

پژوهش در پزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی
سال ۲۱، شماره ۳، صفحات ۱-۷ (مهر- آذر ۱۳۷۶)

مقاله‌های پژوهشی (ORIGINAL ARTICLES)

مقایسه اثرات درمانی و عوارض جانبی سطوح مختلف لیتیوم در درمان نگاهدارنده بیماران خلقی دو قطبی

دکتر حمید اشکانی و دکتر بهمن صالحی
مرکز آموزشی - درمانی حافظ، شیراز

خلاصه

در این پژوهش ۹۰ بیمار که طبق ملاکهای DSM-III-R تشخیص اختلال خلقی دو قطبی نوع I داشته‌اند و روی درمان نگاهدارنده لیتیوم بودند انتخاب شدند و دو سال تحت پیگیری قرار گرفتند. سپس آنان را بر سطح سرمی به دو گروه متفاوت، گروه یک (۳۸ نفر) با سطح سرمی لیتیوم بین ۰/۵۰-۰/۷۰ و گروه دوم (۳۸ نفر) با سطح سرمی بین ۰/۷۱-۰/۹۰ میلی‌اکیووالان در لیتر تقسیم کردیم. معدل سطح گروه اول ۰/۶۲ و گروه دوم ۰/۷۸ میلی‌اکیووالان در لیتر بود. این بیماران به طور مرتب پیگیری و سطح سرمی آنها با روش Flame Photometry اندازه‌گیری شدند. پس از جمع‌آوری نتایج مشاهده شد که ۱۳ نفر (۴۳ درصد) از ۳۸ بیمار گروه اول و ۸ نفر (۲۱ درصد) از ۳۸ بیمار گروه دوم بیماری‌شان عود کرد؛ به طوری که، خطر نسبی عود در گروه اول ۱/۶ برابر گروه دوم بود. همچنین عوارض جانبی شایع لیتیوم در گروه دوم بیشتر از گروه اول بود.

مقدمه

از بین اختلالات روانی، یکی از شایع‌ترین و ناتوان‌کننده‌ترین آنها، اختلالات خلقی دو قطبی است که به علت ویژگی دوره‌ای آن به صورت افسردگی و شیدایی - علاوه بر اینکه مشکلاتی برای فرد مبتلا ایجاد می‌کند - باعث صرف هزینه‌های بسیار درمانی در دوره‌های حاد به علت اشغال تخت‌های بخش‌های روانی و نیز سبب سلب آسایش، اتلاف وقت و انرژی جمع‌کثیری از نزدیکان بیمار و جامعه می‌شود.

دوره‌های حاد شیدایی این بیماران با کربنات لیتیوم با سطح سرمی بین $0.9/1.2$ میلی‌اکیووالان در لیتر و بعد از طی شدن این دوره، جهت پیشگیری و به تاخیر افتادن عودهای بعدی از کربنات لیتیوم با سطح سرمی پائین‌تر بین $0.6/1.0$ میلی‌اکی‌والان در لیتر استفاده می‌شود (۱). از طرفی کربنات لیتیوم دارای عوارض جانبی شایعی است: از جمله لرزش، افزایش وزن، پراداری، تهوع، استفراغ، طعم فلزی، بی‌خوابی و غیره که هرچه این سطح سرمی کمتر باشد عوارض جانبی کمتر خواهد بود. با توجه به ویژگی‌های این بیماران در عدم رعایت درمان دارویی وجود این عوارض جانبی خود مزید بر علت خواهد شد (۱). پس از کشف تاثیر لیتیوم در درمان دوره‌های حاد شیدایی و سپس درمان نگاهدارنده بیماران خلقی دو قطبی در سال ۱۹۴۹ توسط کاد (۲ و ۳) مطالعات بسیار زیادی در کشورهای مختلف در مورد درمان نگاهدارنده و اثر پیشگیری‌کننده لیتیوم در این بیماران انجام گرفت. در سال ۱۹۷۴ مجمع روانپزشکان آمریکا بر اساس این مطالعات سطح سرمی لیتیوم را بین $0.8/1.0$ میلی‌اکی‌والان در لیتر جهت این منظور پیشنهاد کردند. اما، ده سال بعد در ۱۹۸۴ اعضای هیات انستیتو کشوری سلامت روانی (National Institute of Mental Health) سطح سرمی لیتیوم بین $0.6/0.8$ میلی‌اکی‌والان در لیتر

