

Dezmopresszinnel csökkenthető a polyuria a lítium által okozott nephrogen diabetes insipidusban. Rövid irodalmi áttekintés

RADÓ János

ÖSSZEFOGLALÓ – A lítium, ez az egyszerű ion változatlanul a legjobb, legbiztonságosabb és a legkevésbé költséges kezelések közé tartozik a bipoláris betegség visszatérő epizódjainak megelőzésére. Sok betegben azonban a lítium alkalmazása vesemellékhatásokkal társul. A leggyakoribb mellékhatás a vizeletkoncentráció zavara, amely lítium által okozott permanens nephrogen diabetes insipidushoz vezethet. A betegek szenvednek a megzavart éjszakától, ezért eminens cél, hogy számukra némi nyugalmat biztosítsunk. Korábbi vizsgálataink során nagy adag dezmopresszinnel klinikailag is számottevő antidiuresist biztosítottunk lítium által okozott nephrogen diabetes insipidusos esetekben, amit indomethacinnal még tovább lehetett fokozni. Jelen munkánkban röviden áttekintjük a dezmopresszin használatának szakirodalmát a lítium által okozott nephrogen diabetes insipidusban.

Kulcsszavak: dezmopresszin, lítiumpolyuria, nephrogen diabetes insipidus, tiazid diuretikumok, antiprosztaglandin vegyületek, amilorid

Desmopressin may counteract polyuria in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. Review of the literature

Radó J.

Summary – Lithium is a simple ion that remains the best, safest and least expensive treatment for the prevention of recurrent episodes of bipolar disorder. However, in many patients administration of lithium is associated with renal side effects. The most frequent side effect is a defect in urinary concentration which may lead to permanent lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. Patients suffer from a disturbed night therefore it is an eminent goal to secure them some rest. In our previous work administration of excessive doses of desmopressin resulted in clinically relevant antidiuresis in lithium-induced nephrogenic insipidus enhanced by indomethacine. The purpose of the present paper is to review the literature concerning the use of desmopressin in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus.

Keywords: desmopressin, lithium polyuria, nephrogenic diabetes insipidus, thiazide diuretics, antiprostaglandin compounds, amiloride

Bevezetés

A lítium, ez az egyszerű ion változatlanul az egyik legjobb, legbiztonságosabb és a legkevésbé költséges kezelés a bipoláris betegség visszatérő epizódjainak megelőzésére (1). Ezt a felfogást sok más szerző is támogatja (2–6). A lítium használata azonban mégis fokozatosan csökkenőben van. A lítium elvonásának okai az alacsony terápiás indexe, a rendszeres szérumszint-ellenőrzés szükségessége és a mellékhatásoktól, leginkább veseproblémáktól való félelem (4).

A veseproblémák közül a leggyakrabban a polyuriával és polydipsiával találkozunk, amelyek a lítium által okozott víz-anyagcsere-zavar, a vese koncentrációműködésének megromlása következménye. Sok esetben a napi vizeletmennyiség 3–5 literre emelkedik (7, 8), de magunk is láttunk olyan beteget, aki-

nek napi vizelete több mint 10 liter volt. Az ilyen betegek számára ajánlott tiazid diuretikum (9), indomethacin (10) és amilorid (11) mellett magunk ebben a közleményben a dezmopresszin alkalmazását hangsúlyozzuk.

Dezmopresszinfarmakológia röviden

A vazopresszinmolekula strukturális változtatásai eredményezték az 1-deamino-8-D-arginin vazopresszin, azaz a dezmopresszin (DDAVP) felfedezését, amelynek antidiuretikus aktivitása fokozódott, hatástartama megnőtt és a vazokonstriktoraktivitás kiküszöbölődése következtében megszűnt a presszor hatása. Összefüggést találtunk az adag és az antidiuretikus hatás, valamint a hatástartam között (12, 13). A szakirodalomban idézik (14), hogy a neurohypophysealis diabetes insipidusban szenvedő

Levelezési cím:

Dr. Radó János,
1065 Budapest, Hajós u. 25.
E-mail: janosrado@t-online.hu

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.27.019>

Hypertonia és Nephrologia
2023;27(3):134-6.

betegünkben 1 mikrogramm dezmopresszin gyors intravénás infúziója a vizelet ozmolalítását 700-800 mOsm/kg-ra fokozta (12), míg az adag 8 mikrogrammra való további emelése csak a hatás-tartamot prolongálta 26 órától 48 óráig (13).

További vizsgálataink felfedték, hogy a dezmopresszinre adott antidiuretikus válasz nagyságában és tartamában óriási-ak az interindividuális különbségek (15). A dezmopresszin amúgy is hosszú hatástartama különböző farmakológiai körülmények között még tovább meghosszabbodhat (15) vagy akár éppen megrövidülhet (16).

