

A KLINIKAI MUNKA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

A polyuria kivédése lítiumkezelés alatt. Újabb kutatások és történelem

RADÓ János

ÖSSZEFOGLALÁS – A lítium vesetoxicitása a bipoláris betegségben szenvedők milliói számára nehezíti meg az eredményes kezelést. A lítium okozta veseelégtelenséghez vezető súlyos károsodás alacsonyabb lítiumvérszinttel ma már nagyrészt kivédhető. De a koncentrációs zavar és a nephrogen diabetes insipidus ellensúlyozásához gyógyszeres kezelés alkalmazása szükséges. Tiazidok, nem szteroid gyulladáscsökkentők (indometacin és más vegyületek), amilorid, nagy adag dezmpresszin és kombinációik adása jön szóba. A jelen terápia főként a lítium antivasopresszin hatásának ellensúlyozásából áll, míg egyesek szerint a jövőben elsősorban a vese vazopresszin iránti érzékenységének fokozásából, ami a vese P2Y12-receptorainak, „farmakológiai blokádjából” áll. Utóbbi célra állatkísérletekben bevált a klopidrogel és prasugrel.

Kulcsszavak: lítiumpolyuria, nephrogen diabetes insipidus, tiazid diuretikumok, antiprosztoglandin vegyületek, dezmpresszin, amilorid, a vese P2Y12-receptorainak farmakológiai blokádjaja

Prevention of polyuria during lithium treatment. Recent research and history Radó J.

Summary – Renal toxicity of lithium is a highly important subject which may jeopardize the use of an agent needed by millions suffering from recurrent episodes of bipolar disorder. Lithium induced severe renal damage leading to end stage renal disease can be almost prevented today using lowered plasma lithium levels. But administration of medicines are necessary for the prevention of the lithium induced disturbance in renal concentrating operation and development of nephrogenic diabetes insipidus. Use of thiazides, non-steroid anti-inflammatory compounds (indomethacine) amiloride, high doses of desmopressin and their combinations are our present armamentarium. The present therapy for lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus in man is to counter anti-vasopressin action of lithium. The “future” treatment seems to be (on the basis of recent animal experiments) to enhance the sensitivity of the kidney to vasopressin action by administering pharmacologic blockade of the renal P2Y12 receptor by using clopidrogel or prasugrel.

Keywords: lithium polyuria, nephrogenic diabetes insipidus, thiazide diuretics, antiprostaglandin compounds, desmopressin, amiloride, pharmacologic blockade of renal P2Y12 receptor

Bevezetés

A lítiumkezelést 1949-ben vezették be a klinikai orvostudományba bizonyos pszichiátriai rendellenességek kezelésére (1). Rövidesen kiderült, hogy nemcsak az úgynevezett bipoláris szindróma terápiájában hasznos, hanem az akut epizódok és az öngyilkosságok megelőzésében is. Ezen felismeréseknek köszönhető, hogy világszerte alkalmazzák. Hátránya azonban a toxicitás, ami miatt szigorú vérszintellenőrzés szükséges, és a polyuriával (is) járó vesehatás, ami sok beteget és orvost eltántorított a lítiumterápiától. A gyógyszeripar pedig óriási számban állított elő olyan molekulákat, amelyek a lítiumterápia előnyeit voltak hivatottak képviselni, annak hátrányai nélkül.

Nem meglepő, hogy évtizedeken keresztül fokozatosan hátrányba szorult a lítiumkezelés, mivel szerepét egyre inkább átvették az új molekulák.

Ámde kiderült, hogy az új gyógyszereknek is vannak mellékhatásaik, ráadásul nem olyan jók, mint a lítium az akut epizódok és az öngyilkosságok megelőzésében. *Blackwell* leközölte, hogy ez az „egyszerű ion”, vagyis a lítium, „the best, safest and least expensive treatment for the prevention of recurrent episodes of bipolar disorder” (2), vagyis a legmegbízhatóbb eljárás a legnehezebb esetekre, sőt a megelőzésre is. Így nem csoda, hogy sok orvos és beteg újból a lítiumhoz fordult, de ezzel megnövekedett az igény olyan eljárások kidolgozására, amelyek a kezelést biztonságosabbá teszik.

Levelezési cím:

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

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.25.003>

Hypertonia és Nephrologia
2021;25(1):15-9.

