



บทความฟื้นฟูวิชาการ ภาวะพิษต่อไตจากลิเทียม

ทวนธน บุญลือ*
อรภรณ์ สวนซัง**

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ : เพื่อทบทวนการเกิดพิษต่อไตจากการใช้ยาลิเทียม

วัสดุและวิธีการ : ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการเกิดพิษต่อไตจากลิเทียมทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ จากวารสารวิชาการ

ผล : ลิเทียมเป็นยาที่มีการใช้อย่างแพร่หลายในการรักษาโรคอารมณ์สองขั้วเนื่องจากมีประสิทธิภาพในการรักษาดี แต่ยาในช่วงในการรักษาแคบจึงมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงจากยาได้ง่าย ซึ่งมีโอกาสพบได้ทั้งในการใช้ยาระยะสั้นและระยะยาว เช่น ผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารทำให้เกิดคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ผลข้างเคียงต่อระบบต่อมไร้ท่อทำให้เกิดความผิดปกติของฮอร์โมนไทรอยด์ นอกจากนี้ยังมีผลต่อระบบสาททำให้เกิดการสั่น นอกจากนี้การใช้ยาลิเทียมยังทำให้เกิดพิษต่อไตได้ โดยรูปแบบที่พบมากที่สุดคือการเกิดภาวะเบาจืด ซึ่งทำให้เกิดการสูญเสียการควบคุมสมดุลของน้ำและเกลือโซเดียมได้ กลไกการเกิดในระดับโมเลกุลเกี่ยวข้องกับเซลล์ในท่อไตและการทำงานของ AQP2 ที่ผิดปกติ ซึ่งผู้ป่วยจะมีอาการแสดงคือมีปัสสาวะตอนกลางคืน ซึ่งสามารถรักษาได้โดยการหยุดยาลิเทียมหรือให้ยาขับปัสสาวะกลุ่มกักเก็บโปแทสเซียม เช่น Amiloride นอกจากนี้การใช้ยาในระยะยาวยังอาจทำให้เกิดไตวายเรื้อรัง การเกิดภาวะพาราไทรอยด์ฮอร์โมนในเลือดสูงและภาวะแคลเซียมในเลือดสูงได้ ซึ่งสามารถรักษาได้โดยการหยุดใช้ยา การผ่าตัดหรือให้ยาในการรักษาผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น

สรุป: การเกิดพิษต่อไตจากลิเทียมสามารถเกิดได้หลายรูปแบบ การเข้าใจกลไกการเกิด อาการแสดงและการรักษา จะทำให้บุคลากรทางการแพทย์ที่ดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาลิเทียมสามารถที่จะป้องกัน วินิจฉัยและจัดการปัญหาที่เกิดขึ้นได้ทันทั่วทั้ง เพื่อให้อายุผู้ป่วยใช้ยาอย่างมีประสิทธิภาพและความปลอดภัย

คำสำคัญ : ลิเทียม พิษต่อไต ผลข้างเคียง เบาจืด

*อาจารย์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

** เกสัชกร สถาบันจิตเวชศาสตร์สมเด็จพระเจ้าพระยา



LITHIUM AND NEPHROTOXICITY

*Tuanthon Boonlue**
*Orabhon Suanchang***

Abstracts

Objective : To review lithium induced nephrotoxicity.

Material and Method : Literature review of articles related to lithium nephrotoxicity from academic journals both Thai and English language was performed.

Results : Lithium is a drug that is widely used in the treatment of bipolar disorder. Because lithium has a narrow therapeutic index so patients might experience some side effects in both short- and long-term treatment. Lithium side effect can affect many organs such as gastrointestinal side effect (nausea, vomiting and diarrhea), endocrine side effect (thyroid hormone dysregulation), neurological side effect (tremor). In addition, the use of lithium can also cause nephrotoxicity. Nephrogenic diabetes insipidus (NDI) is the most common nephrotoxicity associated with lithium treatment. It is characterized by increasing sodium and water diuresis. Mechanism of NDI involves dysregulation of AQP2 in collecting duct which patients have nocturia. Discontinuation of lithium is recommended and potassium sparing diuretics such as amiloride can also be used in the treatment of lithium induced NDI. In addition, long-term renal adverse effect can result in chronic kidney disease, hyperparathyroidism and hypercalcemia which can be managed by discontinuation of lithium, surgery or pharmacological management.

Conclusion: The lithium nephrotoxicity can occur in many types. Health care professional should understand mechanism, symptom and management of adverse effect from lithium in order to prevent, diagnose and manage any problems that might be occurred effectively. Thus, patients will be aware of using lithium in an effective and safe manner.

Key words : Lithium, Nephrotoxicity, Adverse effect, Diabetes insipidus

*Lecturer, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubonratchathani University

** Pharmacist, Somdet Chaopraya Institute of Psychiatry

บทนำ

ลิเทียม (Lithium) เป็นยาที่มีการใช้ในการรักษาโรคทางจิตเวชมายาวนาน โดยองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาได้รับรองให้ลิเทียมใช้ในการรักษาอาการฟุ้งพล่าน (mania) ในปี ค.ศ. 1970 หลังจากนั้นจึงมีการใช้ยามากขึ้นเนื่องจากเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษา และปัจจุบันถือเป็นยาหลักในโรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorder) เนื่องจากลิเทียมเป็นยาที่มีช่วงในการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) จึงมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงจากยาได้ง่าย ทั้งผลข้างเคียงที่ขึ้นกับระดับยาในเลือด และผลข้างเคียงจากการใช้ยาในระยะยาว บทความนี้จะนำเสนอผลข้างเคียงของลิเทียมที่ทำให้เกิดพิษต่อไตทั้งในแบบเฉียบพลันและในระยะยาว ในด้านของกลไกการเกิด อาการและอาการแสดงทางคลินิก รวมทั้งแนวทางการจัดการการเกิดพิษต่อไตจากลิเทียมด้วย

