

بررسی رابطه عوارض عصبی با غلظت پلاسمایی و داخل گلبولی لیتیم در بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی

دکتر سید علی احمدی ابهری^۱، دکتر علی فرهودیان^۱، دکتر مریم نوروزیان^۲، دکتر پدیده قائلی^۳، دکتر ماندانا صادقی^۴

Title: *A study on the relationship between neurological side effects and lithium concentration in plasma and red blood cells in patients with bipolar I disorder.*

Authors: *Ahmadi Abhari SA,(MD); Farhoudian A,(MD); Noroozian M,(MD); Ghaeli P,(PharmD); Sadeghi M, (MD).*

Introduction: *Lithium as a first choice drug for controlling the acute phase of mania is widely used and relatively safe, but it has a major drawback which is the occasional of adverse effects in some patients with even low plasma concentrations. Therefore, there is an increasing need for a precise method able to predict the accuracy of adverse effects.*

Methods: *This descriptive- analytic study was undertaken on a group of patients with bipolar I disorder (manic phase). The relationship between lithium induced adverse effects and three laboratory indices were assessed; the indices included plasma lithium concentration, lithium concentration in red blood cells (RBCs) and the RBC/ plasma concentration ratio. Changes in Extrapyramidal Symptoms Rating Scale (ESRS), Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) and Mini Mental Status Examination (MMSE) scores and clinical evaluation of tandem walk, rapid alternative movement, tremor, myoclonus and muscle force were considered as measures for adverse effects. After six weeks of treatment the association of each adverse effect with lithium concentrations was assessed using statistical tests.*

Results: *The findings show that adverse effects such as dystonia, dyskinesia, and cerebellar signs were correlated.*

Conclusion: *Measurement of lithium concentration in RBCs, could be of value in prediction of some neurological adverse effects of lithium.*

Keywords: *Lithium, RBC, plasma concentration, bipolar I disorder, neurological side effect*

۱- گروه روانپزشکی، بیمارستان روزبه، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- گروه نورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- گروه سایکوفارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۴- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده:

مقدمه: تجویز لیتیم بعنوان انتخاب اول در کنترل فاز حاد مانیا روش درمانی شایع و نسبتاً بی‌خطری می‌باشد، ولی اشکال عمده آن این است که گهگاه عوارض جانبی در غلظت‌های پائین پلاسمایی در بعضی از بیماران بروز می‌کند. به همین دلیل نیاز به روش دقیقتری که بتواند بروز عوارض لیتیم را پیش‌بینی کند احساس می‌شود. هدف از این مطالعه بررسی و مقایسه ارتباط عوارض عصبی ناشی از مصرف لیتیم در بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی I با غلظت پلاسمایی، غلظت لیتیم در RBC و نسبت غلظت RBC به پلاسما می‌باشد.

روش کار: در این مطالعه توصیفی - تحلیلی تغییر در نمرات (Extrapyramidal Side effects Rating Scales) ESRS (۱ تا ۴ و کل) MMSE, AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scales), (Mini Mental State Examination), اختلال آزمونهای tandem walk و rapid alternative و علائم بالینی دیگر مثل لرزش، میوکلونوس، قدرت عضلات به عنوان ملاک ایجاد عوارض در نظر گرفته شدند. پس از ۶ هفته درمان ارتباط هر یک از عوارض و علائم بالینی با غلظت‌های لیتیم با استفاده از آزمونهای آماری اسپیرمن و من‌ویتنی بررسی شد.

یافته‌ها: نتایج مطالعه نشان داد غلظت لیتیم گلبول قرمز نسبت به غلظت پلاسمایی آن ارتباط نزدیکتری با عوارض عصبی مانند دیستونی، دیسکینزی و عوارض مخچه‌ای ناشی از مصرف لیتیم دارد.

نتیجه‌گیری: سنجش غلظت داخل گلبولی لیتیم در پیش‌بینی بروز بعضی از عوارض عصبی می‌تواند ارزش بیشتری داشته باشد.

کل واژگان: لیتیم، گلبول قرمز، غلظت پلاسمایی، عوارض عصبی، اختلال دوقطبی**مقدمه:**

در حال حاضر یکی از شایعترین علل مراجعه به درمانگاه روانپزشکی بخصوص بخش فوریت‌های آن مربوط به بیمارانی است که در نهایت با تشخیص اختلال دوقطبی I^۱ (BID) تحت درمان دارویی قرار می‌گیرند. تاکنون مطالعه شیوع اختلال دوقطبی به دقت افسردگی انجام نشده است ولی شیوع آن در ایالات متحده بین ۱/۶-۰/۴ درصد تخمین زده می‌شود (۱). البته نوربالا و همکاران شیوع این بیماری در شهر تهران را کلاً ۰/۵٪ (۰/۷٪ در آقایان و ۰/۲٪ در خانمها) گزارش نمودند (۲).

