

## عوارض کلیوی ناشی از مصرف لیتیوم

دکتر امیر ابراهیم میراولیانی<sup>(1)</sup>، دکتر الناز شاسب<sup>(1)</sup>، دکتر پدیده قانلی<sup>(2)</sup>

[دریافت مقاله: 1391/9/7؛ پذیرش مقاله: 1391/2/21]

از دهه شصت میلادی نمک‌های لیتیوم برای انواع مختلف مشکلات پزشکی، و از جمله روانپزشکی، مانند نقرس، آگرانولوسیتوز و اختلال‌های دوقطبی و افسردگی، به صورت گسترده به کار رفته است. مصرف لیتیوم با عوارض جانبی متعددی، مانند مشکلات تیروئیدی، اختلال در تنظیم اسمولالیته ادراری، واکنش‌های حساسیتی و عوارض گوارشی، همراه است. با توجه به اینکه نسبت زیادی از بیماران مصرف‌کننده لیتیوم به عارضه پرادراری<sup>1</sup> ناشی از مصرف آن دچار می‌شوند، در این مقاله سعی شد تا پس از بررسی علل و روند ایجاد این عارضه، درمان‌های موجود به صورت خلاصه بیان شوند.

از زمان شناخت و کاربرد لیتیوم برای درمان اختلال‌های روان‌شناختی، پژوهش‌های مختلفی در مورد عوارض جانبی آن انجام شده است. برخی از مهم‌ترین این عوارض عبارتند از واکنش‌های پوستی، مشکلات تیروئیدی و اختلال در تنظیم اسمولالیته ادراری. 40-15 درصد کل بیماران که تحت درمان با لیتیوم هستند، دچار پُرادراری و 12 درصد به دیابت بی‌مزه نفروژنیک<sup>2</sup> مبتلا می‌شوند (1). پژوهش‌ها نشان‌دهنده افزایش میزان خطر بروز اختلال در تنظیم اسمولالیته ادراری با مصرف هم‌زمان لیتیوم و داروهای مورد استفاده در درمان اختلال‌های روانپزشکی هستند. برای مثال، مواردی از بروز پرادراری در صورت مصرف هم‌زمان لیتیوم با داروهای ضد افسردگی، به ویژه بازدارنده‌های اختصاصی بازجذب سروتونین<sup>3</sup> (SSRIها) (2، 3) و همچنین با داروهای ضد روان‌پریشی آتیپیک<sup>4</sup>، مانند ریسپریدون،

گزارش شده است (4). لیتیوم کاتیون تک‌ظرفیتی از گروه یک جدول تناوبی عناصر است که ارتباط نزدیکی با سدیم و پتاسیم دارد. لیتیوم می‌تواند در بسیاری از کانال‌های سدیمی، جایگزین سدیم شود که از مهم‌ترین آنها می‌توان به کانال‌های تبادل‌کننده سدیم-هیدروژن نوع III<sup>5</sup> (NHE3) در توپول‌های پروکسیمال کلیه، پمپ تبادل‌کننده کلراید سدیم-پتاسیم نوع II<sup>6</sup> (NKCC2) در بخش صعودی قوس هنله<sup>7</sup> و کانال سدیم مخاطی<sup>8</sup> (ENC) در توپول جمع‌کننده مرکزی کلیه اشاره کرد.

نمک‌های لیتیوم ممکن است به صورت حاد یا مزمن سبب افزایش دفع ادراری سدیم شوند. مهم‌ترین بخش اختلال به دلیل تداخل در عملکرد آلدوسترون<sup>9</sup>، یعنی افزایش بیان ژن ENaC در غشای آپیکال<sup>10</sup> کلیه، ایجاد می‌شود. لیتیوم با مهار این اثر سبب دفع زیاد سدیم می‌شود (8-5).

شایع‌ترین مشکل کلیوی در مصرف مزمن لیتیوم دیابت بی‌مزه نفروژنیک است. لیتیوم با اثر هورمون ضد ادراری<sup>11</sup> (ADH)، از طریق مهار آدنیلات سیکلاز<sup>12</sup>، مقابله می‌کند و در طولانی‌مدت سبب کاهش تولید کانال آکواپورین II<sup>13</sup> (AQP2)، از طریق مهار ژن تولیدکننده آن، می‌شود (11-9). بررسی‌های محدودی دیابت بی‌مزه ناشی از لیتیوم را دیابت بی‌مزه مرکزی<sup>14</sup> دانسته‌اند که این امر تأثیر نداشتن ADH برون‌زاد<sup>15</sup> را در برخی موارد پرادراری ناشی از لیتیوم توجیه می‌کند (3-1).

