หยุดลิเทียมใน 2-4 สัปดาห์ (gradual discontinuation) และการหยุดแบบเร็วภายใน 2 สัปดาห์ (rapid discontinuation) พบว่า กลุ่มที่หยุดลิเทียมแบบเร็ว มีระยะเวลาก่อนการเกิดโรคซ้ำ (time to recurrence) ( $4 \pm 0.7$  เดือน) เร็วกว่ากลุ่มที่ค่อยๆ หยุด ( $20 \pm 5.8$  เดือน) ถึง 5 เท่า ดังนั้นการหยุดยาลิเทียมในผู้ป่วยนั้นควรค่อยๆ ลดขนาดลงและหยุดยาโดยใช้เวลาใน 2-4 สัปดาห์

#### ฤทธิ์ของลิเทียมในการป้องกันการฆ่าตัวตาย

เนื่องจากผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วมีความเสี่ยงและมีอัตราการพยายามฆ่าตัวตายสูง<sup>46, 47</sup> มีหลายการศึกษาที่สนับสนุนว่าลิเทียมมีฤทธิ์ในการลดอัตราการฆ่าตัวตายในผู้ป่วย<sup>48-52</sup>

Baldessarini และคณะในปี ค.ศ. 2006<sup>52</sup> ซึ่งทำการศึกษาแบบ meta-analysis จากการศึกษา 34 ชิ้นเกี่ยวกับเรื่องนี้ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยลิเทียม มีความเสี่ยงต่อการฆ่าตัวตายน้อยกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยลิเทียมประมาณ 5 เท่า และลิเทียมช่วยลดอัตราการตายจากการฆ่าตัวตายด้วย

Oquendo และคณะ<sup>53</sup> ได้ทำ randomized clinical trial เปรียบเทียบความสามารถในการป้องกันการฆ่าตัวตายระหว่างลิเทียมกับ sodium valproate พบว่าผู้ป่วยที่โรคอารมณ์สองขั้วที่ได้รับลิเทียมและ sodium valproate มีอัตราการฆ่าตัวตายไม่แตกต่างกัน แต่อย่างไรก็ดีการศึกษานี้มีข้อจำกัดสำคัญคือ มีขนาด

ประชากร (sample size) จำนวนน้อย ซึ่งอาจมีผลให้ไม่สามารถวัดความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับลิเทียมและ sodium valproate ได้ชัดเจน

#### ปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการตอบสนองด้วยลิเทียม

Kleindienst และคณะ<sup>54, 55</sup> ได้ทำ meta-analysis เกี่ยวกับปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการตอบสนองต่อการรักษาด้วยลิเทียม พบว่า ปัจจัยของผู้ป่วยที่มีแนวโน้มจะตอบสนองดีต่อลิเทียม ได้แก่ การเริ่มเป็นโรคตอนอายุมาก (late onset), รูปแบบของอาการเป็นแบบแมนีเย แล้วซึมเศร้าจากนั้นจึงเป็นช่วงที่อาการดี (mania-depressive-interval), และมีเคยมีประวัติในการเข้าโรงพยาบาลน้อย

ปัจจัยอื่นๆ ที่อาจสัมพันธ์กับการตอบสนองดีต่อลิเทียม เช่น ลักษณะอาการที่เป็น pure mania<sup>56</sup>, อาการไม่รุนแรง<sup>56, 57</sup> ไม่มีอาการแบบผสม (mixed episode) หรือ rapid cycling<sup>58</sup> ไม่มีอาการโรคจิต (psychosis) มีประวัติต่อการตอบสนองต่อลิเทียม<sup>56</sup> มีประวัติครอบครัวตอบสนองต่อลิเทียม<sup>59</sup> ไม่มีการติดสุราหรือยาเสพติด<sup>57</sup> ไม่มีความผิดปกติของบุคลิกภาพ<sup>59</sup> เป็นต้น

#### ผลข้างเคียง (Side effects)

ข้อจำกัดสำคัญของการใช้ลิเทียมในการรักษาผู้ป่วย คือ ผลข้างเคียง (ตารางที่ 1) ซึ่งผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย และสัมพันธ์กับขนาดของลิเทียมที่ผู้ป่วยได้รับ (dose-related adverse effects) ได้แก่ ผลต่อไต (เช่น polydipsia และ polydipsia) ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง (เช่น sedation, tremor, ataxia, decreased coordination และ การเสื่อมลงของ cognition เป็นต้น)

