

مسمومیت لیتیوم

دکتر مریم اطمینانی اصفهانی^۱، دکتر محمدرضا جوادی^۲، دکتر خیراله غلامی^۳

۱. دستیار گروه بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲ و ۳. اعضای هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

با مشکلات اعصاب و روان به کار برده شد. لیتیوم امروزه در طب به منظور درمان بیماران مانیک دپرسیو و مانیای حاد به کار می‌رود. همچنین به عنوان پروفیلاکسی در بیماران با سر درد کلاستر و نیز به عنوان محرک تولید گلبول سفید در بیماران نوتروپنیک استفاده می‌شود. با توجه به پنجره درمانی باریک این دارو و احتمال بالای خودکشی توسط لیتیوم از طرف بیماران مصرف کننده آن خطر مسمومیت با این دارو زیاد می‌باشد.

■ مکانیسم عمل

جزئیات مکانیسم عمل لیتیوم پیچیده و نامشخص

لیتیوم برگرفته از کلمه یونانی lithos به معنی سنگ بوده و در سال ۱۸۱۸ در آزمایشگاهی در برزیل کشف شد. این کاتیون یک ظرفیتی، سبک ترین فلزی است که تا کنون شناخته شده و در جدول تناوبی عضو گروه فلزات قلیایی و هم گروه با سدیم و پتاسیم می باشد.

اولین مصرف پزشکی لیتیوم مربوط به دهه ۱۸۰۰ است که برای نفرس به کار برده شد. در اوائل دهه ۱۹۰۰ به عنوان جایگزین نمک خوراکی در افراد دارای پر فشار خونی یا نارسایی احتقانی قلب مصرف می‌شد که به علت کشندگی زیاد سریعاً ممنوع شد. سال ۱۹۴۹ برای اولین بار در بیماران

است ولی به طور کلی باعث مهار آگونیست‌های آدنیلیل سیکلاز و مهار G پروتئین‌های درگیر ضمن تخلیه اینوزیتول‌های مغزی هم‌چنین باعث تقویت اثر سروتونین و افزایش پاسخ نورواندوکرین به آگونیست‌های سروتونین می‌شود.

■ فارماکوکینتیک و توکسیکوکینتیک

لیتیوم بعد از بلع به طور کامل و سریع در معده و روده کوچک جذب می‌شود. حداکثر غلظت سرمی بعد از ۲ تا ۳ ساعت رخ می‌دهد و جذب گوارشی بعد از ۸ ساعت کامل می‌شود. جذب و وقوع حداکثر سطح سرمی دارو در مسمومیت به تأخیر می‌افتد. غلظت درمانی این دارو ۰/۳ - ۱/۶ mmol می‌باشد.

توزیع لیتیوم در بدن یکسان نبوده به طوری که غلظت آن در مایع مغزی نخاعی ۴۰ تا ۶۰ درصد غلظت پلاسما می‌باشد و این نسبت حتی در بیماران که دچار سمیت می‌شوند هم تغییر نمی‌کند.

لیتیوم در پلاسما به صورت Li^+ آزاد حرکت می‌کند و اتصال پروتئینی واضحی ندارد. حجم توزیع آن ۰/۶ - ۱ L/Kg می‌باشد. نیمه عمر حذف آن در ابتدای مصرف ۱۲ ساعت و بعد از چند هفته از درمان به ۲۲ ساعت می‌رسد. این نیمه عمر در افراد مسن و کسانی که فعالیت کلیوی شان مختل شده ممکن است افزایش یابد.

در سمیت حاد نیمه عمر لیتیوم به حدود ۲۱ ساعت و در سمیت مزمن به حدود ۳۲ ساعت می‌رسد. راه اصلی دفع کلیوی (۹۵ درصد) بوده و میزان

کمی از آن از راه مدفوع دفع می‌شود. هم‌چنین وجود لیتیوم در عرق، بزاق و شیر گزارش شده است. در افراد بالغ با عملکرد کلیوی طبیعی، کلیرنس دارو ۲۵ - ۳۵ ml/min می‌باشد.

لیتیوم به صورت آزاد فیلتر شده و بیشتر از ۸۰ درصد توسط توبول پروکسیمال باز جذب می‌شود. میزان کمی هم باز جذب در قوس هنله و توبول دیستال دارد.

شرایط فیزیولوژیک مانند ازدست دادن حجم به دنبال بیماری‌های تب دار یا از دستگاه گوارش، مدرها و مصرف بیش از حد ملین‌ها که باعث جلوگیری از دفع سدیم می‌شوند، منجر به افزایش سطح لیتیوم می‌گردند.

