

Эффективность и сравнительный анализ потребительских качеств препарата Десмопрессин, интраназальные капли, в лечении пациентов с центральным несахарным диабетом

Пигарова Е.А.*, Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
(директор – академик И.И. Дедов)

Цель. Оценить эффективность и провести сравнительный анализ потребительских качеств препарата Десмопрессин, интраназальные капли 0,01%, 5мл (АО «Биофарм», Грузия) у пациентов с центральным несахарным диабетом (ЦНД).

Материалы и методы. В исследование были включены 9 пациентов (3 мужчин и 6 женщин, средний возраст 44 ± 12 лет) с диагнозом ЦНД. После периода скрининга, в ходе которого оценивалась компенсация ЦНД на фоне терапии исходным препаратом десмопрессина, пациентам назначали десмопрессин, интраназальные капли 0,01% (АО «Биофарм», Грузия) в перерасчитанной суточной дозе: 10 мкг (2 капли) десмопрессина интраназальные капли = 0,2 мг таблетированного десмопрессина = 10 мкг (1 доза) интраназального дозированного спрея десмопрессина = 120 мкг десмопрессина в таблетках подъязычных. Подбор кратности и времени применения препарата проводился индивидуально. Изучали биохимические параметры безопасности, эффективность по контролю основных проявлений ЦНД, повышению плотности мочи, качество жизни, основные потребительские качества препаратов.

Результаты. Десмопрессин интраназальные капли 0,01% показал себя эффективным лекарственным препаратом для лечения пациентов с ЦНД. Применение алгоритма перерасчета суточной дозы препарата было адекватно у большинства пациентов. Гипонатриемия фиксировалась у 2 из 9 пациентов на фоне исследования, но была связана с приемом исследуемого препарата в одном случае. Удобным для применения исследуемый препарат нашли менее 25% пациентов, что может быть связано с самой формой выпуска препарата и со снижением таких потребительских качеств, как удобство использования и хранения.

Выводы. Препарат Десмопрессин, интраназальные капли, может рекомендоваться как вторая линия терапии при назначении лечения пациентам ЦНД. При назначении терапии рекомендуется контроль уровня натрия крови.

Ключевые слова: центральный несахарный диабет, десмопрессин капли, вазопрессин, качество жизни, удобство, полиурия, жажда.

Efficacy and comparative analysis of consumer qualities of the Desmopressin intranasal drops in patients with central diabetes insipidus

Pigarova E.A.*, Dzeranova L.K., Rozhinskaya L.Ya.

Endocrinology Research Centre; Ul. Dmitriya Ulyanova dom 11, Moscow, Russian Federation, 117036

Objective: To evaluate the effectiveness and conduct a comparative analysis of consumer qualities of desmopressin intranasal drops 0.01% 5ml ("Biopharm", Georgia) in patients with central diabetes insipidus (CDI).

Materials and Methods: The study included 9 patients (3 men and 6 women, mean age 44 ± 12 years) diagnosed with CDI. Patients for 7 days were switched to desmopressin intranasal drops 0.01% (JSC "Biopharm" Georgia) from there basal desmopressin preparations by means of recalculating daily dose by proposed formula: 10 mg (2 drops) of desmopressin intranasal drops = 0.2 mg of desmopressin tableted = 10 micrograms (one dose) of intranasal spray metered desmopressin = 120 mcg sublingual tablets of desmopressin. Safety biochemical parameters, efficiency to control of the main manifestations of CDI, increase in urine specific gravity, quality of life, basic consumer properties of different desmopressin preparation were evaluates at baseline and after treatment period.

Results: Desmopressin nasal drops 0.01% showed to be an effective drug for the treatment of patients with CDI. Dose calculation algorithm daily was adequate in most patients. Hyponatremia was detected in 2 out of 9 patients during the study period but has been related to study drug alone in one case. The investigational drug was marked convenient to use by less than 25% of patients which may be associated with the pharmacological form of the drug as intranasal drops with special storage conditions (refrigerator).