را جهت درمان نگاهدارنده بیماران خلقی دو قطبی مطرح کردند (۵). از آن زمان تا کنون پژوهش‌های بسیار زیادی جهت قبول یا رد این سطح سرمی خلقی دو قطبی و یا سطوح سرمی دیگر انجام شده است. همچنین مطالعات دیگری در مورد نقش عوامل موثر دیگر - غیر از سطح سرمی مناسب - از قبیل استرسها، وضعیت جسمانی، تاریخچه خانوادگی مثبت و غیره در ایجاد دوره‌های عود این بیماران انجام شده است.

با توجه به تضادهای موجود در این پژوهشها و شرایط جغرافیایی، وضعیت فیزیکی اجتماعی و روانی خاص بیماران کشور ایران، این پژوهش بر آن است که با در نظر گرفتن دو گروه از بیماران فوق با سطح سرمی متفاوت لیتیوم و سپس تعیین میزان عودها، شدت عوارض جانبی لیتیوم در دو گروه و مقایسه آنها با هم به سطح سرمی لیتیوم مناسبی که اولاً" فاصله بین عودها طولانی‌تر و ثانياً عوارض جانبی کمتری داشته باشند برسیم. و در نهایت، این سطح سرمی را به عنوان یک سطح سرمی نگاهدارنده اختلالات خلقی دو قطبی نوع I پیشنهاد کنیم.

روش کار

این پژوهش در بخش اعصاب و روان مرکز آموزشی - درمانی بیمارستان حافظ شیراز به مدت دو سال - از فروردین ۷۲ تا اسفند ۷۳ - انجام شد؛ به طوری که، از بین بیش از ۲۰۰ بیمار خلقی دو قطبی نوع I بستری شده در این بخش و یا بیماران تحت پی‌گیری درازمدت درمانگاه اعصاب و روان، ۹۰ بیمار را بر اساس ملاکهای تشخیصی DSM-III-R برای بیماران خلقی دو قطبی نوع I یعنی وجود دستکم یک دوره شیدایی با معیارهای مزبور در گذشته یا اخیر - که منجر به بستری شدن یا مداخله درمانی به طور سرپایی شده باشند - بیش از شش ماه از شروع بیماری آنان و نیز حداقل سه ماه از آخرین

به طور سرپایی پیگیری می شدند.

از ۹۰ بیمار تحت مطالعه یکی از بیماران زن و ۷ مرد به دلایل نامعلومی در پیگیریها شرکت نکردند. همچنین ۶ نفر از بیماران زن، به دنبال قطع دارو، دوره های عود پیدا کردند که همگی از مطالعه کنار گذاشته شدند. از ۷۶ بیمار باقی مانده در پژوهش به طور تصادفی معدل سطح سرمی لیتیوم ۳۸ نفر بین ۰/۵۰-۰/۷۰ میلی اکی والان در لیتر و معدل سطح سرمی لیتیوم ۳۸ نفر بین ۰/۷۱-۰/۹۰ میلی اکی والان در لیتر بود که آنان را گروه اول و دوم نامگذاری کردیم. تعداد عودها، نوع آنها و همچنین فاصله بین دو عود در دو سال گذشته اندازه گیری می شد. پس از جمع آوری اطلاعات، برای تحلیل آماری آنها از آزمون مجذور خی استفاده شد.