จากการศึกษาของ Gitlin และคณะ<sup>60</sup> พบว่า ผลต่อระบบประสาทส่วนกลางอาจเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วย มี adherence ไม่ดีต่อการรักษา

ตารางที่ 1 ผลข้างเคียงจากลิเทียม

ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย (มากกว่าร้อยละ 10)	ผลข้างเคียงที่พบน้อย (น้อยกว่าร้อยละ 10)
มือสั่น*	คลื่นไส้*
ท้องเสีย*	เป็นสิ่ว
กระหายน้ำ*	สะเก็ดเงิน (Psoriasis)
ปัสสาวะมาก*	ความเสื่อมของพุทธิปัญญา (cognitive impairment) <sup>1</sup>
น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น	ฮอริโมนพาราไทรอยด์สูงขึ้น
	การทำงานของไตเสื่อมลง

\*ผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับขนาดของลิเทียมที่ผู้ป่วยได้รับ

นอกจากผลข้างเคียงดังกล่าวแล้ว สิ่งที่ต้องระวังคือ การเกิดภาวะเป็นพิษจากลิเทียม (lithium intoxication) ซึ่งผู้ป่วยอาจจะมาด้วยอาการทางระบบต่างๆ เช่น ระบบประสาท ระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบไต และระบบทางเดินอาหาร ซึ่งในรายที่อาการรุนแรงอาจทำให้เป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ ผู้ป่วยบางกลุ่มอาจจะความเสี่ยงในการเกิดภาวะเป็นพิษจากลิเทียมเพิ่มขึ้น เช่น ผู้ป่วยที่มีประวัติโรคไต โรคหัวใจขาดน้ำ (dehydration) ขาดโซเดียม (sodium depletion) และในผู้ป่วยที่กินยาขับปัสสาวะ (diuretics) หรือ angiotensin converting enzyme inhibitor เป็นต้น

ในปี ค.ศ. 1989 สุชาติ พหลภาคย์<sup>1</sup> ได้รายงานถึงการรักษาภาวะเป็นพิษรุนแรงจากลิเทียม โดยการทำการ hemodialysis ซึ่งถือเป็นการรักษาหลัก (treatment of choice) นอกจากนี้ยังเน้นย้ำถึงความสำคัญของการ early detection และให้การรักษาภาวะเป็นพิษจากลิเทียมอย่างรวดเร็ว เพื่อป้องกันการเกิดผลแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดในระยะยาวได้

**สรุป**

ลิเทียมยังคงเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้ว โดยเฉพาะในการรักษาแมเนีย

ระยะเฉียบพลัน และการรักษาในระยะยาว และมีฤทธิ์ในการป้องกัน และลดอัตราการฆ่าตัวตายด้วย แต่อย่างไรก็ดี ในการใช้ยาลิเทียม แพทย์ควรต้องคำนึงถึงผลข้างเคียงต่างๆ ที่อาจจะเกิดขึ้น ซึ่งอาจส่งผลเสียต่อผู้ป่วย และความร่วมมือในการรักษาได้

**บรรณานุกรม**

1. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. Arch Gen Psychiatry 2007; 64:543-52.
2. World Health Organization. The World Health Report 2001 - Mental Health: New Understanding, New Hope. Geneva: World Health Organization; 2001.
3. Poolsup N, Li Wan Po A, de Oliveira IR. Systematic overview of lithium treatment in acute mania. J Clin Pharm Ther 2000; 25: 139-56.

