

2

“ผู้ป่วยโรคจิตเรื้อรังซึม เคนเซ”

ผู้ป่วยเป็นหญิงไทยเชื้อจีนหม้ายอายุ 65 ปี จาก อ.พระประแดง

อาการสำคัญ

ซึม พุดน้อย มา 4 วัน

ผู้ป่วยอาศัยอยู่กับลูกสาวผู้เป็นผู้ดูแลผู้ป่วย 4 วันก่อนมาโรงพยาบาลลูกสาวผู้ป่วยสังเกตว่าผู้ป่วยพุดน้อยลง ซึม ง่วงจะหลับ ต่อมาผู้ป่วยเดินเซๆ บางครั้งล้มและลุกลำบาก พร้อมกันจำผู้ป่วยด้วยกันไม่ได้ จึงถูกพามาโรงพยาบาล

ผู้ป่วยไม่ได้ทำงานอะไรและป่วยเป็นโรคอารมณ์เปลี่ยนแปลงแบบ 2 ขั้ว (Bipolar disorder) มาหลายปี รักษาเป็นประจำที่โรงพยาบาลทางจิตประสาทและได้ยารับประทานอยู่ 4 ชนิดมาเป็นระยะเวลานาน

อภิปราย

ผู้ป่วยรายนี้มีอาการจากสมองทำงานผิดปกติที่น่านึกถึง toxic/metabolic encephalopathy มากกว่าสมองอักเสบ (encephalitis) เพราะไม่มีไข้ คงจะต้องถามเรื่องยารักษาโรคจิตก่อน เช่น ยากล่อมจิตประสาทซึ่งถ้ากินมากไปก็ซึมและเดินเซแบบผู้ป่วยรายนี้ได้ และโดยเฉพาะยา lithium carbonate ซึ่งเป็นยารักษาโรคนี้ได้ดีแต่ถ้ามากไปก็เกิดเรื่องได้

ประวัติเพิ่มเติม

ผู้ป่วยกิน Haloperidol ขนาด 5 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง Benzhexol 2 mg วันละ 2 เม็ด ควบคู่กันไป นอกจากนี้ก็มี Lithium carbonate 300 mg หลังอาหารเช้า-เย็น และ Lorazepam 1 mg ก่อนนอน

ผลการตรวจร่างกาย

T 37°C PR 78 regular BP 120/80

drowsy, no neck stiffness

Fundi: normal Pupils: equal, 2 mm. in diameter and reacted to light

Limbs: increased tone in all ankle clonus + R>L

DTR's symmetrical 3+

P ↑ ↓

อภิปราย (ต่อ)

ผลการตรวจร่างกายก็เข้าได้กับ toxic/metabolic encephalopathy ควรจะเจาะเลือดหาระดับ Lithium และตรวจเลือดโดยเฉพาะ electrolytes, BUN, Cr, SGOT, PT และตรวจปัสสาวะ

ผลการตรวจพิเศษ

Hb 10.7 Hct. 31.6 Platelets 270,000

MCV 86 MCHC 33.9

WBC 15,700 N 89 L 5 M 6

ระดับ Lithium ในเลือด 3.92

TOXICO Scan โดยวิธี REMED1 พบ benzquinamide metabolite เฉพาะในวันแรกครับ

BUN 44 Cr 2.0 FBS 108 UricAcid 10.9

Na 138 K⁺ 3.99 Cl⁻ 108

Ca²⁺ 8.7 Inorg. Phos. 2.4 Mg²⁺ 2.3 mg/dl

SGOT 24 PT 26

TP 82.3/alb 36.5

Arterial Blood gas, Urine, CSF and CT brain: no abnormality

ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่ามีอาการจาก lithium intoxication ได้รับน้ำเกลือทั้งทางปาก และทาง IV drip ติดต่อกัน 4 วัน อาการค่อยๆ ดีขึ้น อยู่โรงพยาบาล 6 วันก็กลับบ้านได้ ได้ตรวจระดับ lithium ทุกวันพบว่าลดลงตามลำดับจาก 2.92 เป็น 1.84 1.23 และ 0.75 mmol/L