نقش لیتیوم در ایجاد نارسایی حاد کلیوی به‌طور عمده به دلیل کم‌آبی (دهیدراتاسیون) شدید و کاهش حجم ناشی از

(1) دستیار داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی؛ (2) دکترای داروسازی بالینی، استاد دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان روزبه. تهران، خیابان کارگر جنوبی، نرسیده به میدان قزوین، بیمارستان روزبه. دورنگار: 021-55412756 (نویسنده مسئول) E-mail: mmppg@yahoo.com

- |  |  |
|--|--|
| 1- polyuria                                | 2- nephrogenic diabetes insipidus            |
| 3- selective serotonin reuptake inhibitors | 4- atypical                                  |
| 5- sodium hydrogen exchanger type 3        | 6- sodium-potassium chloride cotransporter 2 |
| 7- loop of Henle                           | 8- epithelial sodium channel                 |
| 9- aldosterone                             | 10- apical                                   |
| 11- anti-diuretic hormone                  | 12- adenylate cyclase                        |
| 13- aquaporine-2                           | 14- central                                  |
| 15- exogenous                              |  |

دیورز زیاد (به دلیل سطح بالای لیتیوم) و همچنین، ایجاد مشکلات روانی توسط این دارو است که پیرو آن کاهش مصرف آب رخ می دهد. افزون بر این، نشانگان نورولپتیک بدخیم ناشی از لیتیوم ممکن است عامل دیگر ایجاد کم آبی و نارسایی حاد کلیوی باشد (12).

پس از قطع مصرف دارو به دنبال بروز اختلال در قابلیت تغلیظ ادراری ناشی از مصرف لیتیوم، به طور معمول چند هفته تا چند ماه طول می کشد تا این شرایط به حالت قبل برگردد. میان مدت مصرف و دوز تام مصرفی لیتیوم با اختلال در تنظیم اسمولالیت ادراری ناشی از آن ارتباط خطی وجود دارد (1).

سمیت کلیوی مزمن لیتیوم به طور معمول به صورت پرادراری و بیماری مزمن کلیوی بروز می کند. در صورتی که بیمار روی درمان نگهدارنده لیتیوم باشد، با کاهش دوز لیتیوم و یا مصرف یک باره تمام دوز روزانه دارو در هنگام شب (تا بیشینه مقدار 1200 میلی گرم) می توان عارضه پرادراری را کاهش داد (13). در صورت کارایی نداشتن این راهکار، استفاده از 5-10 میلی گرم آمیلوراید<sup>1</sup> در روز، همراه با لیتیوم، راهکار بعدی است. آمیلوراید سبب کاهش ورود لیتیوم به سلول های مخاطی توبول جمع کننده ادراری می شود و تأثیر لیتیوم بر گیرنده ENaC را کاهش می دهد. آمیلوراید تأثیر چندانی بر افزایش سطح لیتیوم ندارد، زیرا پرادراری خفیفی ایجاد می کند و سامانه های جبرانی برای بازجذب آب و نمک، و پیرو آن افزایش بازجذب لیتیوم، را کمتر تحریک می کند. آمیلوراید سبب افزایش سطح پتاسیم هم می شود. با توجه به این که هیپوکالمی خود یک عامل اختلال در تنظیم غلظت ادراری است، ممکن است آمیلوراید با این سازوکار هم مؤثر واقع شود (14).

گفتنی است در خط مشی درمانی انجمن روانپزشکی آمریکا<sup>2</sup> که در سال 2002 منتشر شد، دوز درمانی آمیلوراید 5-10 میلی گرم، دو بار در روز، عنوان شده است (13). نویسندگان مقاله حاضر، دوز مصرفی آمیلوراید را در بیماران ایرانی با احتیاط بیشتر و مطابق پیشنهاد مقاله بدفورد<sup>3</sup> و همکاران (14)، به میزان 5-10 میلی گرم در روز توصیه می کنند.