یافته های پژوهش

برای یافتن مقدار واقعی و سطح سرمی لیتیوم هر بیمار ابتدا معدل آنها و سپس انحراف معیار را اندازه گیری کردیم که در خلال زمان با میانگین نمونه \pm تغییر معیار نشان داده می شود. در گروه اول دوز روزانه لیتیوم $737/9 \pm 197/4$ میلی گرم و سطح سرمی لیتیوم $0/62 \pm 0/50$ میلی گرم اکی والان در لیتر و در گروه دوم دوز لیتیوم $910/3 \pm 661/5$ میلی گرم و سطح سرمی لیتیوم $0/60 \pm 0/78$ میلی اکی والان در لیتر می باشد.

ویژگیهای جمعیتی دو گروه این پژوهش از لحاظ سن، میزان تحصیلات، سن شروع بیماری، طول مدت بیماری تفاوت معنی داری وجود نداشت. در صورتی که تفاوت سطح سرمی لیتیوم و مقدار لیتیوم مصرفی در بیماران دو گروه با $P \leq 0/01$ معنی دار می باشد. در انتهای پژوهش بیماری ۱۳ نفر (۳۴ درصد) از ۳۸ نفر گروه اول و ۸ نفر (۲۱ درصد) از گروه دوم بیماری عود کرد که از بین عودهای گروه اول ۶ نفر گرفتار افسردگی اساسی و ۷ نفر دچار شیدایی شدند. در صورتی که در

دوره شیدایی یا افسردگی آنان گذشته باشد و دارای ملاکهای تشخیصی تند چرخشی (وجود ۴ دوره یا بیشتر عود در یک سال گذشته)، اختلال سوء مصرف الکل و مواد مخدر نداشته، مبتلا به اسکیزوفرنی، اسکیزوافکتیو، اختلالات روانی عضوی، صرع، عقب ماندگی ذهنی، بارداری و دیگر بیماریهای پزشکی - که در آنها استفاده از لیتیوم ممنوع است - نباشند و این بیماران بتوانند لیتیوم را تحمل کنند. افرادی که از داروهای دیگر، غیر از داروهای ضد جنون و یا ضد افسردگی های سه حلقه ای، استفاده می کردند و از مطالعه کنار گذاشته شده بودند، انتخاب شدند و برنامه پژوهش و ضرورت آن برای فرد، فرد آنان شرح داده شد که همه این بیماران با رضایت کامل حاضر به همکاری شدند.

از بین این بیماران ۴۲ مرد و ۴۸ نفر زن ۱۴-۷۲ ساله بودند و تحصیلات بین صفر-۱۹ (بی سواد تا تحصیلات دانشگاهی) داشتند. لیتیوم، به صورت قرصهای ۳۰۰ میلیگرم کربنات لیتیوم تجویز شد و بسته به وضعیت بیمار و طول مدت درمان نگاهدارنده لیتیوم، بین یک تا سه ماه یکبار سطح سرمی لیتیوم آنها به روش Flame Photometry در آزمایشگاه بیمارستان حافظ با خونگیری از بیماران بین ۱۰-۱۲ ساعت بعد از آخرین دوز کربنات لیتیوم اندازه گیری و ثبت می شد. همچنین مقدار لیتیوم دریافتی، دوره های عود (شیدایی و افسردگی اساسی هیومانی و مرکب) بر اساس معیارهای تشخیصی DSM-III-R فاصله بین عودها و عوارض جانبی شایع لیتیوم از قبیل لرزش، پرادراری، افزایش وزن، تهوع، استفراغ، طعم فلزی و بی خوابی به صورت درجات ۱ و صفر (صفر = ندارد و ۱ = دارد) در پیگیریها درجه بندی و ثبت می شد. بیمارانی که دوره های عود پیدا می کردند بنا به تصمیم پزشک معالج و شدت آن در بخش اعصاب و روان بستری و یا اینکه با اضافه کردن لیتیوم و یا داروهای کمکی از قبیل ضد جنونها و یا ضد افسردگی ها

گروه دوم سه نفر افسردگی اساسی، ۵ نفر شیدایی و یک نفر هیپومانی (که از مطالعه کنار گذاشته شد) عود پیدا کرد (جدول ۱).