لیتیم دارویی بسیار مؤثر در درمان این بیماری و کنترل فاز حاد مانیاست و علیرغم وجود انواع داروهای مؤثر باید بعنوان انتخاب اول مورد استفاده قرار گیرد (۳ و ۴) ولی اشکال آن این است که محدوده درمانی باریکی دارد (۵). داروهای مختلف بخصوص آنتی‌پسیکوتیک‌ها علاوه بر ایجاد عوارض مستقیم عصبی در همراهی با لیتیم می‌توانند غلظت داخل گلبولی آن را نیز تغییر دهند. برخی از محققین مانند Ryan افزایش نسبت سطح لیتیم داخل گلبولی به سطح لیتیم پلاسمایی (LR) را توسط

آنتی‌پسیکوتیک‌ها گزارش نمودند (۶)؛ البته عزیزآبادی (۷) و احمدی ابهری (۸) در تحقیقات قبلی به نتیجه‌ای مخالف نتیجه Ryan و همکارانش دست یافتند. گروهی از بیماران حتی با غلظت‌های پلاسمایی در محدوده درمانی دچار عوارض ناشی از دارو می‌شوند در حالی که بعضی از بیماران هنوز با این سطح پلاسمایی پاسخ درمانی نشان نمی‌دهند (۵). حدس زده می‌شود پاسخ درمانی به لیتیم و احتمالاً عوارض عصبی آن بیش از آنکه به سطح پلاسمایی دارو وابسته باشد با غلظت داخل نورونی آن ارتباط داشته باشد. از طرفی غشاء گلبول قرمز از بسیاری جهات شباهت به غشاء نورون دارد (۱۰ و ۹). پس تجمع لیتیم در گلبول قرمز می‌تواند الگویی برای تجمع این یون در سایر سلولها و از جمله سلول عصبی باشد. Frazer و همکارانش نشان دادند که غلظت لیتیم در نورونهای مغز موش با غلظت این یون در گلبولهای قرمز بیشتر از پلاسما همخوانی دارد (۱۱). در مطالعات زیادی نیز نشان داده شده که بیمارانی که پاسخ درمانی خوبی به لیتیم نشان می‌دهند سطح لیتیم داخل گلبولی بالاتر از بیمارانی دارند که پاسخ درمانی خوبی به لیتیم نداشته‌اند (۱۴-۱۲).

عوارض سمی از جمله سمیت عصبی دارو نیز می‌تواند مانند پاسخ درمانی، به غلظت داخل گلبولی لیتیم یا نسبت سطح لیتیم

¹ - Bipolar I disorder

علائم را می‌پوشاند ۱۰. بیمار در طی مدت شش هفته مطالعه از دارو یا مواد دیگری جز لیتیم و بنزودیازپین استفاده نماید.

از این ۳۲ نفر ۱۵ نفر (۲ نفر به علت عدم رضایت به ادامه درمان و ترخیص با رضایت شخصی قبل از پایان هفته ششم، ۸ نفر به علت عدم کنترل علائم بیماری یا بروز علائم پسیکوتیک و در نتیجه شروع داروی آنتی پسیکوتیک، ۲ نفر به علت فراهم نبودن امکان خونگیری در پایان هفته شش، ۱ نفر به علت افزودن والپروات سدیم در هفته دوم و ۱ نفر به علت شکستن نمونه خون گرفته شده از بیمار در زمان سانتریفوژ) از ادامه مطالعه باز ماندند. روش جمع‌آوری داده‌ها شامل مشاهده و مصاحبه با بیمار، معاینات بالینی و نتایج آزمایشگاهی بود.

روش کار به این صورت بود که پس از انجام مصاحبه و تشخیص اختلال دوقطبی I و نیز بررسی معیارهای ورود و خروج، بیمار وارد مطالعه می‌گردید. در روز صفر، قبل از شروع مصرف دارو معاینه نورولوژیک بیمار و آزمایشات لازم شامل TFT, K, Na, Ca, P, Alp, SGPT, SGOT, Cr, BUN, U/A, CBC, مطابق برنامه انجام می‌شد. برای سنجش علائم خارج هرمی^۲ (پارکینسونیسم، دیستونی و حرکات دیسکینتیک) از ESRS^۳ (مشمتمل بر یک نمره کل و ۴ زیر نمره) (۱۵)، برای سنجش حرکات دیسکینتیک بطور جداگانه، از AIMS^۴ (۱۶)، و برای سنجش وضعیت شناختی از آزمون MMSE^۵ (۱۷) به صورت نمره‌ای استفاده شد. برای بررسی عوارض مخچه‌ای از آزمون‌های tandem walk و rapid alternative که هر دو به صورت رتبه‌ای بودند استفاده شد. لرزش^۶، میوکلونوس^۷ و رفلکس بابنسکی^۸ به صورت وجود یا عدم وجود سنجیده می‌شد و قدرت عضلانی نیز به صورت رتبه‌ای مورد نمره دهی قرار می‌گرفت. پس از آن داروی کربنات لیتیم مطابق روش از پیش طرح شده برای بیمار شروع می‌گردید. شروع تجویز دارو در صورتی که وزن بیمار کمتر از ۶۰ کیلوگرم بود با ۹۰۰ میلی‌گرم لیتیم، در صورتی که وزن بیمار بیشتر از ۶۰ کیلوگرم و کمتر از ۷۵ کیلوگرم بود با ۱۲۰۰ میلی‌گرم لیتیم و در صورتی که وزن بیمار بیشتر از ۷۵ کیلوگرم بود با ۱۳۵۰ میلی‌گرم لیتیم صورت می‌گرفت. پس از شروع مصرف دارو سطح پلاسمایی دارو به صورت هفتگی