การใช้ลิเทียมในโรคอารมณ์สองขั้ว

โรคอารมณ์สองขั้ว เป็นโรคที่มีอาการทั้งฟุ้งพล่านและซึมเศร้าสลับกันในช่วงของชีวิต แนวทางการรักษาของโรคอารมณ์สองขั้ว พบว่าลิเทียมเป็นยาที่จัดอยู่ในแนวทางการรักษาหลักของทุกระยะการรักษา รวมถึงใช้ในการป้องกันระยะยาว (maintenance treatment)¹ ยาลิเทียมเป็นธาตุประจุบวกเดี่ยว มีน้ำหนักโมเลกุล 7 ดาลตัน โดยกลไกการออกฤทธิ์ของลิเทียมยังไม่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่าน่าจะมีการออกฤทธิ์ที่ระดับ second messenger system ของ phosphatidylinositol โดยเชื่อว่ามีผลเฉพาะต่อสมองที่ทำงานมากกว่าปกติ

พบว่าเมื่อลิเทียมไปยับยั้งเอนไซม์ inositol monophosphatase (IMPase) ทำให้ยับยั้งการสร้างขึ้นใหม่ของ phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP₂) ซึ่งเป็นตัวที่ถูก hydrolyzed และถูกกระตุ้นให้ไปเป็นสารที่ช่วยกระตุ้นการตอบสนองระดับเซลล์ ทำให้มีผลลดการส่งสัญญาณประสาทเข้าไปในเซลล์ นอกจากนี้ยังเชื่อว่าอาจเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลง Cyclic adenosine monophosphate (cAMP) โดยลดการทำงานของเอนไซม์ adenylate cyclase ทำให้มีการสร้าง cAMP ลดลง การทำงานของเซลล์ประสาทลดลง รวมทั้งเชื่อว่ามีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Glycogen Synthase Kinase-3 Beta (GSK-3 β) ที่เกี่ยวข้องกับการส่งต่อสัญญาณประสาทเข้าไปในเซลล์ ผลจากการยับยั้งทำให้เกิดการมี neurogenesis ได้ และปัจจุบันเชื่อว่าลิเทียมมีฤทธิ์ในการป้องกันการเกิด apoptosis ในเซลล์ประสาทผ่านการสร้างโปรตีน bcl-2 อีกด้วยทำให้โดยรวมแล้วลิเทียมมีฤทธิ์ neuroprotective effect²

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของลิเทียมพบว่ายาถูกดูดซึมได้ดีหลังจากการให้ยาแบบรับประทานทั้งในรูปแบบยาเม็ด แคปซูล และยาน้ำซึ่งในประเทศไทยมีจำหน่ายอยู่ในรูปลิเทียมคาร์บอเนตขนาด 300 มิลลิกรัม ประกอบลิเทียม 8.12 mEq ต่อแคปซูล โดยดูดซึมโดยสมบูรณ์ภายใน 8 ชั่วโมง ระดับยาสูงสุดในเลือดเกิดขึ้นภายใน 1-2 ชั่วโมงหลังจากการดูดซึม ลิเทียมมีการกระจายตัวในร่างกายโดยมีการจับกับโปรตีนน้อยมาก ค่าปริมาตรการกระจายตัวเท่ากับ 0.7- 0.9 ลิตรต่อ

กิโลกรัม การกระจายตัวในร่างกายมีความซับซ้อนหลายส่วน ในแต่ละอวัยวะต่างๆ เช่น ไต ต่อมไทรอยด์ กระดูก ตับ กล้ามเนื้อ เป็นต้น สำหรับการกระจายไปยังสมองเกิดขึ้นภายใน 24 ชั่วโมง ซึ่งช้ากว่าการกระจายในเลือด ระดับยาเทียมในน้ำไขสันหลังคิดเป็นร้อยละ 40 ของระดับยาเทียมในเลือด ค่าครึ่งชีวิตของยา มีความแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล โดยขึ้นกับอายุของผู้ป่วย ระยะเวลาการได้รับยาเทียม และการทำงานของไต ลิเทียมมีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา 12 - 27 ชั่วโมงหลังจากการได้รับยาแบบ single dose สำหรับในผู้ป่วยสูงอายุหรือผู้ป่วยที่ได้รับยามาเป็นเวลานานอาจยาวนานถึง 58 ชั่วโมง ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาสรุปได้ดังตารางที่ 1

การให้ยาเทียมในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วโดยสามารถใช้ได้ทั้งในช่วงที่เกิดอารมณ์พุ่งพล่านและใช้ในการป้องกันระยะ

ยาว ดังนั้นจึงอาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาทั้งในระยะเฉียบพลันและในระยะยาวได้ พบว่าในระยะแรกของการให้ยาเทียมผู้ป่วยจะมีการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยคือ อาการกระหายน้ำ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย กล้ามเนื้ออ่อนแรง อ่อนเพลีย ซึ่งทำให้ผู้ป่วยไม่สบาย อาจเป็นสาเหตุให้เกิดปัญหาความไม่ร่วมมือในการรักษาได้ นอกจากนี้ยังมีอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาททำให้เกิดการสั่น (tremor) พบได้ร้อยละ 25-50 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา และอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดพบได้น้อยยกเว้นในกรณีที่เกิดพิษ โดยพบว่าลิเทียมทำให้เกิดการ inversion ของ T wave ใน electrocardiogram (ECG) ได้ในผู้ป่วยบางราย⁴ อาการไม่พึงประสงค์จากการให้ยาเทียมสรุปได้ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 1 เภสัชจลนศาสตร์ของลิเทียม³