با استفاده از آزمون آماری مجذور خی در مورد تفاوت تعداد عود در کل دو گروه با $X^2=1/05$ و $P>0/3$ مشاهده شد.

نتایج نهایی پژوهش و همچنین مقایسه میزان عود و درصد میزان عوارض جانبی در بیماران دو گروه جهت

یافته از لحاظ کمی - نه آماری - با تعداد زیادی از مطالعات که حاکی از آن بود که اولاً، استفاده از لیتیوم به عنوان سطح نگاهدارنده فاصله عودها را طولانی‌تر می‌کند. از جمله، مطالعات شاووباستروپ ۱۹۶۷، ملیا (۷)، هولن و همکارانش (۸)، پرسن (۹)، استارس (۱۰)، سی‌پاچ (۱۱)، مارکارواجی ماندر (۱۲)، تریشیاساپس (۱۳) و کونل (۱۴)، پزیلو (۱۵) همسو می‌باشد؛ و ثانیاً، از لحاظ سطح سرمی با مطالعات واترز

عوارض جانبی		عود کرده‌ها						عود نکرده		گروه
		هیپومانی		شیدایی		افسردگی		درصد	تعداد	
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
۷۶	۲۹	۰	۰	۱۸	۷	۱۶	۶	۶۶	۲۵	اول
۸۹	۳۴	۳	۱	۱۰	۴	۸	۳	۷۹	۳۰	دوم

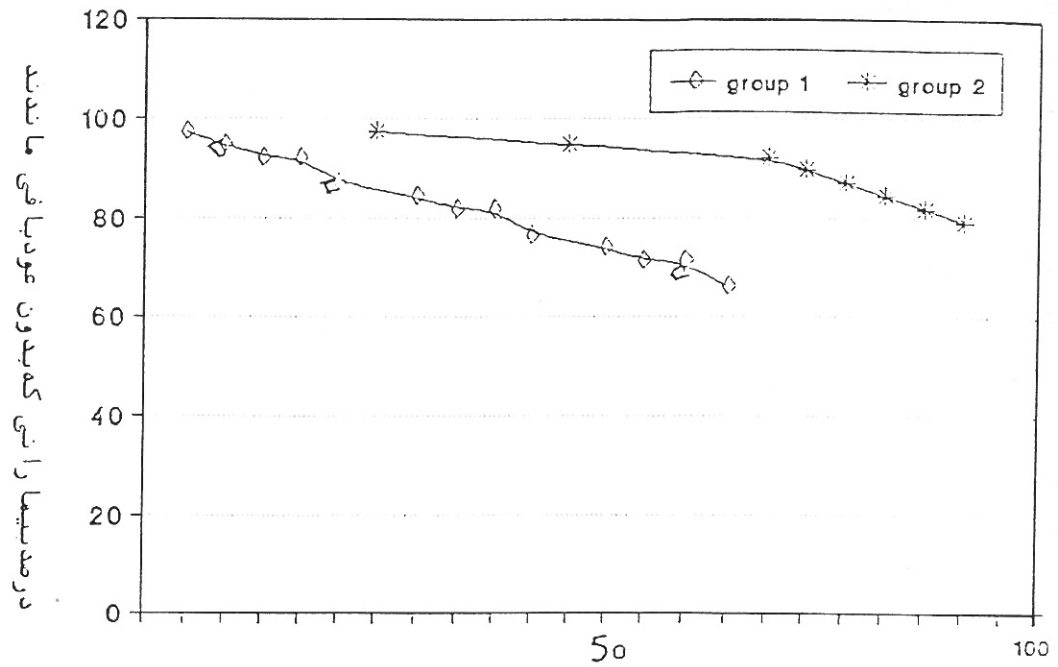
جدول ۱

سهولت کار در جدول ۱ و نمودارهای ۱ و ۲ دیده می‌شود.