A dezmopresszin hatását gátolta a glyburide (glibenclamid; Gilemal), valószínűleg kompetitív antagonizmus révén (17, 18). Később egy hasonló mechanizmust felfedeztünk a kalcitonin vonatkozásában is (19). A dezmopresszin intravénás és intranasalis hatásának összehasonlítása zárta vizsgálatainkat (20). Akkoriban az intranasalis adagolás volt használatos, azóta a szájból könnyen szétoszló tabletta váltotta fel (14, 21).

Mi 300 mikrogramm dezmopresszint adtunk „nagy adagként” nephrogen diabetes insipidusban (22).

Zhang és Peti-Peterdi munkacsoportja megállapította (23), hogy a lítiumpolyuria a medullaris gyűjtőtubulus vazopresszin iránti rezisztenciájának következménye, amit fokozott prosztaglandin- (PGE-) 18-termelés okoz. Ebben a vese P2Y12-receptorainak van döntő szerepe. A vese P2Y12-receptorainak genetikai „kiütése” (deletiója) viszont gátolta a lítiumpolyuria kifejlődését, a prosztaglandin-anyagcsere egy sor változásával egyidejűleg. A vazopresszinaktivitás fokozódott (23, 24).

Dezmopresszin nephrogen diabetes insipidusban, egymagában alkalmazva

Ámbár a nephrogen diabetes insipidust „vazopresszinrezisztens” állapotnak tartják, bizonyos egyedekben vazopresszinvegyületek mégis alkalmazhatók, mert a vazopresszinrezisztencia olykor nem abszolút (14, 25–28). Ezért nagy dezmopresszinadagokat sikeresen alkalmaztak egyes congenitalis nephrogen diabetesben szenvedő betegeknél (13, 14, 25, 27–29). Nagy vazopresszinadagok eltérő hatást fejtettek ki ugyanazon veleszületett nephrogen diabetes insipidusos család különböző egyedeiben (30, 31). Valószínűleg az endogen vazopresszinrezisztencia szintje különbözött az egyes családtagokban. Az egyik családtagban a nephrogen diabetes insipidus évtizedeken át válaszolt a dezmopresszin antidiuretikus kezelésre (32). Egyik előző munkánkban egy lítium által okozott permanens nephrogen diabetes insipidusban szenvedő betegen excessive dezmopresszinadagok hatására csökkent a szabad vízkiválasztás (CH₂Ox100/GFR) és emelkedett a vizeletozmolalitás (19).

Dezmopresszin kombinációja más antidiuretikus gyógyszerekkel nephrogen diabetes insipidusban

Egy hétéves congenitalis nephrogen diabetes insipidusban szenvedő fiúban sem az alacsony sóbevitel, sem a tiazid, sem a nagy adag dezmopresszin nem csökkentette a napi vizeletmennyiséget. De a tiazid kombinációja a (nagy adag) dezmopresszinnel hatásos volt, jelentős vizeletmennyiség-csökkenést okozott (9). Weinstock és Moses (10) 1990-ben használták először kombinációban indomethacint és dezmopresszint a lítium által okozott

nephrogen diabetes insipidusban. A vizeletmennyiség két betegükben 47%, illetve 63%-kal csökkent, és a vizeletozmolalitás 200%, illetve 227%-kal emelkedett. (Az indomethacin egymagában hatástalan volt.)

Közültek egy beteget lítium által okozott nephrogen diabetes insipidussal, akinél hatásos volt a dezmopresszin indomethacin jelenlétében (33), de egymagában sem a dezmopresszin, sem az indomethacin nem volt hatásos.

Saját esetünkben (19) a dezmopresszin excesszív dózisainak alkalmazása klinikailag lényeges antidiuresishez vezetett, ami még tovább volt fokozható indomethacinnal és felfüggeszthető volt kalcitoninnal. A vizelet mennyisége és szabadvíz-clearance szignifikánsan csökkent, vizeletozmolalítása viszont emelkedett indomethacin és dezmopresszin kombinációja után összehasonlításban az egymagában alkalmazott dezmopresszinnel. A dezmopresszin a piroxikammal együtt szintén antidiuretikus volt (19) az egymagában alkalmazott dezmopresszinhez képest. A vizeletmennyiség és szabadvíz-kiválasztás csökkent, míg a vizeletozmolalitás emelkedett.