داخل گلبولی به سطح لیتیم پلاسمایی در این بیماران (LR) lithium ratio وابسته باشد و برای پیش بینی بروز عوارض لیتیم این معیارها ممکن است حتی وقتی لیتیم در سطح درمانی پلاسمایی است کمک کننده باشند. در بعضی مطالعات انجام شده شدت عوارض جانبی نیز همبستگی با سطح پلاسمایی آن نداشته است؛ بنظر می‌رسد یافتن روشی برای پیش بینی وقوع عوارض نورولوژیک لازم باشد.

با توجه به اینکه ما مطالعه‌ای که فاقد عوامل شدیداً مخدوش کننده (مانند دریافت داروهای آنتی پسیکوتیک همراه) باشد نیافتیم، بر آن شدیم تا این مطالعه را با هدف بررسی ارتباط غلظت لیتیم پلاسمای، غلظت لیتیم داخل گلبول قرمز و نسبت غلظت لیتیم داخل گلبول به غلظت لیتیم پلاسمای با میزان عوارض عصبی ناشی از این دارو، طراحی و اجرا کنیم.

روش کار:

در این مطالعه توصیفی - تحلیلی، ۳۲ بیمار مبتلا به اختلال دوقطبی I را که در فاز مانیا بودند و در سال ۱۳۸۱ به درمانگاه بیمارستان روزبه مراجعه نموده بودند و اندیکاسیون بستری در بیمارستان داشتند، از بین بیماران انتخاب شوند. انتخاب این افراد با روش نمونه‌گیری غیر تصادفی ساده (بصورت نمونه‌گیری دردسترس) و بر اساس معیارهای ورود و خروج صورت می‌گرفت. معیارهای ورود مشتمل بر موارد زیر بود: ۱. ابتلا به اختلال دوقطبی I بر اساس معیار تشخیصی DSM-IV^۱ که توسط دو پژوهشگر مستقل از یکدیگر تأیید شده بود. ۲. سن بین ۱۷ تا ۶۰ سال ۳. بیمار کاندید استفاده از لیتیم باشد ۴. کسب رضایت نامه کتبی. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: ۱. زنان باردار یا شیرده ۲. سابقه هر گونه بیماری کلیوی و قلبی بجز فشار خون بالا ۳. بیماری که در طی یک ماه اخیر سابقه سوء مصرف موادی چون الکل، مواد افیونی، مواد محرک و سوء مصرف دارویی را دارند ۴. بیماری که کمتر از ۱۵ روز از قطع لیتیم آنها گذشته است ۵. بیماری که کمتر از یک هفته از قطع داروی نورولپتیک خوراکی و کمتر از دو ماه از قطع نورولپتیک طولانی اثر در آنها گذشته است ۶. بیماری که کمتر از یک هفته از مصرف بنزودیازپین در آنها گذشته است ۷. سابقه بیماری عروق مغزی و نورولوژیک ۸. بیمار جهت کنترل علائم نیاز به نورولپتیک یا دارویی غیر از لیتیم یا بنزودیازپین داشته باشد ۹. بیمار به علت ابتلا به بیماری قلبی همراه درحال حاضر نیازمند به استفاده از دارویی است که علائم نورولوژیک ایجاد می‌کند یا

^۱ - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder

^۲ - extra pyramidal symptoms

^۳ - Extra pyramidal Symptoms Rating Scale

^۴ - Abnormal Involuntary Movement Scale

^۵ - Mini Mental Status Examination

^۶ - tremor

^۷ - myoclonus

^۸ - babinski

جدول ۱- مقایسه آزمونهای ESRS، MMSE و AIMS قبل و پس از درمان در بیماران دوقطبی مورد مطالعه