Különlegesen fontosnak látszik, hogy a krónikus veseelégtelenség (amúgy nem túl gyakori) kifejlődésének veszélyét a lehető legkisebbre csökkentjük és a betegeket a – leginkább éjjel zavaró – polyuriától mentesíteni tudjuk. Nem meglepő, hogy világszerte számos kutatás indult, igen eltérő, molekuláris genetikai, farmakológiai, patohisztológiai területeken, de végül is a fenti klinikai célok elérésére. Úgy gondoljuk, hogy a lítium hatásainak és mellékhatásainak további tanulmányozása még a neuropszichofarmakológia „molekuláris genetikus érájában” sem haszontalan (3).

A lítium toxicitása már a felfedező *Cade-nek* is gondot okozott (1). *Morgens Schou*, a kezelésmód világszerte ismert szenvedélyes propagátora (és legnagyobb klinikai farmakológusa) különösen aggódott a nephrotoxitas miatt, annál is inkább, mert szeretett bátyja számára is nagyon fontos volt a lítium (4). A lítium vesetoxicitását különösen régebben két formában képelték el: az egyik a „funkcionális” (és többnyire reverzibilis) koncentrációs zavar, amely kellően hosszú (10 évet meghaladó) alkalmazás után átmegy az úgynevezett nephrogen diabetes insipidusba, illetve a kifejezett morfológiai eltérésekkel járó lítiumos vese-rendellenesség, ami végstádiumú vesebetegséggé alakulhat át. Ma már tudjuk, hogy a lítium által okozott koncentrációs rendellenességben is „remodeling” zajlik a veseszövetben, így ebben a kórképben sincs szó tisztán funkcionális zavarról.

Mielőtt a polyuria kivédése elméleti és gyakorlati megoldásairól szót ejtenénk, röviden ismertetjük a lítium által okozott vesebetegséget, majd a vese koncentrációműködését és annak lítium által okozott zavarát.

Lítiumnephropathia

A krónikus lítiumkezelés progresszív interstitialis fibrositis okozhat a vesében, hyperplasticus változásokat a medullaris gyűjtőtubulusokban, distalis csatornatágulatot és microcysták képződését (5). Krónikus veseelégtelenség előfordul ugyan lítiumkezelés következtében, szerencsére azonban ez a komplikáció nem túl gyakori (6). Megállapították, hogy nincs korreláció a kezelés időtartama és a veseelégtelenség kifejlődése (az eGFR csökkenése) között (7). A szerzők egyetértenek abban, hogy legalább 20 éves kezelési időtartam szükséges a súlyos vese-rendellenesség létrejöttéhez.

Ami az előfordulás gyakoriságát illeti, két nagyobb statisztika áll rendelkezésre: *Davis* és munkatársai szerint a lítium 0,2-0,7%-ban okoz végállapotú vesebetegséget (7), míg *Shine* és munkatársai szerint 0,5-1%-ban (8). A lítiumkezeléssel foglalkozók számára megnyugvást jelentett, hogy a csökkentett terápiás vérszintek alkalmazásával csaknem kiküszöbölhető a lítiumkezelés által okozott veseelégtelenség kockázata (9). A vese koncentrációműködésének zavara viszont rendkívül gyakori rendellenesség szemben a ritka krónikus veseelégtelenséggel.

A vese koncentrációműködése

Égészséges emberben a vizelet ozmotikus koncentrációja kívánság szerinti (ad libitum) vízfogyasztás mellett általában meghaladja a plazmaszintet, ami körülbelül 290 mOsm/kg. A vizelet ozmolalitása ilyen körülmények között átlagosan mint-

egy 600 mOsm/kg. Vízfogyasztás alatt a vizelet ozmolalitása megközelítőleg 100 mOsm/kg-ra csökkenhet. Nagyszámú human farmakológiai tanulmányom során, az elhúzódo hidrálásban mért legalacsonyabb vizeletozmozolalítás-érték 40 mOsm/kg volt. Ilyenkor a vesevelő-állomány interstitiumában tartósan csökken az ozmolalítás a „kimosás” következtében és ezzel csökken a vese koncentrációképessége, ami még a víz megvonása esetén sem áll könnyen helyre. Szomjazásban a vizelet szintje elérheti az 1200 mOsm/kg-ot. Ilyenkor a vesében a medullaris interstitiumra a hipertonicitás a jellemző, ami a nátrium- és ureafelhalmozódás következménye. A hypertoniás medullaris interstitiumot végül is a Henle-kacs felszálló szárában működő nátriumpumpa hozza létre, ami a nátriumreabszorpció révén nátriumot emel át a Henle-kacsból az interstitiumba. Ezt követi az urea felhalmozódása. Az interstitium magas ozmolalitása megegyezik a koncentrált vizelet ozmolalitásával. A gyűjtőtubulusok permeabilitásának vazopresszin jelenlétében bekövetkező fokozódása teszi lehetővé, hogy a víz onnan visszadiffundáljon (visszaszívódjon) a medullaris interstitiumba a létrejött ozmotikus gradiens mentén és így maximálisan koncentrált vizelet képződjék. Vazopresszin hatására a gyűjtőtubulusok úgynevezett fősejtjeiben a víz iránti permeabilitás akár hússzoros mértékben is fokozódhat.