Conclusions: The drug desmopressin intranasal drops can be recommended as a second line (reserve) therapy in the treatment of patients CDI. Sodium levels should be checked during initiation of therapy.

Keywords: central diabetes insipidus, desmopressin drops, vasopressin, quality of life, convenience, polyuria, thirst.

*Автор для переписки/Correspondence author – kpigarova@gmail.com

Введение

Качество жизни пациентов с центральным несахарным диабетом (ЦНД) напрямую зависит от адекватности подобранной терапии десмопрессинном, который представляет собою синтетический аналог эндогенного гормона вазопрессина, дефицит которого развивается при данном заболевании [1].

Молекула десмопрессина отличается от природного гормона всего двумя изменениями в последовательности из 9 аминокислот – дезаминированием в первом положении и заменой D-аргинина на L-аргинин в восьмом [2]. Эти структурные изменения сделали десмопрессин селективным по отношению к активированию только вазопрессиновых рецепторов второго типа (V2), отвечающих за реабсорбцию воды в почках, и сделали его устойчивым к ферментативному разрушению, увеличив его длительность действия с 15 минут до 8–12 ч [3].

В настоящее время в Российской Федерации имеются различные фармакологические формы десмопрессина – таблетки, таблетки подъязычные, интраназальный дозированный спрей, интраназальные капли. При этом интраназальные капли десмопрессина (Ferring, Швейцария) в прошлом в течение длительного времени являлись единственным препаратом десмопрессина в РФ для лечения пациентов с ЦНД, который исчез в 2003 г и появился только десятилетие спустя, но уже производства грузинской фирмы АО «Биофарм».

Прямых исследований эффективности и потребительских свойств различных форм десмопрессина практически не существует, что и стало целью нашей работы.

Цель

Оценить эффективность и провести сравнительный анализ потребительских качеств препарата Десмопрессин, интраназальные капли 0,01%, 5 мл (АО «Биофарм», Грузия), у пациентов с ЦНД.

Материалы и методы

В исследование были включены 9 пациентов (3 мужчин и 6 женщин, средний возраст 44 ± 12 лет) с диагнозом ЦНД, характеристики которых представлены в таблице 1.

После периода скрининга (от 3–7 дней), в ходе которого оценивалась компенсация ЦНД на фоне терапии исходным препаратом десмопрессина, пациентам на-

значали десмопрессин, интраназальные капли 0,01% (АО «Биофарм», Грузия) в дозе, рассчитанной по формуле: $10 \text{ мкг (2 капли) десмопрессина интраназальные капли} = 0,2 \text{ мг таблетированного десмопрессина} = 10 \text{ мкг (1 доза) интраназального дозированного спрея десмопрессина} = 120 \text{ мкг десмопрессина в таблетках подъязычных}$. Подбор кратности и времени применения препарата проводился индивидуально.

Исходно на стадии скрининга и после недели лечения исследуемым препаратом оценивались биохимические параметры крови (биохимический анализатор Abbott Architect ci4000 plus, стандартные наборы для определения натрия, калия, глюкозы, мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ) и общий анализ мочи (Urissy 1100 и коммерческие тест-полоски Roche Diagnostics).

Пациенты во время фаз скрининга и лечения ежедневно заполняли дневники с указанием часов наличия у них жалоб на сухость во рту, жажду, полиурию, а также хорошего контроля ЦНД и дозы десмопрессина и времени ее приема. Качество жизни больных ЦНД определялось посредством визуальной аналоговой шкалы от 0 до 100%, где 0% расценивалось как «самое худшее качество жизни, которое можно себе представить», а 100% расценивалось как «самое лучшее качество жизни, которое можно себе представить». Пациенты делали отметку на шкале в различные дни и не видели своих предыдущих ответов.