بحث

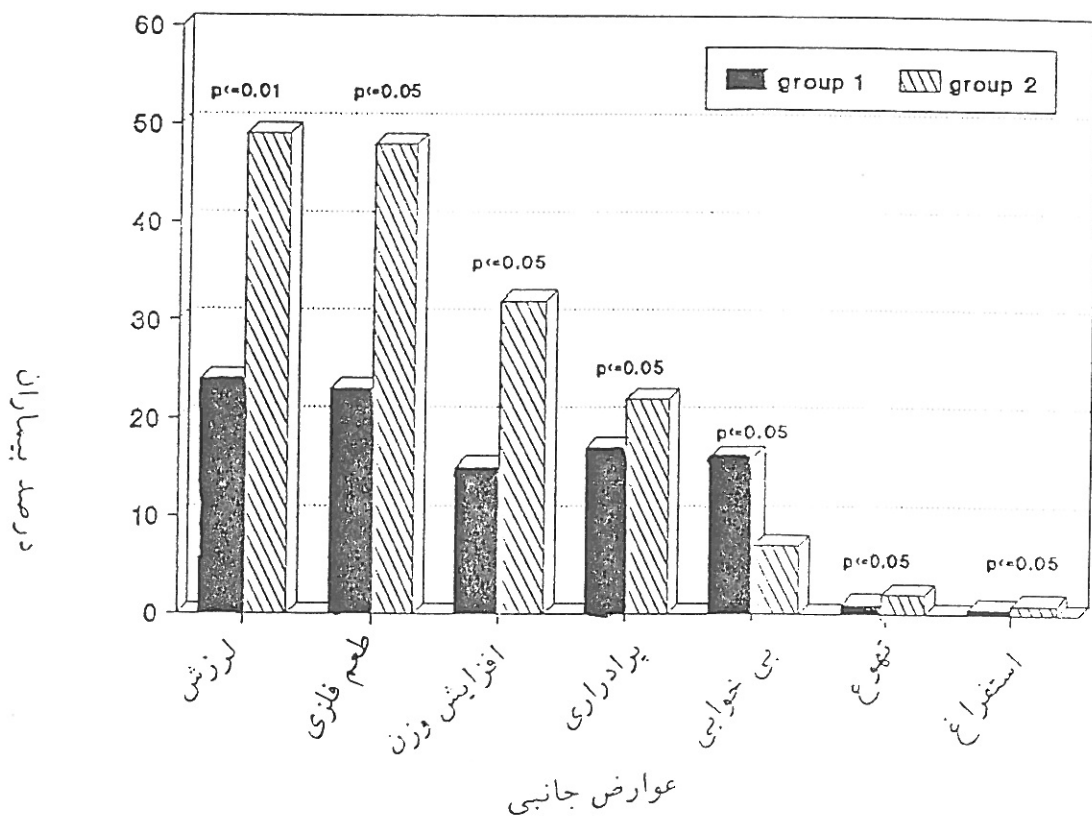
جمع‌بندی تحلیلهای آماری یافته‌هایی که از اندازه‌گیری سطح سرمی لیتیوم و تعداد عودها و فاصله بین آنها به دست آمد نشان داد که ۱۳ نفر از گروه دوم عود پیدا کردند؛ به طوری که، خطر نسبی عود در گروه اول ۱/۶ برابر بیشتر از گروه دوم می‌باشد. ولی از لحاظ تحلیل آماری به این نتیجه رسیدیم که تفاوت تعداد عود در دو گروه با $P>0/3$ و همچنین میزان عود به ازاء هر نفر از دو گروه با $P>0/25$ معنی‌دار نمی‌باشد. که این