هم‌چنین با مصرف دراز مدت لیتیوم اختلال در توانایی تغلیظ کلیه و به دنبال آن دیابت نفروپاتیک بیمزه گزارش گردیده است.

■ تظاهرات بالینی

مسمومیت با لیتیوم را می‌توان به سه دسته اصلی تقسیم کرد: حاد، حاد روی مزمن و مزمن

□ سمیت حاد

از علائم زودرس سمیت حاد با لیتیوم تهوع استفراغ و اسهال می‌باشد که می‌تواند منجر به از دست دادن حجم قابل توجهی از مایعات بدن گردد. به دنبال علائم زودرس، سبکی سر و گیجی گزارش شده است. به دلیل توزیع آهسته لیتیوم در CNS علائم نورولوژیک دیرتر بروز پیدا می‌کند.

لیتیوم می‌تواند باعث ناهنجاری‌های الکتروکاردیوگرافیک شود که معمول‌ترین آن‌ها

هایپوتیریویدی - میگزدا - دیابت بیمزه نفروپاتیک
مننژیت، انسفالیت، لرزش، سمیت با فلزات و شبه
فلزات، اثرات اکستراپیرامیدال نورولپتیکها شامل
NMS - سمیت داروهای: تتوفیلین، فنوتیازینها
ضد افسردگیهای حلقوی، MAOI، فنی توین
والپروئیک اسید.

□ تشخیص

تشخیص بر پایه سه اصل است: تاریخچه
غلظت سرمی لیتیوم و علائم بالینی. بیماری که
سابقه مصرف را نمی دهد، بر اساس تغییر وضعیت
ذهنی، هایپرفلکسی، لرزش، افزایش تون عضلات
و دیابت بی مزه باید به سمیت لیتیوم شک کرد.

□ درمان

- ۱ - اقدامات ابتدایی شامل ABC: باز بودن
راههای هوایی (Airway)، تنفس (Breathing)
ثبات قلب و عروق و گردش خون (Circulation)
- ۲ - ارزیابی فرمولاسیون دارو جهت تعیین
معمولی یا آهسته رهش بودن دارو.
- ۳ - تشخیص نوع سمیت (حاد، مزمن، حاد
روی مزمن)

■ سمیت زدایی از دستگاه گوارش

ابتدا باید برای بیمار یک ارزیابی مضار در مقابل
منافع (Risk-to-Benefit) جهت سم زدایی
دستگاه گوارش در نظر گرفته شود.
باید دو عامل مد نظر باشد:

- ۱ - در مسمومیت حاد علائم گوارشی مثل تهوع
و استفراغ وجود دارد و سم زدایی خود به خودی
زودتر شروع شده است.

Flat یا Invert شدن موج T است. طولانی شدن
QT هم محتمل است. ولی کلاً عوارض قلبی این
دارو کم است و حتی در دوزهای بالا دیس ریتمی
و اختلال عملکرد شدید قلبی با آن نادر است.

□ سمیت مزمن

اولین علامت در اکثر گزارشها، علائم عصبی
ذکر می شود و نکته مهم این است که سمیت
عصبی با غلظت سرمی ارتباطی ندارد.
لرزش عارضه ای است که در مصرف مزمن
دارو دیده می شود و در سمیت افزایش می یابد.
سایر یافتهها شامل فاسیکولیشن، هایپرفلکسی
حرکات کره ای شکل، کلونوس، دیس آرتری
نیستاگموس و آتاکسی است. معمولاً می توان شاهد
تغییر وضعیت ذهنی نیز از گیجی تا کما بود. بروز
این تظاهرات ترتیب خاصی نداشته و ممکن است
یک یا چند مورد از آن مشاهده شود.

□ سمیت حاد روی مزمن

این سمیت وقتی بروز پیدا می کند که بیماری
که به صورت مزمن لیتیوم مصرف می کند ناگهان
تعداد اضافی از دارو را عمداً یا سهواً مصرف کند.
در این نوع مسمومیت ما شاهد علائم گوارشی و
عصبی بطور همزمان بوده و تشخیص و درمان
آن مشکل است. تفسیر غلظت سرمی این بیماران
آسان نبوده و بنابراین، درمان باید بر اساس علائم
بالینی طراحی گردد.