A klópropamid, a karbamazepin és a klofibrát is potenciálják a dezmopresszint (19, 31), valamint a praszugrél és a klopidogrél (23), a szildenafil (34), a metformin (35) és a sztatinok (36) is. A hidroklorotiazid kombinációja indomethacinnal (37), az amilorid tiazid diuretikumokkal (34), további antidiuretikus lehetőségek a lítium által okozott nephrogen diabetes insipidusban.

Konklúzió

A lítium által okozott permanens nephrogen diabetes insipidus kezelése ma már nem reménytelen (36). Terápiás armamentáriumunk tiazid diuretikumokat, a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszereket, az amiloridot és a dezmopresszint tartalmazza. A dezmopresszin egymagában is, de főként több más antidiuretikus gyógyszerrel kombinálva hatásos eszköz lehet a lítium által okozott nephrogen diabetes insipidus leküzdésében.

Irodalom

1. Blackwell B. Lithium Controversy. A historical autopsy. *inhn.org.controversies*. June 19, 2014.
2. Ban TA. Neuropsychopharmacology in Historical Perspective. Education in the Field in the 3 Post-Neuropsychopharmacology Era. Prologue. *inhn.org.education*. September 18, 2017.
3. Ban TA. Lithium in Psychiatry in Historical Perspective. INHN Publisher. Cordoba, Argentina.2021.
4. Gupta S, Kripafani M, Khastgir U, Reilly J. Management of the renal adverse effects of lithium. *Advances in psychiatric treatment*. 2013;19:457-66. <https://doi.org/10.1192/apt.bp.112.010306>
5. Rybakowski J. Final comment: Half a Century of Inspiring Lithium Controversy. Barry Blackwell: The Lithium controversy: A historical autopsy. Collated by Olaf Fjetland. *inhn.org.collated*. September 30, 2017.
6. Severus E, Taylor MJ, Sauer C, Pfennig A, Ritter P, Bauer M, Geddes JR. Lithium for prevention of mood episodes in bipolar disorders: systematic review and meta-analysis. *International Journal of Bipolar Disorders* 2014;2:15. <https://doi.org/10.1186/s40345-014-0015-8>
7. Johnson G. Comment on Janos Rado's final comment. In: Blackwell B. The Lithium Controversy. A historical autopsy. *inhn.org.collated*. July 5, 2018.
8. Warnes H. Comment on János Rado's additional final comment: Calcitonin in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. In: Blackwell B. The lithium controversy. A historical autopsy. *inhn.org.collated*. January 16, 2019.
9. Mizuno H, Fujimoto S, Sugiyama Y, Kobayashi M, Ohro Y, Uchida S, Sasaki S, Togari H. Successful treatment of partial nephrogenic diabetes insipidus with thiazide and desmopressin. *Horm Res* 2003;59(6):297-300. <https://doi.org/10.1159/000070629>