4. Goodwin FR, Jamison K. Manic-Depressive Illness. New York: Oxford University Press; 1990.
5. Zornberg GL, Pope HG Jr. Treatment of depression in bipolar disorder: new directions for research. J Clin Psychopharmacol 1993; 13:397-408.
6. Cade JFJ. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. Med J Aust 1949; 2:349-52.
7. Goodwin FK, Murphy DL, Bunney WE, Jr. Lithium-carbonate treatment in depression and mania. A longitudinal double-blind study. Arch Gen Psychiatry 1969; 21:486-96.
8. Maggs R. Treatment of manic illness with lithium carbonate. Br J Psychiatr. 1963; 109:56-65.
9. Schou M, Juel-Nielsen N, Strömngren E, Voldby H. The treatment of manic psychosis by the administration of lithium salts. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1954; 17:250-60.
10. Stokes PE, Shamoian CA, Stoll PM, Patton MJ. Efficacy of lithium as acute treatment of manic-depressive illness. Lancet 1971; 1:1319-25.
11. Goodwin FK, Zis AP. Lithium in the treatment of mania: comparisons with neuroleptics. Arch Gen Psychiatry 1979; 36(8 Spec No):840-4.
12. Garfinkel PE, Stancer HC, Persad E. A comparison of haloperidol, lithium carbonate and their combination in the treatment of mania. J Affect Disord 1980; 2:279-88.
13. Johnson G, Gershon S, Hekimian LJ. Controlled evaluation of lithium and chlorpromazine in the treatment of manic states: an interim report. Compr Psychiatry 1968; 9:563-73.
14. Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, Small JG, Tuason VB, Voss CB, et al. Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders: report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate-imipramine combination. Arch Gen Psychiatry 1984; 41:1096-104.
15. Shopsin B, Gershon S, Thompson H, Collins P. Psychoactive drugs in mania. A controlled comparison of lithium carbonate, chlorpromazine, and haloperidol. Arch Gen Psychiatry 1975; 32:34-42.
16. Ketter TA. Handbook of Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorder. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2010.
17. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. JAMA 1994; 271:918-24.
18. Leelahanaj T. What's new in bipolar disorders? J Psychiatr Assoc Thailand 2009; 54 (Supplement 1):39S-57S.
19. Strossemann JG, Wohlfarth T, Schene A, Elferink A, Van Zwieten BJ, Brink Wvd. Magnitude of effect of lithium in short-term efficacy studies of moderate to severe manic episode. Bipolar Disorders 2007; 9:793-8.



20. Licht RW. Lithium: Still a Major Option in the Management of Bipolar Disorder. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2012; 18:219-26.
21. Niufan G, Tohen M, Qiuqing A, Fude Y, Pope E, McElroy H, et al. Olanzapine versus lithium in the acute treatment of bipolar mania: A double-blind, randomized, controlled trial. *J Affect Disord* 2008; 105:101-8.
22. Shafti SS. Olanzapine vs. lithium in management of acute mania. *J Affect Disord* 2010; 122:273-6.
23. Sachs GS, Grossman F, Ghaemi SN, Okamoto A, Bowden CL. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1146-54.
24. Yatham LN, Grossman F, Augustyns I, Vieta E, Ravindran A. Mood stabilisers plus risperidone or placebo in the treatment of acute mania. International, double-blind, randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003; 182:141-7.
25. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Zarate CA Jr., Calabrese JR, Bowden CL, et al. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:62-9.
26. Yatham LN, Paulsson B, Mullen J, Vagero AM. Quetiapine versus placebo in combination with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24:599-606.
27. Sachs G, Chengappa KN, Suppes T, Mullen JA, Brecher M, Devine NA, et al. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 2004; 6:213-23.
28. Sussman N, Mullen J, Paulsson B, Vågerö M. Rates of remission/euthymia with quetiapine in combination with lithium/divalproex for the treatment of acute mania. *J Affect Disord* 2007; 100 (Suppl) :S55-S63.
29. Vieta E, T'Joel C, McQuade RD, Carson WH Jr, Marcus RN, Sanchez R, et al. Efficacy of adjunctive aripiprazole to either valproate or lithium in bipolar mania patients partially nonresponsive to valproate/lithium monotherapy: a placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2008; 165:1316-25.
30. Berwaerts J, Lane R, Nuamah IF, Lim P, Remmerie B, Hough DW. Paliperidone extended-release as adjunctive therapy to lithium or valproate in the treatment of acute mania: A randomized, placebo-controlled study. *J Affect Disord* 2011; 129:252-60.
31. Suresh KP, Prasad KM, Mohan R, Andrade C, Ashok MV, Chaturvedi SK, et al. Once-daily versus divided dosage lithium therapy in acute mania. *Indian J Psychiatry* 1995; 37:9-12.
32. Young AH, McElroy SL, Bauer M, Phillips N, Chang W, Olausson B, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry* 2010; 71:150-62.