A neurohypophysealis (centrális) diabetes insipidusban a vazopresszin hiánya miatt nem működik a vizeletkoncentráció, így a vizelet ozmolalitása az egészséges ember vízdiuresisben mért értékével azonos. Vazopresszin adására azonban ilyen betegeknél a vizelet ozmolalitása legalább 9%-kal emelkedik (Miller-próba). A veseeredetű (nephrogen) diabetes insipidusban (NDI) – a vazopresszin iránti rezisztencia miatt – ez a változás elmarad. Ezen teszt alapján a kétféle diabetes insipidus esetei – legalábbis a teljes kórformában – könnyen megkülönböztethetők. Az NDI ezen eseteiben a vazopresszin teljesen hatástalan, a rezisztencia abszolút. A részleges kórformákban azonban a differenciáldiagnózis nagyon nehéz lehet, de ennek részletezése túlmegy jelen munkánk keretein. A részleges neurohypophysealis diabetes insipidusban termelődik némi vazopresszin, ezért a vizelet ozmolalitása szomjazásban a plazma szintjét is megközelítheti, sőt akár 300 mOsm/kg fölé is emelkedhet. A részleges NDI-ben viszont a vazopresszinrezisztencia nem abszolút, ezért a betegek veséje némi koncentrációműködésre is képesek lehetnek. Magunk is észleltünk egy olyan congenitalis NDI-ben szenvedő családot, ahol négy családtag igen eltérő koncentrációképességgel rendelkezett, volt olyan családtag, aki a plazmaérték fölé tudta koncentrálni a vizeletét vazopresszin alkalmazása során (10).

A lítium okozta koncentrációs zavar

A lítiumkezelés megkezdése után röviddel már észlelhetők a koncentrációs zavar első jelei. Többszöri vizelés, szomjúság, főként éjszaka. A koncentrációs zavar ezután progresszíven fokozódik a kezelés folytatása során. *Johnson* beteganyagában (12 óra szomjazás és pitresszin alkalmazása után) a maximális átlagos ozmotikus vizeletkoncentráció 400 mOsm/kg volt 11, két éven át lítiummal kezelt betegben, míg csak 200 mOsm/kg három olyan betegben, akiket legalább 10-20 éve kezeltek lítiummal (11).

A lítium felfüggeszti a ciklikus AMP képződését, amint belép a gyűjtőtubulusok fősejtjeinek nátriumcsatornáján keresztül. Ezzel megszünteti az aquaporin-2 vízcsatornafehérje vazopresszin indukálta beültetését a sejtek apicalis membránján át. Ez pedig azonnal csökkenti a sejtek víz iránti permeabilitását. A vízreabszorpció felfüggesztése az egyik oka a lítiumpolyuriának. A másik ok, hogy a lítium hatására csökken a medullaris gyűjtőtubularis interstitium hypertonicitása az organikus osmolyth tartalom megkevesbedése miatt (12). A lítium által a medullaris interstitiumban csökkentett ozmotikus gradiens, a medulla csökkent osmolyth- és ureatartalmában tükröződik vissza. A medullaris interstitium alacsonyabb ozmotikus koncentrációja okozza a vizelet maximális ozmolalitásának csökkenését lítiumkezelés közben. A koncentrálómechanizmus működésének megromlása így idézi elő a polyuriát és polydipsiát.

A lítium által okozott nephrogen diabetes insipidusban (LI-NDI) a vízyangcsere-zavar van leginkább előtérben, de nem felejtkezhetünk meg az egyéb tubularis rendellenességekről, így a fokozott nátriumkiválasztásról és a hyperchloraemiás metabolikus acidosisról sem.