10. Weinstock RS, Moses AM. Desmopressin and indomethacine for nephrogenic diabetes insipidus in patients receiving lithium carbonate. *South Med J* 1990;83:1475-7. <https://doi.org/10.1097/00007611-199012000-00026>
11. Croft PK, Bedford JJ, Leader JP, Walker RJ. Amiloride modifies the progression of lithium-induced renal interstitial fibrosis. *Nephrology (Carlton)* 2018;23(1):20-30. <https://doi.org/10.1111/nep.12929>
12. Radó JP, Marosi J, Fischer J, Tako J, Kiss N. Relationship between the dose of 1-deamino-8-d-arginine vasopressin (desmopressin) and the antidiuretic response in man. *Endokrinologie* 1975a;66:184-95.
13. Radó JP, Marosi J, Szende L, Borbely L, Tako J, Fischer J. The antidiuretic action of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin (desmopressin) in man. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1976c;13:199-209.
14. Oiso Y, Robertson GL, Nørgaard JP, Juul KV. Clinical review: Treatment of neurohypophyseal diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(10):3958-67. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2326>
15. Radó JP, Marosi J. Prolongation of duration of action of 1-deamino-8-D-arginine vaso(desmopressin) by ineffective doses of clofibrate in diabetes insipidus. *Horm Metab Res* 1975b;7:527-8. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1095685>
16. Radó JP, Marosi J, Fischer J. Shortened duration of action of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin (desmopressin) in patients with diabetes insipidus requiring high doses of peroral antidiuretic drugs. *J Clin Pharmacol* 1976b;16:518-24.
17. Radó JP, Szende L, Marosi J. Influence of glyburide on the antidiuretic response induced by 1-deamino-8-d-arginine vasopressin in patients with pituitary diabetes insipidus. *Metabolism* 1974a;23:1057-63. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(74\)90072-9](https://doi.org/10.1016/0026-0495(74)90072-9)
18. Radó JP, Szende L, Marosi J, Juhos É, Sawinsky I, Takó J. Inhibition of the diuretic action of glibenclamide by clofibrate, carbamazepine and 1-deamino-8-D-arginin vasopressin (desmopressin) in patients with pituitary diabetes insipidus. *Acta Diabetologia Latina* 1974b;11:179-97. <https://doi.org/10.1007/BF02581416>
19. Radó J. Final comment. Use of modern antidiuretic agents in the treatment of permanent lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. In: Blackwell B. The lithium controversy. A historical autopsy inhn.org.controversies. inhn.org.collated. January 25, 2018a.
20. Radó JP, Marosi J, Fischer J. Comparison of the antidiuretic effects of single intravenous and intranasal doses of desmopressin in diabetes insipidus. *Pharmacology* 1977;15:40-5. <https://doi.org/10.1159/000136661>
21. Walle JV, Stockner M, Raes A, Nørgaard JP. Desmopressin 30 years in clinical use: A safety review. *Curr Drug Saf* 2007;2:232-8. <https://doi.org/10.2174/157488607781668891>
22. Radó JP, Zdravkova S. Lithium-induced chronic water-metabolism disorder (nephrogenic diabetes insipidus). *Orv Hetil* 1991;132:1987-90.
23. Zhang Y, Peti-Peterdi J, et al. Clopidrogel attenuates lithium-induced alterations in renal water and sodium channels/transporters in mice. *Purinergic Signalling* 2015;11:507-8. <https://doi.org/10.1007/s11302-015-9469-0>
24. Radó J. A polyuria kivédése lítiumkezelés alatt. Újabb kutatások és történelem. *Hypertonia és Nephrologia* 2021;25(1):15-9. <https://doi.org/10.33668/hn.25.003>
25. Canfield MC, Tamarappoo BK, Moses AM, et al. Identification and characterization of aquaporin-2 water channel mutations causing nephrogenic diabetes insipidus with partial vasopressin response. *Human Molecular Genetics* 1997;6:1865-71. <https://doi.org/10.1093/hmg/6.11.1865>
26. Fujiwara TM, Bichet DG. Molecular Biology of hereditary diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2836-46. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005040371>
27. Khanna A. Acquired nephrogenic diabetes insipidus. *Semin Nephrol* 2006;26:244-8. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2006.03.004>
28. Moses AM, Scheinman SJ, Oppenheim A. Marked hypotonic polyuria resulting from nephrogenic diabetes insipidus with partial sensitivity to vasopressin. *J Clin Endocrinol Meta* 1984;59:1044-9. <https://doi.org/10.1210/jcem-59-6-1044>
29. Boccalandro C, De Mattia F, Guo DC, Xue L, Orlander P, King TM, Gupta P, Deen PM, Lavis VR, Milewicz DM. Characterization of an aquaporin-2 water channel gene mutation causing partial nephrogenic diabetes insipidus in a Mexican family: Evidence of increased frequency of the mutation in the town of origin. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1223-31. <https://doi.org/10.1097/O1.ASN.0000125248.85135.43>
30. Radó JP, Szende L. Simultaneous familial occurrence of distal renal tubular acidosis, polycystic kidney and nephrogenic diabetes insipidus. *Orvosi Hetilap* 1995;136:995-1001.
31. Radó J. Renal Toxicity of Lithium in Historical Perspective with Special Reference To Nephrogenic Diabetes Insipidus and its Treatment. inhn.org.collated May 2, 2019.
32. Radó J. Diabetes mellitus és (nephrogen) diabetes insipidus együttes előfordulása. *Hypertonia és Nephrologia* 2011;15:183-7.
33. Stasior DS, Kikeri D, Duel B, Seifter JL. Nephrogenic diabetes insipidus responsive to indomethacine plus desmopressin. *New Eng J Med* 1991;324:850-1. <https://doi.org/10.1056/NEJM199103213241215>
34. Milano S, Carmoniso M, Gerbino A, Procino G. Hereditary nephrogenic diabetes insipidus: Pathophysiology and possible treatment. An Update. *Int J Mol Sci* 2017;18(11). <https://doi.org/10.3390/ijms18112385>
35. Efe O, Klein JD, LaRocque LM, Ren H, Sands JM. Metformin improves urine concentration in rodents with nephrogenic diabetes insipidus. *JCI Insight*. 2016;1(11). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.88409>
36. Gupta S, Khastgear U. Drug information update. Lithium and chronic kidney disease: debate and dilemmas. *BJPsych Bulletin* 2017;41:216-20. <https://doi.org/10.1192/pb.bp.116.054031>
37. Vierhapper H. Indomethacine in the treatment of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Arch Int Med* 1990;150:2419. <https://doi.org/10.1001/archinte.1990.00390220146042>