P value **	مقدار Z	مجموع (تعداد(درصد))	افزایش (تعداد(درصد))	بدون تغییر (تعداد(درصد))	کاهش (تعداد(درصد))	آماده
						متغیرهای مورد بررسی
۰/۴	۰/۸۳	(۱۰۰)۱۸	(۴۴)۸	(۳۸/۹)۷	(۱۶/۷)۳	نمره ESRS1 پس از درمان نسبت به قبل از شروع درمان
۰/۰۰۶	۲/۱	(۱۰۰)۱۸	(۲۷/۸)۵	(۷۲/۲)۱۳	(۰)۰	نمره ESRS2 پس از درمان نسبت به قبل از شروع درمان
۰/۰۰۴	۲/۷	(۱۰۰)۱۸	(۵۰)۹	(۴۴/۴)۸	(۵/۶)۱	نمره ESRS3 پس از درمان نسبت به قبل از شروع درمان
۰/۰۱۶	۲/۵	(۱۰۰)۱۸	(۶۱/۱)۱۱	(۳۸/۹)۷	(۰)۰	نمره ESRS4 پس از درمان نسبت به قبل از درمان
۰/۰۰۳	۲/۹	(۱۰۰)۱۸	(۶۶/۷)۱۲	(۲۲/۲)۴	(۱۱/۱)۲	نمره ESRS کل پس از درمان نسبت به قبل از درمان
۰/۶۳	۰/۴۸	(۱۰۰)۱۸	(۵۵/۶)۱۰	(۰)۰	(۴۴/۴)۸	نمره MMSE پس از درمان نسبت به قبل از درمان
۰/۰۳۹	۲/۱	(۱۰۰)۱۸	(۴۴/۴)۸	(۵۰)۹	(۵/۶)۱	نمره AIMS پس از درمان نسبت به قبل از درمان

* برای مقایسه از Wilcoxon signed ranks test استفاده شد.
** مقادیر exact p value گزارش شده است.

که گلیول قرمز شسته شده بود ۰/۲ میلی لیتر آن آسپیره و در آب یونیزه ریخته می شد تا رقت ۵٪ آن بدست آید. سپس نمونه با دستگاه اسپکتروفوتومتر جذب اتمی با مارک GBC-932 ساخت کشور استرالیا خوانده می شد.

روش تجزیه و تحلیل داده ها :

با استفاده از نرم افزار SPSS ویراست ۱۱ داده ها مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. علاوه بر محاسبه آمارهای توصیفی با استفاده از آزمون Kolmogorov-Smirnov توزیع داده های مربوط به ESRS و MMSE، AIMS بررسی شد و از آنجایی که از توزیع نرمال پیروی نمی کردند ($P < 0.05$) از آزمون های ناپارامتری شامل Mann-Whitney, Wilcoxon signed rank, Spearman همبستگی استفاده شد. سطح معنی داری $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته ها:

متوسط سن بیماران 10.5 ± 3.5 سال (۲۲ تا ۵۹ سال) و ۱۳ نفر (۴۰/۶٪) مرد و ۱۹ نفر (۵۹/۴٪) زن بودند. از ۳۲ بیمار وارد شده، ۱۷ نفر مطالعه را به پایان رساندند که از این تعداد ۵ نفر (۲۹/۴٪) مرد و ۱۲ نفر (۷۰/۶٪) زن بودند. میانگین سن این ۱۷ نفر ۳۲/۷ سال با انحراف معیار ۲/۷۵ بوده است. میزان تغییر در نتایج آزمون های ESRS، MMSE، AIMS و نیز علائم بالینی بیماران به قبل از درمان مورد بررسی واقع شد. تغییر در

بررسی می گردید و در صورت نیاز مقدار دارو افزوده می شد تا سطح پلاسمايي آن به حد مورد نظر (بیش از ۰/۶ میلی اکی والان در لیتر) برسد و یا پاسخ درمانی ظاهر شود. در صورتی که بیمار نیاز به داروی دیگری برای کنترل علائم قبل از رسیدن لیتیم به سطح مؤثر داشت، از لورازپام بر اساس مقدار مورد نیاز بیمار به صورت منظم یا «در صورت نیاز» استفاده می گردید و برنامه درمانی بیمار به گونه ای تنظیم می شد که حداقل از پایان هفته پنج دوز ثابت لیتیم دریافت نماید و لورازپام بیمار قطع شود. در پایان مطالعه ۱۲ ساعت پس از آخرین دوز در روز ۴۲ (پایان هفته ۶) مجدداً معاینه و بررسی علائم نورولوژیک صورت می گرفت و همچنین نمونه خون بیمار جهت بررسی غلظت پلاسمايي و داخل گلیول قرمز لیتیم گرفته می شد. در همه موارد ۴/۵ میلی لیتر خون از بیمار گرفته شده و در سرنگ حاوی ۰/۵ میلی لیتر EDTA به آزمایشگاه منتقل می شد. نمونه در ابتدا به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۱۶۰۰ دور در ثانیه سانتریفوژ شده و به این ترتیب از سه لایه جدا شده پلاسمايي سطحی با پیپت جدا و غلظت ۵٪ آن در آب مقطر یونیزه تهیه می شد. سپس ۱ میلی لیتر از گلیول قرمز متراکم از انتهای لوله با پیپت اتوماتیک برداشته شده و در لوله ای حاوی ۵ میلی لیتر کولین کلراید و ۱ میلی لیتر دی بوتیل فتالین ریخته و مجدداً به مدت دو دقیقه با دور ۸۸۰۰ در ثانیه سانتریفوژ می شد. پس از آن از لایه انتهایی

¹ - PRN

rapid alternative test (میانۀ ۱۸/۱۶-۲۰/۱۰) ۱۳/۹۲)) که به‌طور معنی‌داری بیشتر از بیماران دیگر (میانۀ ۴/۵۷، $p=۰/۰۰۴$) بود ((۲/۲۴-۱۸/۶۶)) در هیچ مورد رابطه معنی‌دار آماری مشاهده نشده است. چنانچه مشاهده می‌شود غلظت لیتیم در گلوبول قرمز بیش از غلظت لیتیم پلاسما با ESRS1, ESRS2, ESRS3, ESRS4 همبستگی داشته است.