จลนศาสตร์	อธิบาย
มวลโมเลกุล	7 ดาลตัน
ช่วงการรักษา	0.6 ถึง 1.5 mEq/L (แตกต่างกันขึ้นกับห้องปฏิบัติการ)
เวลาที่ระดับยาในเลือดสูงสุด	0.5 ถึง 2 ชั่วโมง (ในกรณีได้รับยาเกินขนาดอาจยาวนานได้ถึง 72 ชั่วโมง)
ปริมาตรการกระจายตัว	0.7-0.9 ลิตรต่อกิโลกรัม
ค่าชีวประสิทธิผล	>95%
การจับกับโปรตีนในเลือด	<10%
ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา	24 ชั่วโมง (ในกรณีได้รับยาเทียมเป็นระยะเวลานานอาจยาวถึง 60 ชั่วโมง)

ตารางที่ 2 อาการไม่พึงประสงค์ในระยะต้น ระยะกลาง และระยะยาวจากลิเทียม (ยกเว้นพิษจากยา)⁵

ระยะแรก (1-14 วัน)	ระยะกลาง (14-365 วัน)	ระยะยาว (>365 วัน)
สัมพันธ์กับระดับยาในเลือด		
(>0.8 mEq/l)		
ระบบทางเดินอาหาร : เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย	ระบบทางเดินอาหาร : ปากแห้ง คอแห้ง ไต : ปัสสาวะบ่อย , เกิดเบาจืด (nephrogenic diabetes insipidus) ระบบประสาท : ตัน หัวใจ : T-wave inversion, การเต้น ของหัวใจผิดปกติ ผิวหนัง : ทำให้โรคผิวหนังกำเริบ เช่น โรคสะเก็ดเงิน	ผลต่อความจำ : ความคิดช้า หลงลืม ผลต่อไต : การทำงานของไต ลดลง ระบบประสาท : กล้ามเนื้อ อ่อนแรง เดินเซ
ไม่สัมพันธ์กับระดับยาในเลือด		
ต่อมไทรอยด์ : ลดระดับ T4 (เกิดขึ้นชั่วคราว)	ไทรอยด์ : ภาวะระดับฮอร์โมน ไทรอยด์ในเลือดต่ำ ภาวะระดับฮอร์โมนไทรอยด์ ในเลือดสูง (พบได้น้อย) ระบบทางเดินอาหาร : ท้องเสียเล็กน้อย แต่เกิดแบบเรื้อรัง ระบบโลหิตวิทยา : leucocytosis ระบบประสาท : อ่อนแรง	ผลต่อเมตาบอลิก : ภาวะน้ำ หนักเกิน

การเกิดพิษของลิเทียมขึ้นกับระดับยาในเลือด ระดับยาที่อยู่ในช่วงการรักษาของลิเทียมคือ 0.6-1.5 mEq/L³ ระดับยาที่สูงกว่าช่วงการรักษาทำให้เกิดพิษได้ อาการแสดงจะขึ้นกับระดับยาในเลือด ซึ่งปัจจัยเสี่ยงในการเกิดพิษจากลิเทียม ได้แก่ อายุมาก ได้รับยาในขนาดสูง ไตวาย ได้รับยาที่มีผลต่อการทำงานของไต (ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ยาขับยั้งการทำงานของ Angiotensin

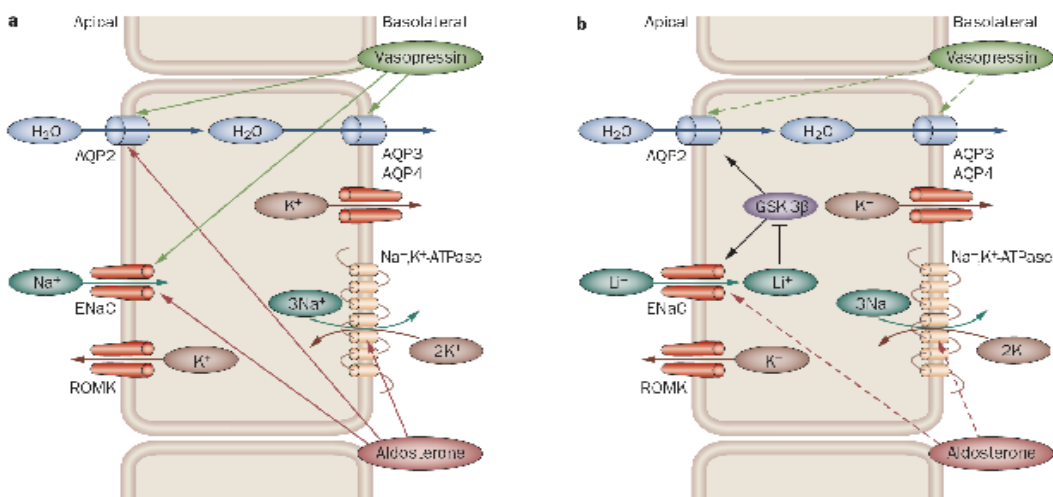
converting enzyme และยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide) การไหลเวียนของเลือดลดลง (จากโรคตับแข็ง โรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง โรคไต nephrotic syndrome) การบริโภคโซเดียมที่ลดลง โรคเบาหวานและมีภาวะเบาจืด (Diabetes insipidus) จากการได้รับลิเทียมเป็นระยะเวลานาน^{3,4} พิษจากลิเทียมที่ขึ้นกับระดับยาในเลือดแสดงดังตารางที่ 3

การเกิดพิษต่อไตจากลิเทียมเป็นที่รู้จักตั้งแต่เมื่อนำลิเทียมมาใช้ในการรักษาโรคทางอารมณ์ ทั้งพิษในระยะสั้นและในระยะยาว การเกิดพิษต่อไตจากลิเทียมได้แก่ ผลต่อการทำงานของท่อไต (tubular function) ซึ่งอาจทำให้เกิดโรคเบาจืด (Nephrogenic diabetes insipidus) และอาจทำให้เกิด renal

tubular acidosis นอกจากนี้การใช้ลิเทียมเป็นระยะเวลานานอาจเหนี่ยวนำให้เกิดโรคไตวายเรื้อรัง (Chronic kidney disease) ได้ และการเกิดภาวะพาราไทรอยด์ฮอร์โมนสูง (hyperparathyroidism) และภาวะแคลเซียมในเลือดสูง (hypercalcemia) ได้ด้วย⁷