Nielsen és munkatársai 2008-ban publikált vizsgálata szerint a lítiumkezelés celluláris hatásai „szélesek és komplexek” (13). Ők proteomic analízist végeztek egy modellen, ami a lítiummal kezelt patkányokból izolált belső medullaris gyűjtőtubulusból áll. Sokféle proteint izoláltak, amelyeknek nemcsak a polyuriához van köze, hanem a lítium által okozott sejtproliferációhoz is. A lítium által okozott „funkcionális” változások háttérben valószínűleg morfológiai eltérések is állnak. A corticalis és medullaris vesecsatornák lítium által okozott strukturális változásai „remodeling”-et idéznek elő, ami a morfológiai alapja az észlelt koncentrálómechanizmus változásainak. Ezek a felfedezések igen bonyolulttá teszik a lítiumpolyuria LI-NDI mechanizmusát.

A lítiumpolyuria kezelése: monoterápia

Klorotiazid

A klorotiazidot 1960-ban vezették be a neurohypophysealis és nephrogen diabetes insipidus kezelésébe (14). A LI-NDI kezelésére is alkalmas, megfelel a vizeletmennyiséget. Noha az antidiuresis „paradox”, mivel diuretikum idézi elő, a hatás a diuretikum alaphatásán a diuretikus sóvesztésen alapszik. A tiazidok gátolják a distalis kanyarulat csatornában a nátrium reabszorpcióját és másodlagosan fokozzák a proximális tubulusban. Emiatt csökken a distalis nephronba jutó filtrátum és fokozódik itt a nátrium és víz reabszorpciója (15). Ma már tudjuk, hogy a tiazidok hatására az aquaporin-2, a Na-Cl kotranszporter és az epithelialis nátriumcsatorna „upreguláció”-ja következik be (16). Magunk is foglalkoztunk ezekkel a kérdésekkel (17).

Indometacin

Gátolja a vazopresszinantagonista prosztaglandinok termelését és így antidiuretikus, fokozza a koncentrálómechanizmust. *Oiso* és munkacsoportja szerint a gyűjtő tubularis fősejtek apicalis membránjában az aquaporin-2-re hat (15). Magunk Bartter-szindrómás polyuriában észleltünk drámai antidiuresist indometacin hatására (18). LI-NDI-ben többen alkalmazták sikerrel (19–25).

Amilorid

Egyike a káliumpóroló diuretikumoknak, visszaállítja a medullaris interstitium ozmolithkoncentrációját, ezzel fokozva a medullaris interstitialis hypertonicitást, elősegíti a kevesebb mennyiségű, de ozmotikusan koncentráltabb vizelet képződését, azaz felfüggeszti a lítiumpolyuriát (26). Megállapították, hogy az amilorid azáltal is fokozza a vizeletozmolalitást lítiumadagolás jelenlétében, hogy növeli az aquaporin-2 ürtetését (termelését), mert elősegíti az arginin vazopresszinstimuláló hatását az aquaporinnak a fősejt apicalis membránjába való áthelyezéséhez. *Kalra* és munkacsoportja szerint az amilorid csökkenti a transcellularis lítiumtranszportot, ezzel az intracelluláris lítiumkoncentrációt és végül is a GSK-3-béta lítium okozta inaktiválódását (27). De az amilorid ezzel a veseszövetben nemcsak a lítium anyagcseréjébe nyúl bele, hanem – *Craft* és munkatársai 2018-as, legújabb kutatásai szerint – csökkenti a krónikus lítiumkezelés által okozott progresszív interstitialis fibrosist és a hyperplasticus változásokat is a velőállománybeli gyűjtőtubulusokban (5).

Igen komoly biokémiai és hisztopatológiai megállapítások támasztják alá az amilorid kedvező hatásának mechanizmusát lítiumpolyuriában.

Dezmopresszin

Az NDI „per definitionem” vazopresszinrezisztens megbetegedés. Ámde *Moses* és munkatársai két congenitalis NDI esetében a dezmopresszin nagy adagjai épp olyan hatásosak voltak, mint *Radó* és munkatársai neurohypophysealis diabetes insipidusos beteganyagában a jól reagáló betegekben a „normál” (kis) adagok (28). A gyakorlatban a nagy adag például 300 µg DDAVP-t, a normál-kis adag napi egyszer vagy kétszer 10 vagy 20 µg intranasalis adását, illetve napi egyszer vagy kétszer 20 mg per os alkalmazását jelenti. (A „nagy adag” a hematológiában mást jelent, mint az endokrinológiában.)