سن، مدت بیماری و تعداد اپیزودهای بیماری تا انجام مطالعه نیز با غلظت لیتیم پلاسما، غلظت لیتیم گلوبول قرمز و نسبت لیتیم هیچگونه ارتباط معنی‌دار آماری نداشتند. غلظت لیتیم پلاسما در مردان (میانۀ: ۳۰/۳۱-۳۷/۴) ۱۲/۶)) به طور کاملاً معنی‌داری بیشتر از غلظت پلاسمایی لیتیم در زنان (میانۀ: ۱۵/۹۶-۳۰/۱۱) ۱۰/۸۳)) مورد مطالعه بود ($P=۰/۰۳$). ولی غلظت لیتیم در RBC و نیز نسبت غلظت لیتیم در RBC به پلاسما تفاوت معنی‌داری این دو جنس نداشت.

بحث:

در مورد بروز عوارض حرکتی و عصبی بر اثر مصرف لیتیم مطالعات مختلفی صورت گرفته است. مطالعه‌های Lecamwasaw (۱۸) و Holroyd (۱۹) نشان داده که پارکینسونیسم می‌تواند از عوارض مصرف لیتیم باشد و همچنین Lee (۲۰) و نیز Himmelhoch (۲۱) نشان دادند که لیتیم بروز علائم دیسکینتیک را تسهیل می‌نماید و وجود علائم دیسکینتیک پیش‌بینی کننده پاسخ ضعیف به لیتیم می‌باشند و به هر حال مصرف لیتیم و وقوع عوارض حرکتی مختلفی در مطالعات متعددی بررسی و گزارش شده است (۲۲).

مطالعه ما نیز نشان داد که بین شدت گروهی از عوارض حرکتی و غلظت پلاسمایی لیتیم و غلظت لیتیم در گلوبول قرمز ارتباط مستقیمی وجود دارد؛ ولی تغییر نمرات ESRS1 و ESRS4

جدول ۳- بررسی ارتباط غلظت‌های پلاسمایی، گلوبول قرمز و نسبت لیتیم با تغییر در هر یک از آزمونهای ESRS، MMSE و AIMS در بیماران دوقطبی مورد مطالعه

نسبت لیتیم		غلظت لیتیم RBC		غلظت لیتیم پلاسما		
P value	ضریب همبستگی rho	P value	ضریب همبستگی rho	P value	ضریب همبستگی rho	
۰/۰۶	۰/۴۸	۰/۰۲	۰/۵۹	۰/۰۴	۰/۵۲	تغییر در ESRS1
۰/۱	۰/۳۹	<۰/۰۰۰۱	۰/۷۷	۰/۱	۰/۳۹	تغییر در ESRS2
۰/۸۹	۰/۰۴	۰/۳۲	۰/۲۶	۰/۰۹	۰/۴۲	تغییر در ESRS3
۰/۴۵	۰/۲۰	۰/۰۲	۰/۵۵	۰/۰۲	۰/۵۷	تغییر در ESRS4
۰/۲۷	۰/۲۸	۰/۰۱۵	۰/۵۸	۰/۰۰۹	۰/۶۱	تغییر در ESRS کل
۰/۳۶	۰/۲۵	۰/۵۳	-۰/۱۷	۰/۳	-۰/۲۸	تغییر در MMSE
۰/۱۴	۰/۳۷	۰/۰۰۲	۰/۶۹	۰/۱۵	۰/۳۶	تغییر در AIMS

برای بررسی ارتباط دو متغیر از رابطه همبستگی اسپیرمن استفاده شده است.

آزمون‌های ESRS2، ESRS3، ESRS4، ESRS، ESRS کل، AIMS، ترمور و قدرت عضلانی معنی‌دار بود (جدول ۱ و ۲).

جدول ۲- مقایسه وجود علائم بالینی قبل و پس از درمان در بیماران دوقطبی مورد مطالعه

P value**	پس از درمان	قبل از درمان	آمار علائم بالینی
	تعداد (درصد)	تعداد(درصد)*	
۰/۰۰۸	۱۲ (۶۶/۶۶)	۴ (۲۲/۲)	وجود ترمور
-	۵ (۲۷/۷۷)	-	rapid alternative test مثبت
۰/۵	۳ (۱۶/۶۶)	۱ (۵/۵۵)	اختلال tandem walk
-	۲ (۱۱/۱۱)	-	وجود میوکلونوس
-	-	-	وجود بانسکی

* درصد بر اساس تعداد کلی ۱۷ نفر محاسبه شده است

** برای مقایسه از آزمون آماری McNemar استفاده شد.

*** میزان قدرت عضلات قبل و پس از درمان مقایسه شد، که از ۱۸ بیمار در ۶ نفر کاهش قدرت و بقیه بدون تغییر بودند که این تغییر از نظر آماری معنی‌دار گردید. (آزمون Wilcoxon signed rank, $Z=۲/۳$, $P\ value=۰/۰۲$)

رابطه میزان تغییر در نمره هر یک از آزمون‌های انجام شده، شامل MMSE، AIMS و کلیه مراحل آزمون ESRS، با غلظت لیتیم پلاسما، غلظت لیتیم گلوبول قرمز و نسبت غلظت لیتیم در گلوبول قرمز به غلظت آن در پلاسما بررسی گردید.