ตารางที่ 3 อาการและอาการแสดงของพิษจากลิเทียมที่ขึ้นกับระดับยาในเลือด⁶

ความรุนแรง	ระดับยาในเลือด (mEq/L)	อาการและอาการแสดง
น้อย	1.5 - 2	คลื่นไส้ ปวดท้อง ท้องเสีย อ่อนเพลีย เดินเซ พูดไม่ชัด ตากระตุก
ปานกลาง	2 - 2.5	คลื่นไส้อาเจียนมาก ตามัว กล้ามเนื้อมัดเล็ก ๆ กระตุก มี deep tendon reflex ไว แขนขามีการเกร็ง หรือชักได้
มาก	>2.5	ระดับการรับรู้ผิดปกติอาจถึงขั้นโคม่า มีภาวะเพ้อ (delirium) มีการกระตุกของกล้ามเนื้อทั้งตัว ชัก ไตวาย และเสียชีวิตได้



รูปที่ 1 การขนส่งของน้ำ โซเดียม โพแทสเซียมใน cortical collecting duct โดย (a) ในสภาวะปกติ (b) เมื่อได้รับลิเทียม⁶

ผลของลิเทียมต่อท่อไต (Lithium-induced tubular dysfunction)

ภาวะเบาจืด (Nephrogenic diabetes insipidus, NDI) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยลิเทียม โดยพบมากถึงร้อยละ 40⁸ ส่วนใหญ่เมื่อเกิดขึ้นแล้วมักไม่สามารถหายได้ (irreversible) มีการศึกษาในสัตว์ทดลองแสดงให้เห็นถึงพยาธิสรีรวิทยาและระยะเวลาการเกิด NDI จากการใช้ยาลิเทียม โดยปกติแล้วการควบคุมการซึมผ่านของน้ำ (water permeability) ของเซลล์หลักใน collecting duct ถูกควบคุมโดยฮอร์โมน antidiuretic hormone (ADH) ช่อง aquaporin -2 water channel (AQP2) ซึ่งอยู่ใน endosome ของเซลล์หลักจะเคลื่อนย้ายและรวมกับ luminal membrane ภายใต้อิทธิพลของฮอร์โมน ADH ทำให้เกิดการดูดกลับของน้ำตามระดับความเข้มข้น (concentration gradient) ในการทำงานของไตปกติโซเดียมจะผ่าน apical membrane ทางช่องโซเดียมที่เยื่อผิว (epithelial sodium channel; ENaC) ตามความต่างของศักย์ไฟฟ้าและเคมี (electrochemical gradient) ส่วนการผ่านเข้าไปของน้ำจะควบคุมโดย AQP2 และการออกของน้ำจะถูกควบคุมโดย APQ3 และ APQ4 กระบวนการเข้าออกของน้ำและโซเดียมถูกควบคุมโดยฮอร์โมน ADH และ Aldosterone สำหรับโพแทสเซียม (potassium) จะผ่านเข้าเซลล์โดย Na⁺,K⁺- ATPase และถูกหมุนเวียนผ่านช่องของโพแทสเซียม (potassium channel) การหลั่งโพแทสเซียมจะถูกหลั่งผ่าน renal outer medullary potassium channels (ROMK) ตามความต่างศักย์ไฟฟ้า

และเคมี การใช้ยาลิเทียมเป็นระยะเวลานานพบว่ายาลิเทียมสามารถผ่าน apical membrane ทาง ENaC ซึ่งทำให้การรบกวนการเข้าของโซเดียม ซึ่งความสามารถในการเลือกผ่านของลิเทียมสูงกว่าโซเดียมมากถึง 1.5-2 เท่า แต่ลิเทียมไม่สามารถถูกขับออกนอกเซลล์ผ่านทาง Na⁺,K⁺- ATPase ทำให้เกิดการสะสมภายในเซลล์นำไปสู่การยับยั้งเอนไซม์ GSK-3 β ซึ่งมีบทบาทในการควบคุมการขนส่งน้ำผ่าน AQP2 และการขนส่งโซเดียมผ่าน ENaC ดังนั้นผลจากการยับยั้งของลิเทียมจึงส่งผลให้เกิดการลดการตอบสนองต่อฮอร์โมน ADH ทำให้เกิดอาการปัสสาวะบ่อย (polyuria) และกระหายน้ำบ่อย (polydipsia) ซึ่งภาพรวมกลไกการเกิดพิษจากลิเทียมต่อท่อไต เกิดโดยการที่ลิเทียมเข้าไปในเซลล์เยื่อของ collecting duct ผ่านช่องผ่านของ ENaC และ luminal membrane จนเกิดการสะสมในเซลล์มากขึ้น ส่งผลต่อการทำงานของฮอร์โมน ADH ในการควบคุมการซึมผ่านของน้ำ แสดงดังรูปที่ 1

นอกจากนี้ลิเทียมยังมีกลไกในการเพิ่มการแสดงออกของเอนไซม์ cyclooxygenase-2 ส่งผลให้เกิดการเพิ่มการผลิต prostaglandin E2 จาก renal medullary interstitial cell (RMIC) มากขึ้น ซึ่ง prostaglandin E2 จะไปออกฤทธิ์ที่ principal cell ทำให้เกิดการทำลาย AQP2 ทำให้ความสามารถในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นเสียไป¹⁰ นอกจากนี้ลิเทียมเองยังมีผลลดการ transcription ของยีนที่ควบคุม AQP2 โดยไม่ขึ้นกับการทำงานของ prostaglandin ซึ่งผลโดยรวมก็ทำให้ความสามารถในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นเสียไปเช่นกัน นอกจากนี้ที่

collecting duct ลิเทียมยังทำให้เกิดการ remodeling ของ principal cell เกิดการลดลงของจำนวนเซลล์โดยรอบ ซึ่งเป็นปรากฏการณ์คล้ายกับการเกิด apoptosis ของเซลล์ได้อีกด้วย⁹