Viszonylag sok congenitalis NDI-s beteg szenved a megbetegedés részleges formájában (29). Ezeknek a betegeknek a számára valóságos áldást jelenthet a dezmopresszin (DDAVP) alkalmazása. A DDAVP (8-deamino-1-D-vazopresszin) a természetes vazopresszinnél 100-szor erősebb antidiuretikus hatású vegyület, amelynek elhanyagolható a vazopresszor hatása. Nemcsak elméletileg, hanem a gyakorlati tapasztalatok alapján is rendkívül alkalmas a parciális vazopresszinrezisztens állapotok kezelésére (15, 30–32). Magunk is kipróbáltuk a dezmopresszin nagy adagjait többféle veleszületett és szerzett vazopresszinhiánnyal és -rezisztenciával járó megbetegedésben, többek között a LI-NDI-ben is (24, 33–40).

Klopidrél, praszugrél

A klopidrél, praszugrél a LI-NDI jövőbeli terápiáját, de legalábbis a jövőbeli terápiának egy lehetőségét képviselik, mint a renalis P2Y12-receptorok farmakológiai blokádjának képviselői. Állatkísérletek alapján a renalis P2Y12-receptorok farmakológiai blokádja fokozza a vesetubulusok érzékenységét a vazopresszin iránt.

Zhang és munkacsoportja megállapította, hogy a lítiumpolyuria a medullaris gyűjtőtubulus vazopresszin iránti rezisztenciájának következménye, amit fokozott prosztaglandin- (PGE-)

termelés okoz (41, 42). Ebben a P2Y12-receptoroknak van döntő szerepe, amit a vesében kimutattak (43). A vese P2Y12-receptorainak genetikai „kiütése” (deletiója) viszont gátolta a lítiumpolyuria kifejlődését, a prosztaglandin-anyagcsere egy sor változásával egyidejűleg. A vazopresszinaktivitás fokozódott. Az állatok nemcsak a lítium diuretikus hatásával szemben mutatkoztak érzékeltlenebbnek, hanem a lítium natriuretikus és kaluretikus hatásával szemben is (44). A P2Y12-receptorok izgalmat csökkenti a cAMP-szintet, ami a központi modulátora az arginin vazopresszinnek, ezzel ellentétes hatása a receptorok genetikai deletiója.

A vese P2Y12-receptorainak genetikai deletiója hosszú tartamú (öt hónapos) védelemet nyújtott a vizsgált rágcsáló állatoknak a lítiumdiuresis, natriuresis, kaluresis, gyűjtőtubularis átépülés („remodeling”) és sejtproliferációval szemben (45). A P2Y12 purinergikus receptorok a vesében viszont elősegítik a PGE2 termelését, és a vazopresszin hatásának antagonizálásával kedveznek a lítiumpolyuriának (46).

Klopidrogél (a P2Y12-receptor irreverzibilis gátlószere) alkalmazása jelentősen enyhítette a lítiumpolyuriát (47). A hasonló támadáspontú praszugrélnak ugyanilyen hatása volt (48).

A Zhang-munkacsoport állatkísérletes vizsgálatainak eredményeit extrapolálva emberre, úgy tűnik, hogy eddig a lítium vazopresszin elleni hatásának ellensúlyozása volt a cél, míg a jövőben inkább a vese érzékenységének fokozása a vazopresszinhatás iránt lenne a követendő eljárás a lítium által okozott polyuria kezelésében.

A lítiumpolyuria kezelése gyógyszer-kombinációval

Tiazid és indometacin, illetve tiazid és amilorid együttes adása

Tiazidot és nagy adag dezmozopresszint adtak együtt (30). Indometacint és nagy adag dezmozopresszint először Weinstock és Moses (32) adott, majd Stasior és munkatársai 1991-ben (31), majd Radó és Zdravkova 1993-ban (24). Nagy adag DDAVP-t és piroxicam kombinációját Radó és Zdravkova 1993-ban (24). Ezt illusztrálja 1. ábránk. Idősödő nőbetegben 10 éves lítiumkezelés után, a lítium elhagyása ellenére is fennmaradó „permanens nephrogen diabetes insipidus” fejlődött ki. A glomerulusfiltráció százalékában kifejezett szabadvíz-clearance vizsgálatával hasonlítottuk össze a gyógyszermentes (no drug) állapotot az indometacin, a dezmozopresszin (DDAVP) és az indometacin+dezmozopresszin (DDAVP) kezelést. Látható, hogy az indometacinak egymagában alig kimutatható hatása van, ami nem szignifikáns. A dezmozopresszin (DDAVP) igen erősen szignifikánsan hat és az indometacinnal való együttes adás potenciálós hatása is nyilvánvaló (24, 37–40, 49).