■ تشخیص افتراقی سمیت لیتیوم

هایپوگلاسمی - سایکوز (سندرم قطع سداتیو
هیپنوتیکها، اتانول، باربیتوراتها) - تیروتوکسیکوز -

کرد. البته، بهتر است تجویز مکمل به صورت IV باشد تا ظرفیت SPS را کم نکند. به نظر می‌رسد تک دوز SPS به میزان ۱ g/kg می‌تواند مفید باشد بدون اثر بر سدیم و پتاسیم سرم.

■ شستشوی کامل روده (Whole Bowel Irrigation): بین تکنیک‌های سم زدایی گوارشی مؤثرترین راه است و می‌تواند تا ۶۷ درصد باعث کاهش غلظت سرمی لیتیوم بشود.

■ مایعات و الکترولیت‌ها

یکی از اهداف اولیه درمانی در سمیت حاد و مزمن لیتیوم جایگزینی ذخیره حجم داخل وریدی است. در بسیاری از موارد مسمومیت با لیتیوم بیماران دچار کاهش عملکرد کلیوی می‌شوند که به افزایش حجم پاسخ می‌دهد. بهترین انتخاب برای این منظور سدیم کلراید ۰/۹ درصد است. این مداخله درمانی باعث افزایش پرفیوژن کلیوی افزایش GFR و افزایش حذف لیتیوم می‌شود. معیار بالینی در رابطه با جایگزینی مایعات، رساندن میزان برون ده ادراری بیمار در حدود ۱ تا ۲ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در ساعت می‌باشد. البته جایگزینی مایعات در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه، نارسایی احتقانی قلب و بیماران مشکوک به دیابت بی مزه نفروپاتیکی (احتمال‌های پرتاترمی) باید با احتیاط انجام شود.

دیابت بی مزه نفروپاتیکی ناشی از لیتیوم با حذف دارو و اصلاح الکترولیت‌ها و آب آزاد اصلاح می‌شود. البته، موارد مقاوم نیز گزارش شده، که مصرف آمیلوراید این مشکل را تخفیف می‌دهد.

۲- فرآورده‌های معمولی به سرعت جذب می‌شوند و ممکن است فرصتی برای سم زدایی گوارشی نداشته باشیم.

راه‌های محدودی برای این منظور در دسترس داریم.

■ ایجاد تهوع و استفراغ با استفاده از شربت اپیکا یک راه استاندارد نیست و به‌طور کلی توصیه نمی‌شود.

■ اوروگاستریک لاواژ در درمان حاد هیچ نقشی ندارد مگر زمانی که داروی دیگری همزمان مصرف شده باشد.

■ استفاده از ذغال فعال توصیه نمی‌شود، چون لیتیوم یک کاتیون تک ظرفیتی است که جذب مناسبی به ذغال ندارد. از طرفی، خطراتی مانند کاهش سطح هوشیاری، آسپیراسیون و صدمه به راه هوایی و در مصرف همزمان با سوربیتول احتمال دهیدریشن دارد. البته، گاهی تنها یک تک دوز برای احتمال مسمومیت همزمان در سمیت حاد توصیه می‌شود.

■ سدیم پلی‌استایرن سولفونات (SPS) یک رزین تعویض یونی است که معمولاً برای درمان‌های پیرکالمی شدید به کار می‌رود. به علت شباهت لیتیوم به پتاسیم به نظر می‌رسد استفاده از این ماده می‌تواند مفید باشد. متأسفانه، دیده شده مصرف زیاد این ماده باعث‌های پیرکالمی شدید می‌شود و این مساله محدود کننده استفاده از این تکنیک است. در بیماران با کمبود پتاسیم واضح نباید از این روش استفاده کرد و برای بیماران با سطح پتاسیم پایین می‌توان مکمل پتاسیم تجویز

نشان می‌دهند مانند تغییر در وضعیت ذهنی. بیماران که نارسایی کلیوی دارند و علائم سمیت با لیتیوم را نشان می‌دهند.

بیمارانی که علائم سمیت را نشان نمی‌دهند ولی نمی‌توانند بار تحمیلی ناشی از سدیم را تحمل کنند مانند بیماران CHF، نارسایی کبدی، پانکراتیت و سپسیس به‌عنوان یک روش پیشنهادی در مورد غلظت‌های بالای 4mEq/L و غلظت‌های بالاتر از $2/5\text{mEq/L}$ در سمیت مزمن توصیه به دیالیز سریع شده است.

