

· 综述讲座 ·

抗精神病药—锂盐的不良反应

黄 安 娜

锂盐除用于治疗急性躁狂及预防躁狂的复发^[1]外,对周期性紧张症^[2,3]、儿童和青春期情绪异常以及成人的病态冲动和侵略性行为均有效。而在近代医学上,锂盐的应用已超出精神病学的范围,如用于妇科治疗子宫肌瘤合并月经过多、功能性子宫出血及其它月经过多症^[4],治疗急性菌痢^[5]等。

锂盐口服吸收迅速^[6],分布遍及全身组织,约99%,由肾排泄,少部分随汗、唾液、精液及粪便而排泄,骨是锂的主要贮藏所,停药后锂在体内仍可保留数月。

由于锂盐的治疗指数较小,且易蓄积,剂量过大或长期服用,均能产生毒副作用。兹将锂盐的不良反应分述如下:

1. 中枢神经系统

治疗剂量的锂常出现轻度神经系统的副作用。治疗初期常有嗜眠、疲乏、衰弱、识别迟钝、震颤及记忆与注意力不易集中^[7]。调整剂量及患者适应后,这些症状常可消退。其中震颤是一种相当普遍的副作用,严重震颤可减少剂量、降低血锂浓度来减轻,每日给予20~160mg心得安亦可减轻震颤^[8],一般情况毋须停药。原有潜在震颤因素的患者(如家族性、老年和自发性)对锂引起的震颤可能有较大危害。

血锂浓度高于1.5mEq/升,可出现局部肌肉收缩,严重震颤、发音不良、运动失调、锥体外系症状、精神混乱及视觉障碍等。血浓度在3.0~4.0mEq/升时,可出现广泛神经毒性,包括上述症状的进一步发展,并可导致昏迷及不可逆性脑损害,甚至

死亡^[9]。

应指出的是锂可使癫痫患者引起癫痫发作,但是癫痫发作病人使用锂并非禁忌。正常人用锂治疗并不增加癫痫发病的危险,然而当重度中毒时,健康人亦会引起癫痫大发作或癫痫持续状态^[10]。

老年病人同时服用精神药物和锂盐则较为敏感,即使较低血锂浓度时亦会出现神经症状。

2. 肾 脏

多数患者服用锂后,可能由于抑制了抗利尿激素而发生口干及排尿增加^[11]。但往往是温和而可逆的。然而,偶见肾性尿崩症,多达每日9升尿,此时需补充液体^[12,13],降低血锂浓度可缓和之,用噻嗪类利尿剂亦有效,机制不明。

长期接受锂盐治疗的病人中约10~20%能引起肾形态变化,造成永久性肾损害。主要是受损的肾小球萎缩和间质纤维化。形态变化程度与尿浓缩能力和受损程度有关^[14,15]。浓缩能力的降低最后可出现球变性。多尿的出现(2升/24小时以上),也就是尿浓缩机制缺陷的反映,是早期肾损害的信号。一些抗精神病药物如三环类抗抑郁剂和吩噻嗪类药物亦可造成尿浓缩能力的障碍而引起尿频^[16]。锂盐和抗精神病药物联合治疗引起肾小球变性比单纯接受锂治疗更为显著,但一般不会发展到不可逆肾衰竭。使用锂盐的缓释剂型可以使锂血浓度缓慢上升和达到较低血浓度高峰,可使肾损害减少到最低程度。

为了预防长期应用锂治疗时引起肾损害,应注意以下几个问题:(1)对原患有肾病和有肾病家属史者应慎用。(2)对糖尿病或高血压患者应密切观察。(3)在锂治疗前和治疗期应常规检查肾功能,至少半年一次。

3. 内分泌

(1) 甲状腺: 锂盐能影响各种内分泌机能,临床上则以影响甲状腺最为多见,约5%发生甲状腺机能减退症,3%发生非毒性甲状腺肿,30%敏感的病人可使甲状腺刺激素血浓度升高,但甲状腺功能仍然正常^[6,17,18]。这些作用停药后即能恢复。

锂所引起的甲状腺机能减退症,通常可补充甲状腺激素,毋须停药。但此副作用极易被忽略,亦易误诊为抑郁。

(2) 肾上腺皮质: 锂对抑郁患者能使体内氢化考的松分泌增多和对地塞米松反应降低^[19]。这是由于丘脑下部—垂体—肾上腺皮质功能失调,而引起肾上腺皮质兴奋所致。