После окончания терапевтического периода пациенты заполняли опросник по оценке потребительских качеств различных препаратов десмопрессина: эффективность для контроля проявлений несахарного диабета; быстрота наступления эффекта, подходящая пациенту; длительность действия препарата; прогнозируемость действия препарата; удобство использования и хранения препарата. Пациентами оценивались потребительские качества только тех препаратов десмопрессина, которые они лично получали для лечения ЦНД (5 пациентов получали все препараты десмопрессина, 3 пациента – только таблетированный препарат, 1 пациент – таблетированный препарат и интраназальный дозированный спрей).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft, version 10.0, USA). Количественные данные приведены в виде средних значений, медианы, стандартного отклонения, а также минимального и максимального значения показателя. Для оценки значимых различий между параметрами применялся критерий Вилкоксона, U-критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Эффективность препарата Десмопрессин, интраназальные капли 0,01%, по контролю клинических проявлений ЦНД

Пациенты заполняли ежедневные дневники на фоне исходной и исследуемой терапии, в которых отмечали количество часов, в течение которых беспокоили сухость во рту, жажда, полиурия и когда, наоборот,

Таблица 1

Демографические характеристики пациентов, включенных в исследование

№	Возраст	Пол	Причина ЦНД
1	35	женский	идиопатический
2	35	женский	краниофарингиома
3	48	мужской	послеоперационный
4	32	женский	послеоперационный
5	26	женский	краниофарингиома
6	51	мужской	гипофизит
7	59	мужской	идиопатический
8	58	женский	послеоперационный
9	56	женский	послеоперационный

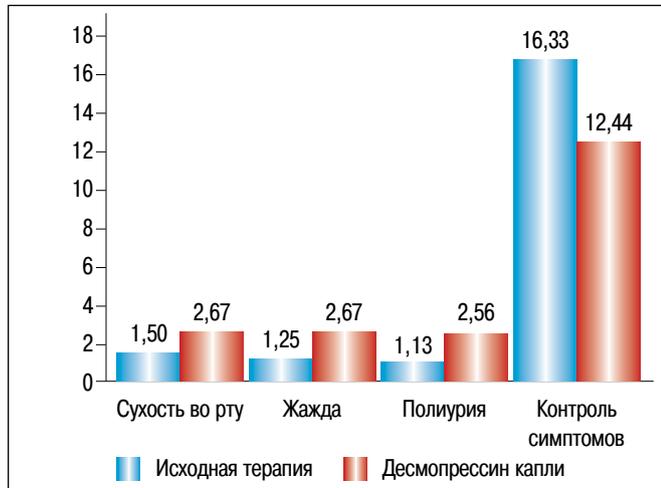


Рис. 1. Длительность (количество часов) персистирования основных проявлений несахарного диабета и его медикаментозного контроля в течение суток у пациентов на исходной и исследуемой терапии (десмопрессин интраназальные капли 0,001%).

имелся хороший контроль симптомов несахарного диабета. Визуально отмечена лучшая переносимость исходной терапии, но статистически (тест непараметрических парных сравнений Вилкоксона) это не подтверждено, возможно, ввиду небольшого количества пациентов в группе (рис. 1).

Влияние препарата Десмопрессин, интраназальные капли 0,01%, на качество жизни больных ЦНД

Оценка результатов изменения качества жизни пациентов на фоне исходной и исследуемой терапии десмопрессином показала очевидные различия в реагировании на новое лечение между пациентами, что, в том числе, могло зависеть от предшествующего опыта лечения несахарного диабета. Так, пациенты, отметившие улучшение качества жизни (1, 3 и 6), до включения в исследование получали только препарат минирин таблетки и никогда подъязычную или интраназальную формы десмопрессина, в связи с чем они могли отразить как повышение качества жизни более раннее наступление клинического эффекта при интраназальном применении препарата (см. рисунок 2).