راهکار درمانی دیگر استفاده از مُدرهای تیازیدی<sup>4</sup> و داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی<sup>5</sup> (NSAIDs)، مانند ایندومتاسین، است. این دو دارو با افزایش بازجذب آب و سدیم، سبب بهبود مشکل بیمار می شوند. دوز مصرفی هیدروکلروتیازید<sup>6</sup> 12/5-25 میلی گرم در روز است. تیازیدها

با کاهش حجم مؤثر شریانی و داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی با کاهش میزان تصفیه گلومرولی<sup>7</sup> (GFR) سبب افزایش فعالیت سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترن<sup>8</sup> (RAAS) و بازجذب آب و سدیم می شوند. کاهش حجم ناشی از مصرف مُدرها ممکن است خطر مسمومیت با لیتیوم را افزایش دهد، زیرا احتمال بازجذب آن را در توبول های پروکسیمال افزایش می دهد. در صورت استفاده از هیدروکلروتیازید باید دوز مصرفی لیتیوم 50 درصد کاهش یابد تا از سمیت احتمالی جلوگیری شود. باید در نظر داشت که تأثیر مُدرها تأخیری است و در شرایط حاد کمتر مفید هستند (15-17). گفتنی است در خط مشی درمانی انجمن روانپزشکی آمریکا دوز هیدروکلروتیازید 50 میلی گرم در روز بیان شده است (13). مشابه آمیلوراید، دوز مصرفی هیدروکلروتیازید در بیماران ایرانی توسط نویسندگان مقاله حاضر با احتیاط بیشتر و بر اساس مقاله کیم<sup>9</sup> و همکاران (17) روزانه 12/5-25 میلی گرم توصیه می شود.

در بیماران که دچار دیابت بی مزه مرکزی نیستند، می توان از دسموپرسین<sup>10</sup> داخل بینی<sup>11</sup>، به مقدار 40-10 میکروگرم در روز (در یک تا سه وعده)، و یا از شکل خوراکی آن، به مقدار 0/1-1/2 میکروگرم روزانه (در یک تا سه وعده)، استفاده کرد (18).

درمان های رایج برای رفع پرادراری ناشی از لیتیوم به صورت قدم به قدم عبارت است از: 1- استفاده از لیتیوم به صورت یک بار در روز (به طور معمول تا بیشینه مقدار 1200 میلی گرم لیتیوم در شب) و در صورت امکان کاهش دوز آن؛ 2- در صورت نبود پاسخ مناسب، افزودن مُدر (به طور ارجح آمیلوراید و در صورت نبود امکان استفاده، هیدروکلروتیازید) به رژیم درمانی؛ 3- استفاده از دسموپرسین؛ و 4- در پایان و در صورت نگرقتن پاسخ، استفاده از ایندومتاسین (شکل 7).

گفتنی است برخی متخصصان مصرف دسموپرسین را به دلیل ایمنی بالا و اثربخشی مناسب، در مرحله دوم و پس از نبود پاسخ به مصرف یک بار در روز لیتیوم، به ویژه در زنان باردار، توصیه می کنند.