و همکاران (۱۶) که معتقد بودند سطح سرمی لیتیوم پائین دارای عود بیشتر می‌باشد، همسو است. و با مطالعات عده‌ای از جمله ساشید هاران (۱۷) که سطح سرمی را بالاتر از ۰/۹ میلی‌اکی‌والان در لیتر پیشنهاد کردند، استارس (۱۰) که سطح سرمی را بین ۰/۴۵-۰/۷۰ میلی‌اکی‌والان در لیتر عنوان کرده‌اند؛ گلنبرگ و همکاران (۱۸) که سطح سرمی را بین ۰/۸-۱ میلی‌اکی‌والان در لیتر مطرح کردند؛ یانگ وای وای و همکاران (۱۹) که سطح سرمی را بین ۰/۵-۰/۸ میلی‌اکی‌والان در لیتر پیشنهاد کردند و مارتین ب کلر (۲۰) که سطح سرمی را بین ۰/۸-۱ بیان کردند متفاوت می‌باشد. اما از لحاظ جمع‌بندی تحلیلهای آماری یافته‌های پژوهش در مورد



فاصله زمانی از شروع مطالعه (هفته)

نمودار ۱) مقایسه فاصله بین دو عود در بیماران دو گروه



نمودار ۲) مقایسه درصد بیماران با بالا رفتن شدت عوارض جانبی در بیماران دو گروه

میزان عوارض جانبی لیتیوم این نتیجه به دست می آید که با اطمینان ۹۹ درصد، تفاوت دو گروه معنی دار می باشد. که این یافته با گروه زیادی از پژوهشها از جمله ساشیدهاران (۱۷)، استارس (۱۰)، گلنبرگ و همکاران (۱۸)، یانگ وای وای (۱۹) و مارتین ب کلر (۲۰) همسو می باشد: یعنی میزان عوارض جانبی لیتیوم در گروه اول کمتر از گروه دوم است. در پایان می توان نتیجه گرفت که سطح سرمی لیتیوم مناسب در درمان نگاهدارنده بیماران خلقی دوقطبی نوع I در مرکز آموزشی و درمانی حافظ شیراز بین $0/71-0/90$ میلی اکی والان در لیتر می باشد و هر چه دوره درمان نگاهدارنده طولانی تر باشد

میزان عود کمتر، فاصله بین دو عود طولانیتر و نیز میزان ایجاد دوره های شیدایی بیشتر از افسردگی است ولی از لحاظ آماری این تفاوت معنی دار نمی باشد (نمودار ۱). همچنین میزان عوارض جانبی لیتیوم در گروه دوم با سطح سرمی لیتیوم بین $0/71-0/90$ بیشتر از گروه اول با سطح سرمی بین $0/50-0/70$ میلی اکی والان در لیتر می باشد که بی خوابی در گروه اول بیشتر از گروه دوم، اما عوارض جانبی دیگر از قبیل لرزش، طعم فلزی، افزایش وزن، پراداری، تهوع و استفراغ در گروه دوم بیشتر از گروه اول می باشد که این تفاوت در لرزش و طعم فلزی بسیار بارزتر از دیگر عوارض جانبی است (نمودار ۲).