نتایج مندرج در جدول ۲ و ۳ نشان می‌دهد که نسبت غلظت لیتیم در گلوبول قرمز به غلظت آن در پلاسما ارتباط معنی‌داری با هیچیک از تست‌های بالینی بکار برده شده در این مطالعه نداشته است، ولی غلظت لیتیم پلاسما یا غلظت لیتیم گلوبول قرمز با نتایج بعضی از آزمون‌ها مرتبط بوده‌اند. همچنین ارتباط غلظت پلاسمایی لیتیم، غلظت لیتیم گلوبول قرمز و نیز نسبت غلظت لیتیم با ایجاد یا تشدید لرزش در بیمار، کاهش در قدرت عضله، مشاهده میوکلونوس، تغییر در علامت tandem walk و rapid alternative test، نیز بررسی شد که بجز در یک مورد که غلظت لیتیم گلوبول قرمز در بیماران با موارد جدید یا تشدید یافته اختلال

طی درمان بیشتر بود ولی تفاوت معنی‌داری آماری حاصل نگردید.

عملکرد مخچه در این مطالعه توسط آزمونهای tandem walk و rapid alternative بررسی گردید. در مطالعه ما در بیماران با tandem walk مختل یا تشدید شده غلظت پلاسمایی لیتیم بیشتر از بقیه بود، ولی تفاوت عمده‌ای بین این دو گروه وجود نداشت.

در بیماران با آزمون مختل شده rapid alternative پس از درمان غلظت لیتیم پلاسمای و غلظت لیتیم RBC و نیز نسبت لیتیم در RBC بر گلبول قرمز بیشتر از بقیه بود ولی فقط در غلظت لیتیم در RBC تفاوت معنی‌دار آماری مشاهده شد. البته Schou و همکارانش عدم تعادل و اختلال عصب اوکولوموتور و دیس‌آرتری را از عوارض مصرف لیتیم ذکر نمودند (۲۲) که در این مطالعه بررسی نشد.

در این مطالعه سن بیمار، مدت بیماری، تعداد اپیزودهای بیماری با غلظت لیتیم پلاسمایی، گلبول قرمز و نسبت آن دو ارتباطی نداشتند. ولی در مردان غلظت لیتیم پلاسمای (نه غلظت لیتیم در RBC و نه نسبت آنها) بیشتر از زنان بود.

هر چند Johnston (۲۶) در مطالعه خود ارتباط پائین‌تر بودن LR را در بیماران با عوارض جانبی بیشتر گزارش نموده و در مطالعات DeMaio (۲۷) و Elizur همکارانش (۲۸) بالاتر بودن LR در بیماران با عوارض جانبی بیشتر مشاهده شده بود؛ در مطالعه ما که البته این در جهت تأیید نتایج Kamp (۲۹) و همکارانش بود، هیچیک از عوارض بررسی شده با نسبت لیتیم در گلبول قرمز به پلاسمای (LR) ارتباط معنی‌داری نداشتند.

در کل به نظر می‌رسد لیتیم به عنوان درمان انتخابی حمله مانیا و اختلال دوقطبی I علاوه بر اثربخشی خوب و بی‌خطری نسبی چنانچه انتظار می‌رفت، می‌تواند عوارض عصبی شدیدی نیز داشته‌باشد. سنجش غلظت داخل گلبولی لیتیم همانطور که در پیش‌بینی اثر درمانی آن به وضوح ارزش بیشتری از سنجش غلظت پلاسمایی آن دارد، بنظر می‌رسد در پیش‌بینی بروز گروهی از عوارض عصبی مانند دیستونی، دیس‌کینزی و عوارض مخچه‌ای نیز ارزشمندتر است و اتفاقاً این عوارض همان عوارضی هستند که یا پذیرش بیمار، که عامل بسیار مهمی در عود و درمان اختلال دوقطبی است، را تحت تأثیر قرار می‌دهند و یا ممکن است عوارضی پایدار ایجاد کنند. بنظر می‌رسد سنجش غلظت داخل گلبولی لیتیم علاوه بر پیش‌بینی بهتر اثربخشی دیدگاه بهتری از عوارض عصبی نیز فراهم می‌آورد.