อาการแสดงแรกของการเกิดภาวะเบาจืดจากลิเทียม คือ การปัสสาวะตอนกลางคืน (nocturia) อาการดังกล่าวสามารถเกิดขึ้นได้เนื่องจาก โดยปกติปัสสาวะจะถูกทำให้เข้มข้นในช่วงกลางคืน เพราะคนเรามักจะไม่ได้ดื่มน้ำในช่วงเวลานั้น ทำให้ตอนเช้ามีปัสสาวะเข้มข้น แต่ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะเบาจืดจะสูญเสียการทำให้ปัสสาวะเข้มข้น ทำให้เกิดการปัสสาวะในตอนกลางคืนขึ้นได้ สำหรับการปัสสาวะบ่อยอาจจะไม่ได้แสดงถึงการเกิด NDI เนื่องจากสามารถเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากลิเทียม เกิดจากโรคทางจิตเภท การใช้ยาทางจิตเวชที่ทำให้เกิดปากแห้ง คอแห้ง ซึ่งทำให้ผู้ป่วยกระหายน้ำและดื่มน้ำมาก และเกิดการปัสสาวะบ่อยตามมา ดังนั้นสิ่งที่จะช่วยในการวินิจฉัยการเกิดเบาจืดจากลิเทียมคือ การจำกัดการดื่มน้ำ ซึ่งทำให้การวินิจฉัยแม่นยำและให้การรักษาได้อย่างถูกต้อง

การรักษาภาวะเบาจืดจากลิเทียมทำได้โดยหากสามารถหยุดการใช้ยาลิเทียม แต่ผลจากการหยุดใช้จะต้องใช้เวลานานกว่าที่การทำให้ปัสสาวะเข้มข้นจะกลับมาเป็นปกติ ส่วนในผู้ป่วยที่ไม่สามารถหยุดการใช้ยาลิเทียมได้ การรักษาที่ได้ผลดีคือการใช้ยา amiloride ซึ่งเป็นยาขับปัสสาวะในกลุ่มกักเก็บโปแทสเซียม (potassium-sparing diuretics) มีกลไกการ

ออกฤทธิ์โดยยับยั้ง ENaC ที่บริเวณ collecting duct ทำให้เกิดการลดลงของการสะสมลิเทียมภายในเซลล์ มีการศึกษาการใช้ amiloride ในผู้ป่วย 9 รายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเกิด NDI จากการใช้ลิเทียม¹¹ โดยให้ได้รับยา amiloride ร่วมด้วยพบว่าหลังจากได้รับการรักษาเป็นเวลา 3-4 สัปดาห์พบว่าปริมาตรปัสสาวะลดลงอย่างมีนัยสำคัญจาก 4.7 ลิตรต่อวันเหลือ 3.1 ลิตรต่อวัน และออสโมลาลิตี (osmolality) ในปัสสาวะจาก 228 มิลลิออสโมลต่อกิโลกรัมเพิ่มเป็น 331 มิลลิออสโมลต่อกิโลกรัม ซึ่งผลการศึกษานี้คงอยู่นานถึง 6 เดือน ต่อมามีการศึกษาแบบ placebo controlled crossover¹² ในผู้ป่วยที่เกิด NDI จากการใช้ลิเทียม โดยให้ได้รับยา amiloride ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน หรือยาหลอกเป็นเวลา 6 สัปดาห์ พบว่าการใช้ยา amiloride ทำให้เพิ่มการตอบสนองต่อฮอร์โมน ADH ทำให้ค่าออสโมลาลิตีของปัสสาวะเพิ่มขึ้นร้อยละ 165 ซึ่งในยาหลอกไม่เห็นผลนี้เกิดขึ้น อย่างไรก็ตามการใช้ยา amiloride ในการรักษาภาวะเบาจืดจากลิเทียมสามารถใช้ได้ในกรณีมีความผิดปกติเพียงเล็กน้อยหรือปานกลาง หากมีอาการรุนแรงหรือมีออสโมลาลิตีในปัสสาวะน้อยกว่า 200 มิลลิออสโมลต่อกิโลกรัมอาจจะไม่ได้ผล นอกจากนี้ประเด็นที่ควรพิจารณาคือเมื่อให้ยา amiloride ร่วมกับลิเทียมควรจะต้องมีการติดตามระดับยาลิเทียมในเลือดอย่างใกล้ชิด เนื่องจากยา amiloride เป็นยาขับปัสสาวะอาจทำให้ปริมาตรของเลือดลดลง ทำให้เกิดการดูดกลับของโซเดียมและลิเทียมเพิ่มมากขึ้นได้ นอกจากนี้ยาอื่นที่ใช้ในการรักษาภาวะ NDI ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับลิเทียม

เช่น ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide และยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ก็สามารถที่จะเลือกใช้ได้ แต่ข้อมูลจากการศึกษายังไม่ชัดเจนมากนัก ส่วนการให้ฮอร์โมน ADH แบบสังเคราะห์ก็อาจจะไม่ได้ผลเนื่องจากกลไกการเกิดภาวะเบาจืดจากลิเทียมเกิดจากการไม่ตอบสนองต่อฮอร์โมนนี้ และการใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ก็ได้ประโยชน์กับผู้ป่วยบางกลุ่มเท่านั้น¹³ ดังนั้นจากข้อมูลในปัจจุบันจึงถือว่ายา amiloride เป็นยาหลักในการรักษาการเกิด NDI จากลิเทียม

การทำให้เกิดโรคไตทำงานบกพร่องจากลิเทียม (Lithium-induced nephropathy)