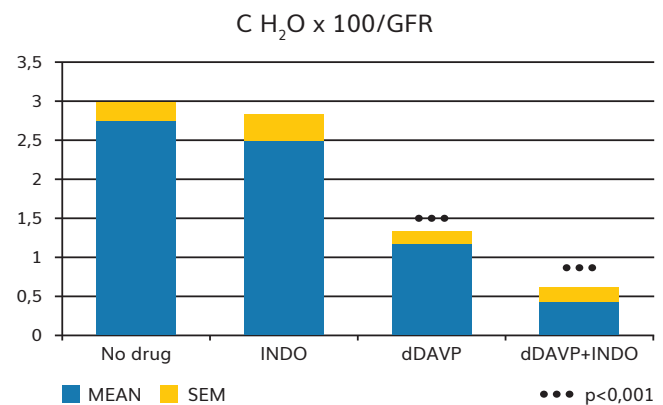
A lítiumpolyuria gyógyszer-kombinációkkal való kezelésével foglalkozunk az INHN-weblapon megjelent munkáinkban is (37–40).

Konklúzió

A jövőben egy követendő eljárás lehet a lítium által okozott polyuria kezelésében a vese érzékenységének fokozása a vazopresszin iránt. Nyitott gondolat az állatkísérletben bevált

klopidrogélnak, illetve praszugrélnak az emberi LI-NDI kezelésében való felhasználása és további gyógyszer-kombinációkba való bevonása. A gyógyszer-kombinációk létrehozatalához érdemes emlékeztetni tartani, hogy a dezmozopresszint a véralvadás fokozására is használják, míg a klopidrogélt és praszugrélt a véralvadás gátlására.

1. ábra. A glomerulusfiltráció százalékában kifejezett szabadvíz-clearance vizsgálatával összehasonlított gyógyszermentes (no drug) állapot, indometacin, dezmozopresszin (DDAVP) és indometacin+dezmozopresszin (DDAVP) kezelés



Köszönetnyilvánítás

Reusz György professzornak kéziratom átolvasását és hasznos tanácsát köszönöm.

Irodalom

- Cade JP. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. Med J Australia 1949;2:349-52. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1949.tb36912.x>
- Blackwell B. Final reply to Janos Radó's final comment. inhn.org.controversies. May 10, 2018. in Blackwell B. Lithium Controversy. A historical autopsy. inhn.org.controversies. June 19, 2014.
- Ban TA. Neuropsychopharmacology in historical perspective. Education in the field in the post-neuropsychopharmacology era. Prologue. inhn.org.education. September 18, 2017.
- Schou M. Lithium studies. Toxicity Acta Pharmacol Toxicol 1958;15:70-84. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1958.tb00287.x>
- Croft PK, Bedford JJ, Leader JP, Walker RJ. Amiloride modifies the progression of lithium-induced renal interstitial fibrosis. Nephrology (Carlton) 2018;3(1):20-30. <https://doi.org/10.1111/nep.12929>
- Bendz H, Schön S, Attman P, Aurell M. Renal failure occurs in chronic lithium treatment but is uncommon. Kidney International 2010;77:219-24. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.433>
- Davis J, Desmond M, Berk M. Lithium and nephrotoxicity: a literature review of approaches to clinical management and risk stratification. BMC Nephrology 2018;19:305. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1101-4>. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1101-4>
- Shine B, McKnight RF, Leaver L, Geddes JR. Long term effects of lithium on renal, thyroid, and parathyroid function: retrospective analysis of laboratory data. The Lancet 2015;386:461-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61842-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61842-0)
- Aiff H, Attman P, Aurell M, Bendz H, Schön S, Svedlund J. The impact of modern treatment principles may have eliminated lithium-induced renal failure. Journal of Psychopharmacology 2014;28:151-4. <https://doi.org/10.1177/0269881113516202>
- Radó JP, Szende L. Simultaneous familial occurrence of distal renal tubular acidosis, polycystic kidney and nephrogenic diabetes insipidus. Orvosi Hetilap 1995;136:995-1001.