مراجع

- 1) Kaplan and Sadock. Lithium in comprehensive textbook of psychiatry, Williams and Wilkins, Baltimore, 1995.
- 2) Cade JFJ. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. Med J Aust 1949; 36: 349-352.
- 3) Cade J FJ. The story of lithium in discoveries in biological psychiatry. Ayd Fj, Ir. Blackwall B (eds) Philadelphia, JB, Lippincott Co, 1970, PP 218-229.
- 4) The current of lithium therapy: Report of the APA Task-Force. Am J Psychiatry 1975;132: 997-1001.
- 5) Consensus. Development Panel. NIMIT/NIH consensus development. conference. Statement on mood disorder: Pharmacologic prevention of recurrences. Am J Psychiatry 1985; 142: 469-476.
- 6) Bastrup PC, Schou M. Lithium as a prophylactic agent against recurrent depression and manic depressive psychosis. Arch Gen Psychiatry 1967; 16: 162-172.
- 7) Melia PI. Prophylactic Lithium: A double-blind trial in recurrent affective disorder. Br J Psychiatry 1970; 116: 621-629.
- 8) Hullen RP, McDonald R, Allsopp MNE. Prophylactic lithium in recurrent affective disorders. Lancet 1972; 1: 1044-1046.
- 9) Persson G. Lithium prophylaxis in affective disorders: An open trial with matched controls. Acta Psychiatr Scand 1972; 48: 498-479.
- 10) Maj M, Starce F, Nolf G and Kenali D. Minimum plasma lithium levels required for affective prophylaxis in DSM-III bipolar disorder; a prospective study. Pharmaco Psychiatr 1986; 19: 420-423.
- 11) Page C, Beriaim S, and Lappin F. A long term retrospective Follow-up study of patients treated with prophylactic lithium carbonate. British Journal of Psychiatry 1987; 150: 175-176.
- 12) Markar HR and Mander AJ. Efficacy of lithium prophylaxis in clinical practice. British Journal of Psychiatry 1989; 155: 496-500.
- 13) Trisha Suppes, et al. Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry 1991; 48: 1082-1088.
- 14) Ralph A O'connell, et al. Outcome of bipolar disorder on long-term treatment with lithium. British Journal of Psychiatry 1991; 159: 123-129.
- 15) Eric D, Peselow. Lithium prophylaxis of bipolar illness. Br J of Psychiatry 1994; 164: 208-214.
- 16) Waters B, Lapiere YG, Agnon A, et al. Determination of the optimal concentration of lithium of the prophylaxis of manic-depressive disorder. Biol Psy 1982; 17: 1323-9.
- 17) Sashidharan S P, et al. Plasma lithium levels and therapeutic outcome in the prophylaxis of affective disorders. A retrospective study. Brit J Psychia 1982; 140: 619-622.
- 18) Alan J, Gelenberg M D, et al. Comparison of standard and low serum levels of lithium for maintenance treatment of bipolar disorder. N Engl J Med 1989; 321: 1489-1493.
- 19) Yang YY, Yeh EK, Chang SS. Deng Hc, Lee Cf. Maintenance lithium - levels could be lowered: Based on Taiwanese and Danish studies. 1991; 90: 509-513.
- 20) Martin B, Keller M D, et al. Subsyndromal symptoms in bipolar disorder: A comparison of standard and low serum levels of lithium. Arch Gen Psychiatry 1992; 49: 371-376.

A comparison of serum lithium levels for maintenance therapy of bipolar mood disorder

Ashkani H, Salehi B.

SUMMARY

Numerous studies have been done on using low serum lithium levels for maintenance therapy of bipolar mood disorder over the past 30-40 years. In this study we sought for the most suitable serum lithium level that having longer relapse's interval periods and less side effects as to recommended it as a maintenance serum lithium level. Thus, we studied 90 patients with bipolar mood disorder (according to DSM-III-R) in a randomized, prospective trial, who were under maintenance lithium therapy and then distributed into two equal groups; group one with serum lithium level between 0.50-0.70 meq/lit and group two between 0.71-0.90 meq/lit., respectively.

The mean serum lithium level in group one was 0.62 meq/lit and 0.78 meq/lit for group two. Follow up was done consistently and their serum lithium levels was measured by flame photometry. After

gathering data, statistical analysis was performed by X^2 , result of this study shows that the differences between the two groups with respect to relapse rate with 99 percent reliability was significant, so that 13 patients (34 percent) out of 33 patients of group one and 8 patients (21 percent) out of 38 patients of group two relapsed, and the risk of relapse was 1.6 times higher among patients in group one than among group two.

Side effects, including tremor, polyuria, weight gain, nausea, vomiting, metallic taste and insomnia were more frequent in the second group.

We conclude that doses resulting in serum lithium levels between 0.71-0.90 meq/lit are more effective in maintenance therapy of bipolar mood disorder than those with 0.5-0.70 meq/lit., although the higher doses are associated with a higher incidence of side effects.