การใช้ยาลิเทียมสามารถทำให้เกิด tubulointerstitial nephritis ซึ่งสามารถพบได้โดยตรวจพบการเกิดผังผืดที่ interstitial และการเกิดการฝ่อของท่อไต¹⁴ มีการศึกษาของ Hestbech และคณะ¹⁵ พบการเปลี่ยนแปลงในชั้นเนื้อของไตจากการส่งตรวจในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยลิเทียมเป็นเวลา 2-15 ปีซึ่งพบถุงน้ำในท่อไต (tubular cyst) ร้อยละ 62.5 และท่อไตขยาย (tubular dilatation) ร้อยละ 33 นอกจากนี้พบว่าการใช้ภาพถ่ายทางรังสีวิทยาไม่ได้ช่วยในการวินิจฉัยการเกิดการทำงานของไตผิดปกติจากลิเทียม แต่สามารถพบถุงน้ำเล็กในไตได้ การเกิดโรคไตแบบ nephrotic syndrome จากลิเทียมก็พบได้ไม่บ่อยนัก ผลของลิเทียมต่อกรวยกรองไต (glomerular) พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยาลิเทียมเป็นเวลานานพบการเกิด glomerulosclerosis ได้ ซึ่งเชื่อว่ากลไกน่าจะเกิดจากผลโดยตรงของลิเทียมต่อเซลล์ของกรวยกรองทำให้เกิดโรคไตชนิด minimal

change หรือเหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบของไตแบบ focal segmental glomerulosclerosis ได้

ปัจจัยเสี่ยงสำคัญในการเกิดการดำเนินไปของภาวะการเกิดการทำงานของไตผิดปกติจากลิเทียมคือ ระยะเวลาการได้รับลิเทียม¹⁶ การให้ยาแบบวันละครั้งมีผลต่อการทำงานของไตน้อยกว่าการให้ยาวันละหลายครั้ง ซึ่งอาจจะอธิบายได้จากการให้ยาวันละครั้งมีโอกาสมียาจะสัมผัสกับท่อไตเพียงครั้งเดียวต่อวันทำให้ท่อไตสามารถสร้างขึ้นใหม่ได้ ปัจจัยเสี่ยงอื่นที่เกี่ยวข้องคือ การได้รับยาลิเทียมในปัจจุบัน การได้รับยาที่มีพิษต่อไตร่วมด้วย ผู้ป่วยสูงอายุ จำนวนครั้งของการเกิดพิษจากลิเทียม และการมีโรคร่วม เช่น ความดันโลหิตสูง เบาหวาน เป็นต้น

ความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาลิเทียมกับการดำเนินไปเป็นโรคไตวายเรื้อรังยังไม่สามารถสรุปได้ จากการศึกษาในผู้ป่วย 107 คน¹⁷ ที่ได้รับยาลิเทียมพบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างค่าการทำงานของไตกับระยะเวลาการได้รับลิเทียมและแบบแผนการให้ยาลิเทียม ในการศึกษาในประเทศฝรั่งเศส¹⁶ พบว่าผู้ป่วย 54 คน ที่มีภาวะการทำงานของไตผิดปกติ มีค่าการลดลงของการทำงานของไตต่อปี 2.29 มิลลิตรต่อนาที ซึ่งประมาณการณ์ว่ามีผู้ป่วยที่เกิดการทำงานของไตผิดปกติจากลิเทียมจนกลายเป็นโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย 2 คน ต่อประชากรที่ทำการรักษาทดแทนไต 1000 คน การใช้ยาลิเทียมจนทำให้เกิดโรคไตวายเรื้อรังต้องใช้ระยะเวลาในการดำเนินไปของโรค 10-20 ปี จึงอาจอธิบายความสัมพันธ์ของการเกิดไตวายเรื้อรังที่พบได้น้อยจากการใช้ลิเทียมในอดีตได้

การรักษาการเกิดภาวะไตทำงานผิดปกติจากลิเทียม ทำได้โดยการติดตามการทำงานของไตอย่างใกล้ชิด เพื่อที่จะสามารถตรวจสอบการเกิดภาวะไตทำงานผิดปกติได้ตั้งแต่เนิ่นๆ การวัดระดับครีเอตินินในเลือดควรทำทุก 2 เดือนในช่วง 6 เดือนแรกของการรักษาจากนั้นทำการตรวจทุกปี¹⁸ เมื่อพบว่าผู้ป่วยมีการทำงานของไตลดลงควรเปรียบเทียบผลประโยชน์ที่จะได้รับการใช้ลิเทียมต่อไปและความเสี่ยงที่อาจจะเกิดขึ้น ซึ่งพบว่าการใช้ลิเทียมจะทำให้ลดความเสี่ยงในการฆ่าตัวตายในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้ว ดังนั้นในผู้ป่วยที่ควบคุมอาการได้จึงไม่ควรที่จะปรับเปลี่ยนการรักษา ส่วนในผู้ป่วยที่ยังมีการตอบสนองที่ไม่ดีอาจจะเปลี่ยนยาที่ใช้ในการปรับอารมณ์ได้¹⁶ พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการรักษาโดยการหยุดการใช้ยาลิเทียมมีโอกาสที่การทำงานของไตจะกลับคืนมาเมื่อมีค่าการทำงานของไตมากกว่า 40 มิลลิลิตรต่อนาที ยกเว้นในกรณีที่เกิดพังผืดที่ไตแล้ว โอกาสที่การทำงานของไตจะดีขึ้นหลังจากการหยุดลิเทียมจะเกิดขึ้นน้อยมาก นอกจากนี้การพยากรณ์การดำเนินโรคไปเป็นโรคไตวายเรื้อรังยังเกี่ยวข้องกับปริมาณของพังผืด และการเกิดการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะ ซึ่งหากมีการจัดการภาวะเหล่านี้เป็นอย่างดีแล้วจะทำให้ความเสี่ยงในการดำเนินไปของโรคลดลง

การเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูงและพาราไทรอยด์ฮอร์โมนในเลือดสูงจากลิเทียม (Lithium-induced hypercalcemia and hyperparathyroidism)