مشکلات اجرایی این مطالعه بنظر می‌رسد عمدتاً مربوط به

و ESRS کل، همبستگی آماری نسبتاً قابل قبولی با افزایش غلظت لیتیم هم در پلاسمای و هم در گلبول قرمز دارد که با توجه به P value و ضریب rho در جدول ۳ بنظر می‌رسد غلظت پلاسمایی داخل گلبولی ارزش نسبتاً برابری در پیش‌بینی نتایج این آزمونها دارند. همبستگی بین ESRS2 و AIMS با غلظت لیتیم در گلبول قرمز تفاوت مشخصی با همبستگی بین ESRS2 و AIMS با غلظت لیتیم در پلاسمای دارد و بنظر می‌رسد اندازه‌گیری غلظت لیتیم داخل گلبولی برای پیش‌بینی دیستونی و دیس‌کینزی ارجحیت قابل ملاحظه‌ای به سنجش لیتیم پلاسمایی داشته‌باشد.

در این مطالعه ارتباط معنی‌داری بین میزان تغییر در وضعیت شناختی بیماران (تغییر در نمره MMSE) و غلظت‌های لیتیم در RBC و پلاسمای و نسبت غلظت لیتیم وجود نداشت که شاید به علت کنترل علائم بیماری و بهبود در اختلال تمرکز ناشی از مانیا، عوارض شناختی ناشی از مصرف لیتیم تحت‌الشعاع قرار گرفته‌است. در این مطالعه میزان تغییر در وضعیت شناختی بیماران پس از درمان نسبت به قبل از درمان اندکی بهتر شده بود که البته از نظر آماری معنی‌دار نبود. بهر حال Blanka معتقد است که اختلالات شناختی لیتیم می‌تواند تا حدی باشد که شبیه به آنسفالوپاتی یا دلیریوم جلوه کند (۲۳). شاید بهتر باشد برای بررسی اثر لیتیم بر علائم شناختی و ارتباط آن با غلظت‌های پلاسمایی و گلبولی، مطالعه مشابهی بر روی بیماران غیر خلقی انجام نمود.

Alan و همکارانش شیوع لرزش ناشی از لیتیم را از ۴٪ تا ۶۵٪ (به طور متوسط ۲۶/۶٪) گزارش نموده‌اند (۲۴). همچنین Donaldson اشاره به آن دارد که دوز لیتیم تجویز شده در شدت لرزش مؤثر است و با کاهش دوز نگهدارنده می‌توان از شدت لرزش کاست (۲۵). اگر چه Blanka (۲۳) وجود لرزش را از علایم مسمومیت با لیتیم می‌داند که بدتر شدن لرزش از علایم اولیه مسمومیت با لیتیم می‌باشد؛ در این مطالعه مشخص نشد که بین غلظت لیتیم در پلاسمای، گلبول قرمز و نیز نسبت غلظت لیتیم در گلبول قرمز به پلاسمای تشدید یا ایجاد لرزش ارتباطی وجود داشته‌باشد.

غلظت پلاسمایی و غلظت در RBC لیتیم در بیماران مبتلا به موارد جدید میوکلونوس یا تشدید آن بیشتر از بقیه بود ولی این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نگردید.

همانطور که Blanka ضعف عضلات پروگزیمال را از عوارض لیتیم ذکر نموده است (۲۳)، غلظت پلاسمایی و غلظت در گلبول قرمز لیتیم در بیماران مبتلا به کاهش قدرت عضله در

نمی‌کردند.

تشکر و قدردانی:

در پایان نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از اساتید ارجمند جناب آقای دکتر شاهین آخوندزاده (عضو هیئت علمی و دانشیار سایکوفارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران)، جناب آقای دکتر ونداد شریفی (عضو هیئت علمی و استادیار روانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران)، جناب آقای دکتر سید وحید شریعت (دستیار روانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران)، همچنین سرکارخانم دکتر فهیمی و سرکارخانم دکتر دشتی، همچنین جناب آقای پروانه و دیگر همکاران بیمارستان روزبه که ما را در انجام این مطالعه یاری داده‌اند نهایت تشکر را داشته‌باشند.

معیارهای سخت ورود و خروج آن باشد که البته اجتناب ناپذیر بنظر می‌رسید، چون مصرف بسیاری از داروهای روانپزشکی بخصوص نورولپتیک‌ها عوارض عصبی را تحت تأثیر قرار می‌دادند. دستیابی به بیماران غیر پسیکوتیک مشکل بود، چون عمدتاً بیماران سابقه‌دار و بسیار بدحال به این بیمارستان آورده می‌شدند؛ تعداد زیادی از بیماران در مدت کوتاهی قبل از مراجعه مصرف مواد داشتند. هر چند اکثر مراجعین بدنبال قطع دارو دچار عود می‌شدند، ولی خانواده بیماران وقتی با عود بیماری مواجه می‌شدند قبل از مراجعه از داروهای قبلی بیمار به بیمار می‌خوراندند؛ کنترل بیماران در زمان بستری با لورازپام تنها مشکل بود، گاهی بیماران در حین خواب‌آلودگی هنوز پرخاشگری و خلق بالا داشتند؛ و البته مشکلاتی از همه آنکه بعضی از بیماران تا پایان هفته پنجم نیز قطع کامل لورازپام را به راحتی تحمل