Безопасность смены терапии ЦНД на препарат Десмопрессин, интраназальные капли 0,01%

В ходе исследования оценивались стандартные критерии безопасности, такие как креатинин, мочеви́на, АЛТ, АСТ, общий анализ мочи, а также основные

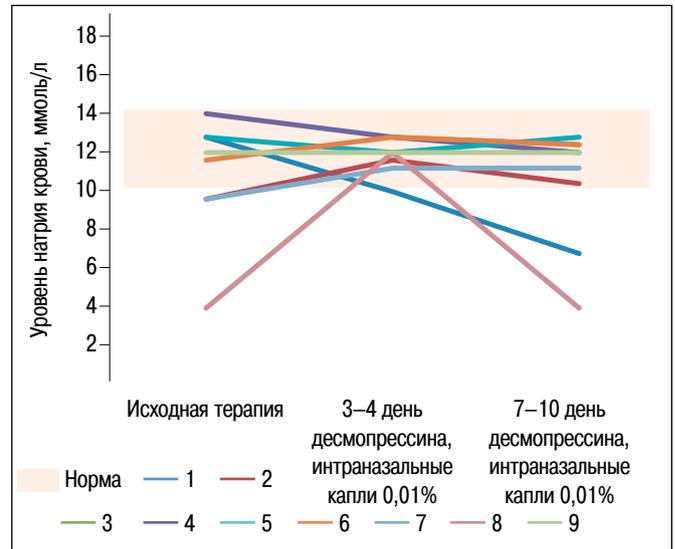


Рис. 3. Динамика концентрации натрия крови исходно и на фоне терапии препаратом Десмопрессин, интраназальные капли 0,01%. Референсные значения концентрации натрия в крови составляют 135–145 ммоль/л.

электролиты (натрий, калий, хлориды), наиболее важным из которых при ЦНД является натрий, поскольку именно он наилучшим образом отражает количество жидкости в крови и тем самым достаточность/избыток дозы десмопрессина при ЦНД [4]. Как видно из табл. 2 в среднем по пациентам различий в концентрации вышеперечисленных параметров в крови не было обнаружено ($p > 0,05$), но при индивидуальном анализе колебания уровней натрия, представленном на рисунке 3, видно, что изменение данного важного показателя было существенным у пациентов 1 и 8.

У пациентки 1 гипонатриемия до 127 ммоль/л развилась на 8 день приема исследуемого препарата, клинически проявлялась небольшой головной болью, максимальной относительной плотностью мочи, отсутствием жажды и полиурии. После получения результатов исследования натрия пациентка переведена на предшествующую терапию в связи с окончанием процедур исследования. Причиной гипонатриемии могла послужить отмеченная пациенткой невозможность точного дозирования препарата Десмопрессин, интраназальные капли 0,01%.

У пациентки 8 на этапе включения в исследование была зафиксирована гипонатриемия 120 ммоль/л, генез которой был связан с избыточным потреблением жидкости на фоне приема десмопрессина в виде интраназального дозированного спрея 10 мкг 2 раза