อภิปรายเพิ่มเติม

แพทย์นำ Lithium carbonate มาใช้ในการรักษาโรคจิตประสาทตั้งแต่ ค.ศ. 1948 เพราะเป็นยาที่ให้ผลดีมาก ในช่วงก่อนหน้านั้นผู้ป่วยเป็นจำนวนมากต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล โรคจิต แต่เมื่อมียาอย่าง lithium และยาด้านซึมเศร้า รวมทั้งยารักษาจิตประสาทที่ถูกค้นพบและนำมาใช้ ในช่วงเวลานั้นทำให้ผู้ป่วยเป็นจำนวนมากได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกได้ (เอกสารหมายเลข 1) ยา lithium มีราคาถูกแต่เกิดพิษต่อสมองได้ง่าย บางครั้งผู้ป่วยมีอาการต่างๆ ที่ระดับยาในเลือดยังอยู่ใน therapeutic range โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ ผู้ป่วยมักจะมีอาการซึม มือสั่น (ทั้งแบบ tremor หัวไปและ asterixis) แขนขากระตุกแบบ myoclonus (เอกสารหมายเลข 2) มี ataxia มีตากระตุกแปลกๆ เช่น downbeat nystagmus และ periodic alternating nystagmus (เอกสารหมายเลข 3 และ 4) และมีอาการลมชักได้ ในบางรายเมื่อหยุดยาแล้วอาการที่กล่าวมาบางครั้งไม่หายไปถึงแม้จะดีขึ้นโดยเฉพาะ cerebellar dysfunction (เอกสารหมายเลข 5) เนื่องจาก Li⁺ มี therapeutic index ที่ต่ำ (2-3) ประกอบกับมียาอื่นๆ บางชนิดที่ผู้ป่วยอาจจะใช้ร่วมด้วย เช่น NSAID's, ACE inhibitors และยาขับปัสสาวะที่มีผลต่อการขับ Li⁺ ออกจากไต ผู้ป่วยจึงควรได้รับการตรวจเลือดวัดระดับ Li⁺ เป็นประจำ ระดับยาในเลือดค่อนข้างเปลี่ยนแปลงง่าย บางครั้งระดับยาที่ตรวจเลือดตอนเช้าอยู่ในระดับ 1 mEq.ต่อลิตรซึ่งใช้ได้ แต่ Li⁺ อาจเกิด "ทำพิษ" ได้ ตอนกลางวัน หลังทานยาเมื่อระดับยาสูงสุดอาจเป็น 2 ถึง 3 เท่า ในรายที่มีอาการมากและระดับยาในเลือดสูงมาก ควรทำ haemodialysis (เอกสารหมายเลข 6 และ 7) Lithium เป็นยาที่น่าสนใจมาตลอดตั้งแต่นำมาใช้ ยิ่งปัจจุบันยังมีผู้สนใจมากขึ้น หลังจากที่เรามีความรู้เกี่ยวกับ ion channels มากขึ้นและมีโรคที่เป็นจาก channelopathy เป็นจำนวนไม่น้อย

หลายคนคงพอจำได้ว่า lithium (Li⁺) เป็นธาตุ (element) ชนิดหนึ่งจัดอยู่ใน Periodic Table กลุ่ม IA กลุ่มเดียวกับ Na⁺ K⁺ Rb (Rubidium) และ Cs (Cesium) Li⁺ มี atomic weight แค่ 7 แต่ Na⁺ อะตอมหนัก 23 และ K⁺ หนักถึง 39 ส่วน Ca²⁺ และ Mg²⁺ อยู่ใน กลุ่ม IIA (เอกสารหมายเลข 8)

Na⁺ และ Li⁺ มีลักษณะบางอย่างคล้ายคลึงกัน เราจึงไม่แปลกใจที่ Li⁺ ที่อยู่ในยาจึงมีผลต่อ Na⁺ channel ในส่วนต่างๆ ของร่างกายโดยเฉพาะที่ระบบประสาท นอกจากใช้รักษาโรคจิต อารมณ์แบบ 2 ชั่วโมงแล้ว Lithium ยังเป็นยาที่ใช้รักษาโรคปวดศีรษะแบบ Cluster headache ได้ดี

เมื่อเร็วๆ นี้ก็มีเรื่องเกี่ยวกับการทดลองให้ lithium แก่หนูที่เป็นโรคสมองเสื่อมแบบ อัลไซเมอร์พบว่าสมองผลิต amyloid-peptide น้อยลง น่าจะเอามาลองใช้ในคนสมองเสื่อมประเภทนั้นบ้าง (เอกสารหมายเลข 9) ส่วนในเรื่องที่ว่าทำไม lithium ใช้ได้ผลในการรักษาโรคจิตประสาทที่พูดถึง

เพิ่งมีบทความที่น่าสนใจมากเกี่ยวกับเรื่องนี้ในวารสาร Nature : science update. online ซึ่งผมแนะนำให้แพทย์ผู้สนใจอย่าพลาด (เอกสารหมายเลข 17) สำหรับผู้ที่อยากทราบอะไรใหม่ๆ เกี่ยวกับโรคจิตประสาทแบบอารมณ์ 2 ขั้ว ก็เพิ่งมีบทความทบทวนเรื่องนี้ลงตีพิมพ์เมื่อ 3 เดือนก่อนนี้ในวารสารที่คงจะหาอ่านได้ง่าย (เอกสารหมายเลข 18)