References:

- Sadock BJ, Sadock VA. Epidemiology of mood disorder. In : Kaplan and Sadock (eds). Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7th ed. Baltimore : Williams & Wilkins ; 2000 : 1298-308.
- نوربالا، احمدعلی، محمد، کاظم، باقری یزدی، سید عباس. بررسی شیوع اختلال‌های روانپزشکی در شهر تهران. مجله حکیم، ۱۳۷۸، دوره دوم، شماره ۴، ص ۲۲۳-۲۱۲.
- Sadock BJ, Sadock VA. Treatment of bipolar disorder. In : Kaplan and Sadock (eds). Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7th ed. Baltimore : Williams & Wilkins ; 2000 : 1385-430.
- Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, et al. Drug therapy in the prevention of recurrence in unipolar and bipolar affective disorder .Report of the NIMH Collaborative Study Group comparing lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate -imipramine combination. Arch Gen Psychiatry, 1984; 41: 1096 -104.
- Barthelmebs M, Ehrhardt JD, Schweitzer EA. Erythrocyte / plasma ratio of lithium. Encephale 1993; 19(4): 321-7.
- Rayan WG, Richards JM, Lee JY. Characteristic of the *in vivo* RBC: plasma lithium ratio in acinical setting. Biol Psychiatry 1989; 26: 537-40.
- Azizabadi Farahani M, Farsam H, et al. Lithium and neuroleptic drug in combination- Effect on lithium RBC/ plasma ratio. Can J Physiol Pharmacol, 1994; 72 (supp 1): 445.
- Ahmadi Abhari SA, Dehpour AR, Emamian ES, et al. The effect of concurrent administration of psychotropic drugs and lithium on lithium ratio in bipolar patients. Hum Psychopharmacol 1998; 13: 29-34.
- Rybakowski JK. Lithium in erythrocytes. Pathogen Clin Significance.1990; 1: 75-85.
- Dehpour A, Emamian E, Ahmadi Abhari A, et al. The lithium ratio and the incidence of side effects. Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry 1998; 22: 959-70.
- Frazer A, Mendels J, Secunda SK, et al. The prediction of brain lithium concentrations from plasma or erythrocyte measures. J Psychiatr Res 1973; 10: 1-7.
- Mendel J, Frazer A, Baron J, et al. Intraerythrocyte lithium ion concentration and long-term maintenance treatment. Lancet 1976; 1: 966.
- Casper RC, Pandey G, Gosenfeld L, et al. Intracellular lithium and clinical response. Lancet 1970; 2: 418 -9.
- Flemenbaum A, Weddige R, Miller J. Lithium erythrocyte/plasma ratio as a predictor of response. Am J Psychiatry 1978; 1235: 336-8.
- Chouinard G, Ross- Chouinard A, Annables L, et al. Extrapyramidal symptoms rating scale. Can J Neurol Sci 1980; 7: 233.
- Lane RD, Glazer WM, Hansen TE, et al. Assesment of tardive dyskinesia using the Abnormal Involuntary Movement Scale. J Nerv Ment Dis 1985; 173: 353.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatry Res 1975; 12:189.
- Lecamwasam D, Synek B, Moyles K, et al. Chronic Li neurotoxicity presenting as Parkinson's disease Int Clin Psychopharmacol 1994; 9: 127-9.
- Holroyd S, Smith D. Disabling parkinsonism due to lithium: a case report. J Geriatr psychiatr Neurol 1995; 8: 118-9.
- Lee R, Sampol L, Brown W. Nephrogenic diabets insipidus & Li intoxic, Complications of lithium carbonate therapy. N Engl J Med 1971; 284: 93-4.
- Himmelhoch JM, Neil JF, May SS, et al. Age, dementia , dyskinesia and lithium response. Am J psychhiatr 1980; 137: 941-5.

- 22- Schou M. Lithium in psychiatric therapy & prophylaxis. *J Psychiatr Res* 1968; 6: 67-95.
- 23- Blanka K, Malcolm H. Irreversible lithium neurotoxicity. *Clin Neuropsychopharmacol* 1997; 4:283-99.
- 24- Gelenbery AJ. Lithium tremor. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 283-7.
- 25- Johnston BB, Dick EG, Naylor GJ, et al. Lithium side effects in a routine lithium clinic. *Br J Psychiatr* 1979; B4,482-82.
- 26- DeMaio D, Buffa G, Riva M, et al. Lithium ratio, phospholipids and the incidence of side effects. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatr* 1994; 18, 285-93.
- 27- Elizur A, Yeret A, Segal Z, et al. Lithium and electrolytes plasma/RBC ratio and paradoxical lithium neurotoxicity. *Prog Neuro psychopharmacol Biol Psychiatr* 1982; 6: 235-41.
- 28- Kamp JS, Oey SM, Leijnsebema HJ, et al. *Prog Neurd psychopharmacol Biol Psychiatr* 1995; 19: 47-57.