11. Johnson G, Glenn E, Hunt G, Duggin G, Horvath JS, Tiller DJ. Renal function and lithium treatment: initial and follow up tests in manic depressive patients. *J Affective Disorders* 1984;6:249-63. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(84\)80003-8](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(84)80003-8)
12. Bedford JJ, Weggerly S, Ellis G, McDonald FJ, Joyce PR, Leader JP, Walker RJ. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: renal effects of amiloride. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1324-31. <https://doi.org/10.2215/CJN.01640408>
13. Nielsen J, Hoffert JD, Knepper MA, Agre P, Nielsen S, Fenton RA. Proteomic analysis of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: Mechanisms for aquaporin 2 down-regulation and cellular proliferation. *PNAS* 2008;105:3634-9. <https://doi.org/10.1073/pnas.0800001105>
14. Crawford JD, Kennedy GC, Hill LE. Clinical results of treatment of diabetes insipidus with drugs of the chlorothiazide series. *N Engl J Med* 1960;262:739-42. <https://doi.org/10.1056/NEJM196004142621501>
15. Osio Y, Robertson GL, Norgard JP, Juul KV. Treatment of neurohypophyseal diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3958-67. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2326>
16. Kim GH, Lee JW, Oh YK, Chang HR, Joo KW, Na KY, Earm JH, Knepper MA, Han JS. Antidiuretic effect of hydrochlorothiazide in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is associated with upregulation of aquaporin 2, Na-Cl cotransporter and epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2836-43. <https://doi.org/10.1097/O1.ASN.0000143476.93376.04>
17. Radó JP, Bános Cs, Marosi J, Borbély L, Takó. Investigation on diuretic and antidiuretic properties of furosemide in diabetes insipidus. *Endokrinologie* 1968;53:253-60.
18. Radó JP, Simatupang T, Boer P, Dorhout Mees EJ. Pharmacologic studies in Bartter's syndrome: effect of DDAVP and indomethacin on renal concentrating operation. Part II. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1978;16:22-6.
19. Simon NM, Garber E, Arief AJ. Persistent nephrogenic diabetes insipidus after lithium carbonate. *Ann Int Med* 1977;86:446-7. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-86-4-446>
20. Libber S, Harrison M, Spector D. Treatment of nephrogenic diabetes insipidus with prostaglandin synthesis inhibitors. *J Pediatr* 1986;108:305-11. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(86\)81010-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(86)81010-1)
21. Allen HM, Jackson RL, Winchester MD, Deck LV, Allon M. Indomethacin in the treatment of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Archives of Internal Medicine* 1989;149:1123-6. <https://doi.org/10.1001/archinte.149.5.1123>
22. Vierhapper H. Indomethacin in the treatment of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Arch Int Med* 1990;150:2419. <https://doi.org/10.1001/archinte.1990.00390220146042>
23. Radó JP, Zdravkova S. Lithium-induced chronic water-metabolism disorder (nephrogenic diabetes insipidus). *Orv Hetil* 1991;132:1987-90.
24. Radó JP, Zdravkova S. Effect of Indomethacin and Calcitonin During Administration of 1-Deamino-8-D-Arginin-Vasopressin (dDAVP) on Free Water Clearance in Nephrogenic Diabetes Insipidus (NDI). *XIIth International Congress of Nephrology*. June 13–18, 1993 Jerusalem, Israel
25. Thompson CJ, France AJ, Baylis PH. Persistent nephrogenic diabetes insipidus following lithium therapy. *Scottish Medical Journal* 1997;42:16-7. <https://doi.org/10.1177/003693309704200106>
26. Bedford JJ, Leader JP, Jing R, Walker RJ, Klein JD, Sands JM, Walker RJ. Amiloride restores renal medullary osmolytes in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008b;F812-F820. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00554.2007>
27. Kalra S, Zargar AH, Jain SM, Sethi B, Chowdhury S, Singh AK, Thomas N, Unnikrishnan AG, Ballani Thakkar P, Malve H. Diabetes insipidus: The other diabetes. *Indian J Endocr Metab* 2016;20:9-21. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.172273>
28. Moses AM, Scheinman SJ, Oppenheim A. Marked hypotonic polyuria resulting from nephrogenic diabetes insipidus with partial sensitivity to vasopressin. *J Clin Endocrinol Metab* 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. 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;59:297-300. <https://doi.org/10.1159/000070629>
31. Stasiar DS, Kikeri D, Duel B, Seifter JL. Nephrogenic diabetes insipidus responsive to indomethacin plus dDAVP. *New Eng J Med* 1991;324:850-1. <https://doi.org/10.1056/NEJM199103213241215>