1- amiloride

2- American Psychiatric Association

3- Bedford

4- thiazide diuretics

5- non-steroidal anti-inflammatory drugs

6- hydrochlorothiazide

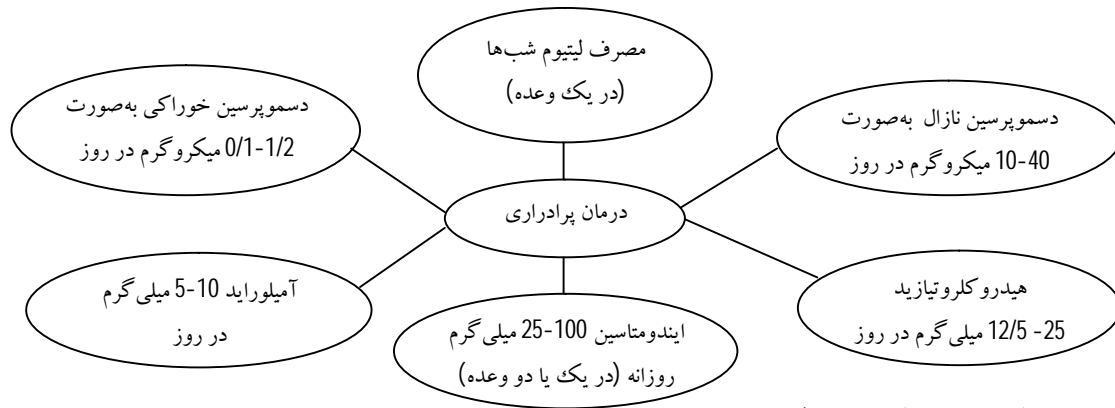
7- glomerular filtration rate

8- renin-angiotensin-aldosterone system

9- Kim

10- desmopressin

11- intranasal



شکل 1- نمودار درمان پرادراری ناشی از مصرف لیتیوم

Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol. 1991; 261:F505-11.

10. Marples D, Christensen S, Christensen EI, Ottosen PD, Nielsen S. Lithium-induced down regulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla. *J Clin Invest*. 1995; 95(4):1838-45.
11. Li Y, Shaw S, Kamsteeg EJ, Vandewalle A, Deen PM. Development of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is dissociated from adenylyl cyclase activity. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17(4):1063-72.
12. Gill J, Singh H, Nugent K. Acute lithium intoxication and neuroleptic malignant syndrome. *Pharmacotherapy*. 2003; 23(6):811-5.
13. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry*. 2002; 159(4):1-50.
14. Bedford JJ, Weggery S, Ellis G, McDonald FJ, Joyce PR, Leader JP, et al. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: Renal effects of amiloride. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3(5):1324-31.
15. Allen HM, Jackson RL, Winchester MD, Deck LV, Allon M. Indomethacin in the treatment of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Arch Intern Med*. 1989; 149(5):1123-6.
16. Grünfeld JP, Rossier BC. Lithium nephrotoxicity revisited. *Nat Rev Nephrol*. 2009; 5(5):270-6.
17. Kim GH, Lee JW, Oh YK, Chang HR, Joo KW, Na KY, et al. Antidiuretic effect of hydrochlorothiazide in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is associated with upregulation of aquaporin-2, Na-Cl co-transporter, and epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15(11):2836-43.
18. Stasior DS, Kikeri D, Duel B, Seifter JL. Nephrogenic diabetes insipidus responsive to indomethacin plus dDAVP. *N Engl J Med*. 1991 21; 324(12):850-1.

## منابع

1. Botton R, Gaviria M, Battlle DC. Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am J Kidney Dis*. 1987; 10(5):329-45.
2. Bendz H, Aurell M, Balldin J, Mathé AA, Sjödin I. Kidney damage in long-term lithium patients: A cross-sectional study of patients with 15 years or more on lithium. *Nephrol Dial Transplant*. 1994; 9(9):1250-4.
3. Movig KL, Baumgarten R, Leufkens HG, van Laarhoven JH, Egberts AC. Risk factors for the development of lithium-induced polyuria. *Br J Psychiatry*. 2003; 182:319-23.
4. Rej S, Margolese HC, Low NC. Diabetes insipidus secondary to combination atypical antipsychotic and lithium use in a bipolar disorder patient: a case report. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2011; 13(4):PCC.11101138.
5. Nielsen J, Kwon TH, Christensen BM, Frokiaer J, Nielsen S. Dysregulation of renal aquaporins and epithelial sodium channel in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Semin Nephrol*. 2008; 28(3):227-44.
6. Nielsen J, Kwon TH, Frokiaer J, Knepper MA, Nielsen S. Lithium-induced NDI in rats is associated with loss of alpha-ENaC regulation by aldosterone in CCD. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006; 290(5):F1222-33
7. Garofeanu CG, Weir M, Rosas-Arellano MP, Henson G, Garg AX, Clark WF. Causes of reversible nephrogenic diabetes insipidus: A systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2005; 45(4):626-37.
8. Stone KA. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Board Fam Pract*. 1999; 12(1):43-7.
9. Yamaki M, Kusano E, Tetsuka T, Takeda S, Homma S, Murayama N, et al. Cellular mechanism of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus in rats. *Am J*