ผลการตรวจที่น่าสนใจอีกอย่างหนึ่งในผู้ป่วยรายนี้ก็คือ peripheral leukocytosis ซึ่งเป็นผลข้างเคียงจากการใช้ lithium ซึ่งไปกระตุ้น monocytes ให้หลั่ง colony stimulating factor ที่ไปกระตุ้นเซลล์ต้นกำเนิดให้เพิ่มมากขึ้น Lithium ยังมีผลต่ออวัยวะสำคัญๆ อื่นในร่างกายของเราอีกด้วย เช่น ต่อมไทรอยด์ เคยมีรายงานทำให้ต่อมเป็นพิษ (เอกสารหมายเลข 10) และในผู้ป่วยที่เป็นโรค autoimmune ที่ต่อมอยู่แล้ว Lithium อาจจะไปเพิ่มระดับ antibody ทำให้เกิดภาวะพร่องไทรอยด์ฮอร์โมนชัดขึ้นหรือ เร็วขึ้นได้ (เอกสารหมายเลข 11, 12 และ 13) ผู้ป่วยรายนี้จึงควรได้รับการตรวจ thyroid function และ thyroid autoantibodies ด้วย

ยังมียาอีกหลายชนิดนอกจาก lithium ที่ทำให้เกิดโรคทางระบบประสาท ผู้สนใจอาจหาอ่านได้จากหนังสือตามเอกสารหมายเลข 14 ซึ่งเป็นหนังสือที่อายุรแพทย์ผู้ชอบสะสมตำราควรมีไว้สำหรับประสาทแพทย์ ที่ควรทราบเกี่ยวกับพิษจาก lithium ต่อระบบประสาทก็คือ lithium อาจทำให้มีอาการแสดงคล้ายโรค Creutzfeldt-Jakob ได้มากที่สุด (เอกสารหมายเลข 15 และ 16) เพราะฉะนั้นก่อนจะรีบให้การวินิจฉัยผู้ป่วยว่าเป็นโรคดังกล่าว อย่าลืมเรื่องนี้ !

แนะนำเอกสาร

- 1) Emery AH. The madhouse by Francisco Goya. *Neurology in Art. Pract Neurol 2003; 3: 176-7.*
- 2) Caviness JN, Evidente VG. Cortical myoclonus during lithium exposure. *Arch Neurol 2003; 60: 401-4.*
- 3) อรรถสิทธิ์ เวชชาชีวะ: ตากระตุกเวลามองลง ใน เรียนอายุรศาสตร์จากกรณีผู้ป่วย เล่ม 3 บริษัท ซีลค์โรดพับบลิเชอร์เอเยนซี จำกัด กรุงเทพฯ พ.ศ. 2546 หน้า 55-65.
- 4) Lee MS, Lessell S. Lithium-induced periodic alternating nystagmus. *Neurology 2003; 60: 344*
- 5) Donaldson I MacG, Cunningham J. Persisting neurologic sequelae of lithium carbonate therapy. *Arch Neurol 1983; 40: 747-*
- 6) Baldessarini RJ, Tarazi FI. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. Psychosis and mania. In: Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis*

of Therapeutics. Tenth Edition. Eds: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. McGraw-Hill International Edition. 2001 pp. 507-12.

- 7) Thanacoody HKR, Thomas SHL. Antidepressant poisoning. Clin Med 2003; **3**: 114-8.
- 8) Cotton FA, Wilkinson G. Advanced inorganic chemistry. Fifth Edition. John Wiley & Sons. New York. 1988 pp. 123-42.
- 9) De Strooper B, Woodgett J. Alzheimer's disease: Mental plaque removal. Nature 2003; **423**: 392-3.
- 10) Barclay ML, Brownlie BE, Turner JG, Wells JE. Lithium associated thyrotoxicosis: a report of 14 cases, with statistical analysis of incidence. Clin Endocrinol (Oxf) 1994; **40**: 759-64.
- 11) Bocchetta A, Mossa P, Veluzzi F, Mariotti S, Zompo MD, Loviselli A. Ten-year follow-up of thyroid function in lithium patients. J Clin Psychopharmacol 2001; **21**: 594-8.
- 12) Lazarus JH. The effect of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. Thyroid 1998; **8**: 909-13.
- 13) Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. Current concepts. N Engl J Med 2003; **348**: 2646-55.
- 14) Mastaglia FL. Iatrogenic (drug-induced) disorders of the nervous system. In: Neurology and General Medicine. Third Edition. Ed. Aminoff MJ. Churchill Livingstone, New York. 2001 pp. 593-615.
- 15) Smith SJM, Kocen RS. A Creutzfeldt-Jakob like syndrome due to lithium toxicity. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988; **51**: 120-3.
- 16) Kikyo H, Furukawa T. Creutzfeldt-Jakob-like syndrome induced by lithium, levomepromazine, and phenobarbitone. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; **66**: 802-3.
- 17) Pilcher HR. The ups and downs of lithium. Nature Science update. <http://www.nature.com>. 22 September 2003.
- 18) Belmaker RH. Bipolar disorder. N Engl J Med 2004; **351**: 476-86.