بعد از دیالیز به دلیل ادامه موازنه بخش داخل و خارج سلولی شاهد یک پدیده برگشتی (Rebound Effect) و در نتیجه افزایش غلظت لیتیوم خواهیم بود. بنابراین ۶ تا ۸ ساعت بعد از دیالیز بررسی مجدد سطح خونی دارو و متعاقب آن در صورت بالاتر بودن سطح خونی از 1mEq/L توصیه به تکرار همودیالیز می‌شود. قابل ذکر است انجام تکنیک‌های CRRT* می‌تواند باعث رفع این مشکل شود.

■ دیالیز صفاقی

علی‌رغم اثربخشی کمتر از همودیالیز، در صورت عدم دسترسی به همودیالیز توصیه می‌شود.

■ بستری

تمام بیماران بدون علامت با مصرف بیش از حد حاد یا حاد روی مزمن باید در بیمارستان تحت مایع درمانی قرار گرفته و از لحاظ علائم مسمومیت تحت مراقبت باشند.

البته به دلیل افزایش بازجذب لیتیوم و بروز اختلال حجم احتمالی مصرف این دارو به‌صورت معمول توصیه نمی‌شود.

از دیورز فشاری با مدر لوپ (فروزماید) اسموتیکها (مانیتول)، مهارکننده‌های کربنیک انیدراز (استازولامید) و مهارکننده‌های فسفودی استراز (آمینوفیلین) باید پرهیز کرد، چون ممکن است در ابتدا کمی باعث افزایش دفع لیتیوم بشوند ولی با تخلیه آب و نمک باعث افزایش احتباس دارو می‌شوند. استفاده از سدیم بی‌کربنات برای افزایش دفع لیتیوم سودمندتر از سدیم کلراید نیست. در عوض می‌تواند منجر به‌هایپوکالمی، آلكالمی و افزایش بار مایع بشود. بنابراین، باید از مصرف آن اجتناب کرد.

■ همودیالیز

از آنجایی که لیتیوم یک یون کوچک با حجم توزیع کم و محلول در آب است و اتصال پروتئینی کمی دارد، همودیالیز روش مناسبی جهت افزایش میزان خروج آن از بدن است. همودیالیز باعث کاهش نیمه عمر پلاسمایی لیتیوم (از حدود ۲۳ ساعت به ۳/۶ تا ۵/۷ ساعت) و افزایش کلیرانس تام لیتیوم (از حدود ۲۶/۵ میلی لیتر در ساعت به ۶۳ تا ۱۱۴ میلی لیتر در ساعت) می‌شود.

اگرچه در رابطه با همودیالیز معیار ثابت و مورد اتفاق نظری از سوی متخصصین ارایه نشده است ولی در موارد زیر همودیالیز به‌عنوان روش انتخابی توصیه می‌شود:

بیمارانی که علائم شدیدی از سمیت عصبی

کمتر از 2mEq/L باشد بعد از ارزیابی روانشناسی می‌توانند مرخص شوند.

زیرنویس

* Continious Renal Replacement Therapy

منابع

1. Haddad M, Shannon M, Winchester J. Clinical management of poisoning and drug overdose. 3rd ed. WBSAU NDRS Company; 1998:33
2. Brent J, Wallace K, Burkart K, Phillips S. Critical care toxicology. 1st ed. Elsevier Mosby; 2005:46
3. Flomenbaum N, Goldfrank L, Hoffman R, Howland M, Lewin N, Nelson L. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 8th ed. Mc Graw-Hill; 2006:68
4. Koda-kimble M, Yee Young L, Kradjan W, Guglielmo B, Alldrey B, Corelli R. Applied Therapeutics: The clinical Drug use. 8th ed. Lippincott Williams and Wilkins; 2005:80
5. Waring W. Management of Lithium Toxicity: Review Article. Toxicol Rev 2006.

بیماران با علایم مسمومیت حاد، حاد روی مزمن یا مزمن باید در بیمارستان بستری شوند و ارزیابی‌ها و درمان‌های بیشتری روی آن‌ها صورت بگیرد. بیماران با سمیت شدید باید در ICU بستری شوند.

اندیکاسیون‌های بستری در ICU شامل موارد

زیر می‌باشد:

۱- غلظت‌های بالاتر از حد درمانی

۲- افزایش سطح سرمی لیتیوم

۳- علایم بارز تظاهر سمیت مثل تغییر در وضعیت ذهنی، سفتی عضلانی، هایپررفلکسی ناپایداری سیستم قلبی عروقی یا سایر ارگان‌ها. بیماران که برای بیش‌تر از ۲۴ ساعت بدون علامت باقی بمانند و سطح لیتیوم سرم آن‌ها