การใช้ลิเทียมเป็นระยะเวลานานสามารถทำให้เกิดภาวะแคลเซียมและพาราไทรอยด์ฮอร์โมนในเลือดสูงได้ ซึ่งเป็นปัญหาที่มักไม่ได้รับการค้นหาและจัดการ อุบัติการณ์การเกิดภาวะพาราไทรอยด์ฮอร์โมนในเลือดสูงในผู้ป่วยที่ใช้ลิเทียมเป็นระยะเวลานานมากกว่า 10 ปีขึ้นไปพบได้ร้อยละ 10-15¹⁹ และในผู้ป่วยที่เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูงพบมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีไตวายร่วมด้วย เนื่องจากการขับออกของแคลเซียมทางไตน้อยลง การเกิดภาวะเหล่านี้ส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนตามมาได้แก่ การเกิดนิ่วในไต (nephrolithiasis) และแคลเซียมเกาะที่เนื้อไต (nephrocalcinosis)

กลไกในการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูงจากลิเทียมยังไม่ทราบแน่ชัด แต่กลไกที่เป็นไปได้คือ การเพิ่ม threshold ของตัวรับของแคลเซียมภายในต่อมพาราไทรอยด์ เมื่อมีการหลั่งพาราไทรอยด์ฮอร์โมนจึงทำให้เกิดระดับแคลเซียมในเลือดสูงได้ นอกจากนี้ยังอาจเกิดจากการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ GSK-3 β ทำให้เกิดการผลิตพาราไทรอยด์ฮอร์โมนมากผิดปกติ และนอกจากนี้ยังอาจเกิดจากการยับยั้งการขนส่งแคลเซียมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ เมื่อมีภาวะพาราไทรอยด์ฮอร์โมนในเลือดสูงและระดับแคลเซียมในเลือดสูงแล้วหากไม่ได้รับการแก้ไขอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนจนทำให้มีอาการทางอารมณ์แย่ลงได้อีกด้วย อีกทั้งยังอาจทำให้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายเสื่อมลงได้ นอกจากนี้บางครั้งอาจพบการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำได้ในขณะที่ระดับฟอสฟอรัสในเลือดเป็นปกติ ส่วนระดับแมกนีเซียมในเลือดสูงขึ้นได้

การรักษาภาวะแคลเซียมในเลือดสูงในผู้ป่วยที่ไข้ยาลิเทียมเป็นระยะเวลานานสามารถทำได้โดยการรักษาโดยการให้ยาและการผ่าตัด พบว่าในผู้ป่วยที่มีระดับแคลเซียมในเลือดสูงมักมีเซลล์ของต่อมพาราไทรอยด์โตขึ้น ดังนั้นการตัดต่อมพาราไทรอยด์ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของเซลล์ในต่อมทำงานผิดปกติก็สามารถทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดลดลงเข้าสู่ภาวะปกติได้¹⁹ แต่ในผู้ป่วยร้อยละ 50 จะมีความผิดปกติของต่อมพาราไทรอยด์หลายต่อม การผ่าตัดอาจเป็นไปได้ยาก จึงมีการศึกษาการใช้ยา cinacalcet²⁰ ซึ่งเป็นยากลุ่ม calcimimetic ในการรักษาภาวะพาราไทรอยด์ฮอร์โมนในเลือดสูงจากลิเทียม โดยยาทำให้เกิดความไวของตัวรับแคลเซียมเพิ่มมากขึ้นทำให้ลด threshold ต่อตัวรับนี้จากแคลเซียมที่มาจากภายนอก ทำให้การหลั่งฮอร์โมนจากต่อมพาราไทรอยด์ลดลงซึ่งทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดลดลงได้ ขนาดการใช้ยาอยู่ในช่วง 30-120 มิลลิกรัมต่อวัน จากการศึกษาพบว่าระดับแคลเซียมเฉลี่ยในเลือดลดลงจาก 2.72 มิลลิโมลต่อลิตร (2.64-2.89 มิลลิโมลต่อลิตร) เหลือ 2.52 มิลลิโมลต่อลิตร (2.2-2.88 มิลลิโมลต่อลิตร) หลังจากการได้รับยา cinacalcet การวัดระดับแคลเซียมในเลือดควรทำทุก 1-2 ปีเพื่อตรวจสอบหาภาวะระดับแคลเซียมในเลือดสูง และให้การจัดการอย่างทันทั่วทั้งที่ได้

สรุป

ลิเทียมเป็นยาที่มีการใช้ในผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วมาเป็นเวลานาน และผู้ป่วยเองต้องใช้ลิเทียมเป็นเวลานานเช่นกัน ดังนั้น

การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จึงพบได้ทั้งในระยะสั้นและระยะยาวจากการใช้ยา ภาวะพิษต่อไตจากลิเทียมสามารถเกิดขึ้นได้โดยส่วนใหญ่มักเกิดจากการใช้ยาเป็นระยะเวลานาน การเกิดพิษต่อไต การเกิดภาวะไตทำงานผิดปกติ และการเกิดระดับแคลเซียมและพาราไทรอยด์ฮอร์โมนในเลือดสูง เป็นพิษต่อไตจากลิเทียมที่พบได้บ่อย ในผู้ป่วยที่ได้รับลิเทียมแล้วเกิดอาการปัสสาวะบ่อยหรือหิวน้ำบ่อย ควรทำการทดสอบการจำกัดน้ำเพื่อหาภาวะ NDI ซึ่งเกิดจากการสะสมของลิเทียมที่ collecting duct ของไต โดยมีกลไกในระดับโมเลกุลที่ใช้ในการอธิบายการเกิดเบาจืดจากลิเทียมพบว่า อาจเกี่ยวข้องกับการยับยั้ง GSK-3 β ทำให้มีการลดลงของตัวรับต่อ ADH และลดการแสดงออกของ AQP2 ทำให้เกิดความผิดปกติสูญเสียการควบคุมความเข้มข้นของปัสสาวะ เมื่อพบว่าผู้ป่วยเกิด NDI สามารถจัดการได้โดยการหยุดยาลิเทียม สำหรับในผู้ป่วยที่ไม่สามารถหยุดยาได้ควรให้การรักษาด้วยยา amiloride แต่ต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง นอกจากนี้ยังมียาที่สามารถใช้ได้คือ ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide และยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์แต่ต้องติดตามการใช้ยาร่วมกันอย่างใกล้ชิดเนื่องจากมีปัญหการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา ส่วนการเกิดโรคไตวายเรื้อรังจากลิเทียมพบได้ไม่บ่อยและมักไม่มีความสัมพันธ์กันกับขนาดยา ปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะไตทำงานผิดปกติจากลิเทียมคือ ระยะเวลาการใช้ยา และแบบแผนการให้ยารวมถึงการใช้ร่วมกับยาที่เกิดพิษต่อไต เมื่อเกิดภาวะไตทำงานผิดปกติจากลิเทียม ควรหยุดใช้ยาซึ่งอาจทำให้การทำงานของไตกลับมาดีขึ้น

ได้ในผู้ป่วยบางราย นอกจากนี้ยังพบการเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูงและพาราไทรอยด์ฮอร์โมนในเลือดสูงซึ่งเกิดจากการใช้ลิเทียมเป็นระยะเวลานาน การรักษาสามารถทำได้โดยผ่าตัดและใช้ยา เนื่องจากการหยุดยาลิเทียมมักไม่ทำให้ระดับแคลเซียมกลับมาปกติ ดังนั้นจึงมีการใช้ยา cinacalcet เพื่อทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดกลับสู่ภาวะปกติ ป้องกันผลแทรกซ้อนที่จะเกิดขึ้นได้ เกสซ์กรและบุคลากรทางการแพทย์ควรมีความเข้าใจการเกิดพิษต่อไตจากลิเทียมเพื่อการป้องกันการวินิจฉัย การจัดการปัญหาที่เกิดขึ้นอย่างทันท่วงที เพื่อให้ผู้ป่วยโรคอารมณ์สองขั้วโดยเฉพาะในระยะการรักษาต่อเนื่อง อยู่ในภาวะสงบไม่เกิดการกลับเป็นซ้ำและสามารถใช้ลิเทียมได้โดยมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยาสูงสุด

เอกสารอ้างอิง

1. Hirschowitz J, Kolevzon A, Garakani A: The pharmacological treatment of bipolar disorder: the question of modern advances. *Harv Rev Psychiatry* 2010, 18:266-278
2. Bielecka AM, Obuchowicz E. Antiapoptotic action of lithium and valproate. *Pharmacol Rep* 2008;60(6):771-82.
3. Timmer RT, Sands JM. Lithium Intoxication. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:666-74.
4. Oliveira JL, Silva Júnior GB, Abreu KL, Rocha Nde A, Franco LF, Araújo SM, Daher Ede F. Lithium nephrotoxicity. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(5): 600-6
5. Ferrier, IN, Ferrie, LJ, Macritchie, KA. Old drug, new data: revisiting... lithium therapy . *Advances in Psychiatric Treatment* 2006;12: 256-264.
6. Price L H, Heninger GR. Lithium in the treatment of mood disorders. *N Engl J Med* 1994;331:591.
7. Raja M. Lithium and kidney, 60 years later. *Curr Drug Saf* 2011;6(5):291-303.
8. Grünfeld JP, Rossier BC. Lithium nephrotoxicity revisited. *Nat Rev Nephrol*. 2009; 5: 270-276
9. Kortenoeven ML, Schweer H, Cox R, et al. Lithium reduces aquaporin-2 transcription independent of prostaglandins. *Am J Physiol Cell Physiol* 2012; 302:C131.
10. Bendz H, Aurell M, Balldin J, et al. Kidney damage in long-term lithium patients: a cross-sectional study of patients with 15 years or more on lithium. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9:1250.
11. Batlle DC, von Rott AB, Gaviria M, Grupp M. Amelioration of polyuria by amiloride in patients receiving long-term lithium therapy. *N Engl J Med* 1985; 312:408.

12. Bedford JJ, Weggery S, Ellis G, et al. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: renal effects of amiloride. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3:1324.
13. Stasior DS, Kikeri D, Duel B, Seifter JL. Nephrogenic diabetes insipidus responsive to indomethacin plus dDAVP. N Engl J Med 1991; 324:850.
14. Markowitz GS, Radhakrishnan J, Kambham N, Valeri AM, Hines WH, D'Agati VD. Lithium nephrotoxicity: a progressive combined glomerular and tubulo interstitial nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2000;11:1439-48.
15. Hestbech J, Hansen HE, Amdisen A, Olsen S. Chronic renal lesions following long term treatment with lithium. Kidney Int.1977;12:205-13.
16. Presne C, Fakhouri F, Noël LH, Stengel B, Even C, Kreis H, et al. Lithium-induced nephropathy: rate of progression and prognostic factors. Kidney Int 2003;64:585-92.
17. Coskunol H, Vahip S, Mees ED, Başçi A, Bayindir O, Tuglular I. Renal side-effects of long-term lithium treatment. J Affect Disord. 1997;43: 5-10.
18. Freeman MP, Freeman SA. Lithium: clinical considerations in Internal Medicine. Am J Med. 2006;119: 478-81.
19. Hundley JC, Woodrum DT, Saunders BD, Doherty GM, Gauger PG. Revisiting lithium-associated hyperparathyroidism in the era of intraoperative parathyroid hormone monitoring. Surgery. 2005;138: 1027-31.
20. Gregoor PS, Jong GM. Lithium hypercalcemia, hyperparathyroidism, and cinacalcet. Kidney Int 2007; 71:470.