33. Ebert D, Jaspert A, Murata H, Kaschka WP. Initial lithium augmentation improves the antidepressant effects of standard TCA treatment in non-resistant depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)* 1995; 118:223-5.
34. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, Sachs GS, Bowden CL, Gergel IP, et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158:906-12.
35. Ketter TA, Citrome L, Wang PW, Culver JL, Srivastava S. Treatments for bipolar disorder: can number needed to treat/harm help inform clinical decisions? *Acta Psychiatr Scand*. 2011; 123:175-89.
36. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161:217-22.
37. Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N, Schochlin C, Schmidt S, Engel RR, et al. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders--a randomized study. *J Affect Disord*. 1997; 43:151-61.
38. Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Oerlinghausen BM, et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1281-90.
39. Weisler RH, Nolen WA, Neijber A, Hellqvist A, Paulsson B. Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder (Trial 144: a randomized controlled study). *J Clin Psychiatry* 2011; 72:1452-64.
40. Tohen M, Chengappa KNR, Suppes T, Baker RW, Zarate CA, Bowden CL, et al. Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone. *Br J Psychiatry* 2004; 184:337-45.
41. Suppes T, Vieta E, Liu S, Brecher M, Paulsson B. Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a North American study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (trial 127). *Am J Psychiatry* 2009; 166:476-88.
42. Bowden CL. The role of ziprasidone in adjunctive use with lithium or valproate in maintenance treatment of bipolar disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011; 7:87-92.
43. Marcus R, Khan A, Rollin L, Morris B, Timko K, Carson W, et al. Efficacy of aripiprazole adjunctive to lithium or valproate in the long-term treatment of patients with bipolar I disorder with an inadequate response to lithium or valproate monotherapy: a multicenter, double-blind, randomized study. *Bipolar Disord* 2011; 13:133-44.

44. Baldessarini RJ, Tondo L, Faedda GL, Suppes TR, Floris G, Rudas N. Effects of the rate of discontinuing lithium maintenance treatment in bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 1996; 57:441-8.
45. Baldessarini RJ, Tondo L, Floris G, Rudas N. Reduced morbidity after gradual discontinuation of lithium treatment for bipolar I and II disorders: a replication study. *Am J Psychiatry* 1997; 154:551-3.
46. Chen YW, Dilsaver SC. Lifetime rates of suicide attempts among subjects with bipolar and unipolar disorders relative to subjects with other Axis I disorders. *Biol Psychiatry* 1996; 39:896-9.
47. Goodwin FR, Jamison K. *Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression* (2<sup>nd</sup> edition). New York: Oxford University Press; 2007.
48. Thies-Flechtner K, Müller-Oerlinghausen B, Seibert W, Walther A, Greil W. Effect of prophylactic treatment on suicide risk in patients with major affective disorders. Data from a randomized prospective trial. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29:103-7.
49. Muller-Oerlinghausen B, Muser-Causemann B, Volk J. Suicides and parasuicides in a high-risk patient group on and off lithium long-term medication. *J Affect Disord* 1992; 25:261-9.
50. Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, Hunkeler EM, Lee J, Revicki D. Suicide Risk in Bipolar Disorder During Treatment With Lithium and Divalproex. *JAMA* 2003; 290:1467-73.
51. Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry*. 2005; 162:1805-19.
52. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, Pompili M, Goodwin FK, Hennen J. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord* 2006; 8:625-39.
53. Oquendo MA, Galfalvy HC, Currier D, Grunebaum MF, Sher L, Sullivan GM, et al. Treatment of suicide attempters with bipolar disorder: a randomized clinical trial comparing lithium and valproate in the prevention of suicidal behavior. *Am J Psychiatry* 2011; 168:1050-6.
54. Kleindienst N, Engel R, Greil W. Which clinical factors predict response to prophylactic lithium? A systematic review for bipolar disorders. *Bipolar Disord* 2005; 7:404-17.
55. Kleindienst N, Engel RR, Greil W. Psychosocial and demographic factors associated with response to prophylactic lithium: a systematic review for bipolar disorders. *Psychol Med* 2005; 35:1685-94.
56. Bowden CL. Predictors of response to divalproex and lithium. *J Clin Psychiatry*. 1995; 56(Suppl 3):25-30.
57. Kusalic M, Engelsmann F. Predictors of lithium treatment responsiveness in bipolar patients. A two-year prospective study. *Neuropsychobiology* 1998; 37:146-9.

- 
58. Backlund L, Ehnvall A, Hetta J, Isacson G, Ågren H. Identifying predictors for good lithium response – A retrospective analysis of 100 patients with bipolar disorder using a life-charting method. *European Psychiatry* 2009; 24:171-7.
59. Rohayem J, Bayle JF, Richa S. Predictors of prophylactic response to lithium. *Encephale*. 2008; 34:394-9.
60. Gitlin MJ, Cochran SD, Jamison KR. Maintenance lithium treatment: side effects and compliance. *J Clin Psychiatry* 1989; 50:127-31.
61. Paholpak S. Severe lithium toxicity treated by hemodialysis: a case report. *J Med Assoc Thai*. 1989; 72:112-6.