32. Weinstock RS, Moses AM. Desmopressin and indomethacin therapy for nephrogenic diabetes insipidus in patients receiving lithium carbonate. *South Med J* 1990;83:1475-7. <https://doi.org/10.1097/00007611-199012000-00026>
33. Radó JP, Marosi J, Borbély L, Tako J. Individual differences in the antidiuretic response induced by single doses of 1-deamino-8-D-arginine-vasopressin (DDAVP) in patients with pituitary diabetes insipidus. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1976;14:259-65. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1095602>
34. Radó JP, Marosi J, Fischer J. Comparison of the antidiuretic effects of single intravenous and intranasal doses of DDAVP in diabetes insipidus. *Pharmacology* 1977;15:40-5. <https://doi.org/10.1159/000136661>
35. Radó JP, Marosi J, Fischer J, Tako J, Kiss N. Relationship between the dose of 1-deamino-8-d-arginine vasopressin (DDAVP) and the antidiuretic response in man. *Endokrinologie* 1975;66:184-95.
36. Radó JP, Marosi J, Szende L, Borbély L, Tako J, Fischer J. The antidiuretic action of 1-deamino-8-D-arginine vasopressin (DDAVP) in man. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1976;13:199-209.
37. Radó J. Use of modern antidiuretic agents in the treatment of permanent lithium induced nephrogenic diabetes insipidus. (Administration of excessive doses of desmopressin resulted in clinically relevant antidiuresis, enhanced by indomethacin and abolished by calcitonine). *inhn.org.controversies*. January 25, 2018. (Janos Radó's final comment on Barry Blackwell: The lithium controversy. A historical autopsy. Collated by Olaf Fjetland).
38. Radó J. Renal toxicity of lithium in historical perspective with special reference to nephrogenic diabetes insipidus and its treatment. *inhn.org.controversies*. May 2, 2019.
39. Radó J. Desmopressin may counteract polyuria in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus (Review of the literature) *inhn.org.controversies*. June 27, 2019.
40. Radó J. Mechanism of lithium induced polyuria in historical perspective. *inhn.org. Perspective*. July 4, 2019
41. Zhang Y, Pop I, Carlson NG, Kishore BK. Genetic deletion of the P2Y12 receptor offers significant resistance to development of lithium-induced polyuria accompanied by alterations in PGE2 signaling. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012;302:F70-F77. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00444.2011>
42. Zhang Y, Hansson KM, Liu T, Kishore B. Genetic deletion of ADP-activated P2Y12 receptor ameliorates lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus in mice. *Acta Physiol (Oxf)* 2019;225(2):e13191. <https://doi.org/10.1111/apha.13191>
43. Zhang Y, Peti-Peterdi J, Müller CE, Carlson NG, Baqi Y, Strasburg DL, Heiney KM, Villanueva K, Kohan DE, Kishore BK. P2Y12 receptor localizes in the renal collecting duct and its blockade augments arginine vasopressin action and alleviates nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(12):2978-87. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014010118>
44. Zhang Y, Li L, Kohan DE, Ecelbarger CM, Kishore BK. Attenuation of lithium-induced natriuresis and kaliuresis in P2Y12 receptor knockout mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013;305(3):F407-16. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00464.2012>
45. Zhang Y, Riquier-Brisson A, Liu T, Huang Y, Carlson, NG, Peti-Peterdi J, Kishore BK. Genetic deletion of P2Y12 receptor offers long-term (5 months) protection against lithium-induced polyuria, natriuresis, kaliuresis, and collecting duct remodeling and cell proliferation. *Front Physiol* 2018;9:1765. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01765>
46. Kishore BK, Carlson NG, Ecelbarger CM, Kohan DE, Müller CE, Nelson RD, Peti-Peterdi J, Zhang Y. Targeting renal purinergic signalling for the treatment of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Acta Physiol (Oxf)* 2015;214(2):176-88. <https://doi.org/10.1111/apha.12507>
47. Zhang Y, Peti-Peterdi J, Heiney KM, Riquier-Brisson A, Carlson NG, Müller CE, Ecelbarger CM, Kishore BK. Clopidrogel attenuates lithium-induced alterations in renal water and sodium channels/transporters in mice. *Purinergic Signal* 2015;11(4):507-18. <https://doi.org/10.1007/s11302-015-9469-0>
48. Zhang Y, Peti-Peterdi J, Brandes A, Riquier-Brisson A, Carlson NG, Müller CE, Ecelbarger CM, Kishore BK. Prasugrel suppresses development of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus in mice. *Purinergic Signal* 2017;13(2):239-48. <https://doi.org/10.1007/s11302-017-9555-6>
49. Milano S, Carmoniso M, Gerbino A, Procinio G. Hereditary nephrogenic diabetes insipidus: Pathophysiology and possible treatment. An Update. *Int J Mol Sci* 2017;18(11). <https://doi.org/10.3390/ijms18112385>