(3) 甲状旁腺: 锂能引起甲状旁腺机能亢进,可引起血清甲状旁腺激素和钙离子浓度上升,磷酸盐和镁盐的浓度亦有变化^[20,21],停药后均能恢复。

甲状旁腺激素血清浓度上升,可导致肾钙质沉着、肾结石及骨质疏松^[22],锂所引起的肾损害可能与甲状旁腺机能亢进有关。对钙调节异常的病人,应慎用。

4. 心血管系统

最常见的是心电图改变、T-波抑制^[23],偶有传导障碍,房性及室性心律不齐及心脏病等。对心博徐缓和规则的窦性心律等病人使用锂时,必须植入持久性心脏整律器。

5. 致畸作用

锂对较低等动物有致畸胎作用。在妊娠头三个月,锂可引起胎儿心血管畸形。因此,在妊娠期特别在怀孕头三个月应避免服锂。

部份锂通过乳汁排出^[24],即使低浓度锂亦可输送给婴儿,其危害性不详。一般认为哺乳期服锂,应避免人乳喂养。

6. 胃肠道

服用锂胃肠道症状常见有恶心、呕吐、腹泻、痉挛及疼痛等,这些副作用可通过饭后服或用低剂量和增加服用次数或服胶囊剂等解决,毋须停药。

7. 血液系统

常见的为可逆性白细胞增多症^[25](上升到12,000~15,000/mm³),停药一月后可恢复,因而增加了循环的粒细胞数。这与血锂浓度、剂量、疗程、患者年龄、性别及精神状态无关,但机制不明。因此锂亦可用于肿瘤化疗时所致的白细胞减少症^[26]。

8. 皮肤

锂对皮肤的作用一般不严重,在治疗初期可出现痤疮型皮疹,也可使痤疮复发或使原有痤疮恶化^[27]。常规治疗可痊愈。

锂可使牛皮癣恶化^[28],亦与产生表皮角质化丘疹,表皮溃疡和头屑增多有关,机制不明。

9. 眼

偶见对眼有短暂的刺激作用,如流泪、烧灼及痒感,可能因泪液成份发生变化所致,可用有收缩血管作用的眼药水治疗^[29]。

10. 中毒及中毒治疗

当锂中毒时,由于中枢神经的急性抑制,可引起休克,电解质紊乱及肾衰竭等。其中毒程度和血清锂浓度及持续时间成正比^[30]。

锂中毒无特殊解毒剂,原则是尽快排除体内锂盐。

(1) 促进锂盐排泄: 锂中毒病人的肾血浆清除率相当慢。锂盐的排出与钠的摄入有关,为了尽快促使锂盐排泄,可在中毒头6个小时内输入生理盐水1,000~2,000ml,并给予渗透性利尿剂,如甘露醇、山梨醇等。

(2) 严重中毒可采用腹膜或血液透析,

促使锂廓清率增加。

(3) 应用碱性药物: 可采用碳酸氢钠碱化尿液, 促进肾排锂量。

(4) 保持营养摄入, 维持电解质和酸碱平衡等, 其它与一般急性中毒处理同。

参 考 文 献

- [1] Cade, J. F. J: Med J Aust 36: 349~52, 1949
- [2] Gjessing, L. R: Acta Psychiatr Scand 43: 372, 1967
- [3] Petursson, H: Acta Psychiatr Scand 54: 248, 1976
- [4] 施雨民等: 药学通报(6) 16 1983
- [5] 林真等: 药学通报(9)22, 1983
- [6] Baldessarini, R. J. et al: Ann Intern Med 83:527~33, 1975
- [7] Jarrett, D. B. et al: Med J. Aust 1:21, 1975
- [8] Jefferson, J. W. et al: Adverse reactions-neurological. In Primer of Lithium Therapy PP 139~50, 1977 Baltimore: Williams & Wilkins
- [9] Vacafior, L: Lithium side effects and toxicity: the clinical picture. In Lithium Research and therapy PP 211~16, 1975 new York: Academic 569 PP
- [10] Ghadirian A. M. et al: Compr Psychiatry 21: 327~35, 1980
- [11] Singer, I. et al: N Engl J Med 289:254~60, 1973
- [12] Angrist, B. M. et al: Compr Psychiatry 11:141~46, 1970
- [13] Rabin, E. Z. et al: Can Med Assoc J 121:194~98, 1979
- [14] Hestbec, hH. et al: Kidney Int 12:205~13, 1977
- [15] Hansen, H. E. et al: Q Med Rev New Series 48 (192):577~91, 1979
- [16] Bakris, G. L. et al: J Affect Dis 3:37~42, 1981
- [17] Schon, M. et al: Br. J Med 3:710~13, 1968
- [18] Emerson, C. H. et al: J Clin Endocrinol Metab 36: 338~46, 1973
- [19] Carroll, B. J. et al: Am J Psychiatry 38: 15~22, 1981
- [20] Colt, E. W.D. et al: Arch Gen Psychiatry 138:106~9, 1981
- [21] Christensson, T. A. T.: Lancet 2:969, 1976
- [22] Singer, I: Kidney Int 19:374~87, 1981
- [23] Schou, M: Acta Psychiatr scand (Suppl) 169:258~59, 1963
- [24] Schou, M. et al: Br Med J 2:138, 1973
- [25] Shopsin, B. et al: Pharmacology-toxicology of the Lithium ion. In Lithium Its Role in Psychiatric Research and Treatments PP 107~46, 1973 New York: Plenum 358 PP
- [26] Friedembury, W. R. et al: Cancer 45: 91~97, 1980
- [27] Yoder, F. W.: Arch Dermatol 111:396~97, 1975
- [28] Skoven, I. et al: Arch Dermatol 115:1185, 1979
- [29] Pakes, G. E.: Arch Ophthalmol 98:930, 1980
- [30] Thompson, K. et al: Am J Physiol 215: 823~27, 1968