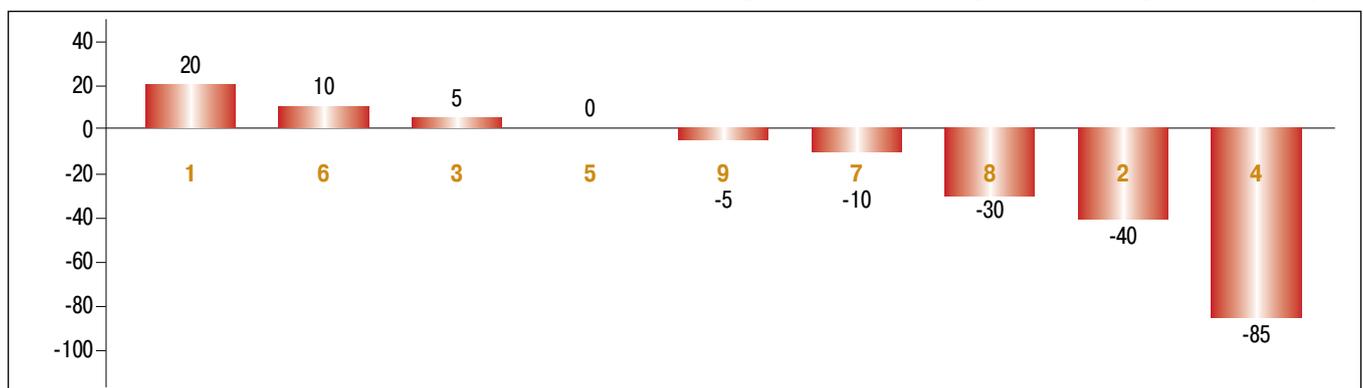


Рис. 2. Динамика показателя качества жизни (%) у пациентов на фоне перевода их на терапию десмопрессином, интраназальные капли 0,01%.

Таблица 2

Клинические и биохимические параметры пациентов на исходной терапии и терапии Десмопрессином, интраназальные капли 0,01% (U-критерий Манна-Уитни).

Описательная статистика показателей группы	На исходной терапии					На терапии десмопрессином, интраназальные капли 0,01%					критерий р	
	N	Среднее	Медиана	Минимум	Максимум	Стандартное отклонение	Среднее	Медиана	Минимум	Максимум		Стандартное отклонение
сухость во рту	8	1,5	1,0	0,0	5,0	1,77	2,7	0,0	0,0	12	4,10	0,93
жажда	8	1,25	1,0	0,0	4,0	1,49	2,8	1,0	0,0	12	4,02	0,89
полиурия	8	1,1	0,5	0,0	5,0	1,73	2,6	1,0	0,0	10	3,40	0,46
контроль симптомов	8	16,6	20	0,0	24	9,22	12,9	17	1,0	24	8,87	0,25
качество жизни	9	77,2	75	30	100	23,33	62,2	60	5	100	30,8	0,26
натрий	8	137,0	139,5	120	145	7,87	136,0	140,0	120	142	7,58	0,69
калий	8	4,2	4,2	3,9	4,8	0,30	4,2	4,1	3,5	4,7	0,44	0,62
хлориды	8	100,8	100,6	87	108	6,50	101,1	103	87	109	6,62	0,92
глюкоза	8	4,6	4,6	3,3	5,7	0,77	4,9	4,6	3,4	7,5	1,14	0,33
мочевина	4	4,0	3,9	3,6	4,7	0,47	11,2	4,7	3,6	61,9	19,06	0,66
креатинин	8	66,1	64,3	50	95	13,12	60,6	61,1	5,6	87,3	24,08	0,26
АСТ	8	23	21,5	6	38	11,36	34	33,0	20	67	15,68	0,11
АЛТ	8	23,1	23,5	13	31	5,99	27,9	25,0	10	48	12,57	0,21
плотность мочи	9	1015	1013	1006	1030	8,40	1016	1015	1004	1030	10,30	0,87
натрий на 3–4 день	7	-	-	-	-	-	140	140	138	142	1,62	0,14

в день из-за чувства сухости в области неба, не связанного с общей дегидратацией. До включения в исследование гипонатриемия была скорректирована пропуском очередной дозы препарата с выведением излишков жидкости и повышением уровня натрия в крови до 137 ммоль/л. После включения в исследование на 3 день приема исследуемого препарата уровень натрия оставался в пределах референсных значений, но на фоне продолжения лечения опять снизился до 120 ммоль/л.

Клиническими проявлениями гипонатриемии у данной пациентки были ощущение сухости в носоглотке, общая слабость, тошнота, повышение АД, судороги в ногах. Таким образом, именно ощущение сухости в области носоглотки без объективных признаков дегидратации, таких как сухость языка, вносило свой вклад в повышенное потребление жидкости и усугубление гипонатриемии. Повторившаяся гипонатриемия также была скорректирована пропуском приема очередной дозы препарата. Нарушения чувства жажды достаточно часто встречаются у пациентов с ЦНД. У 6% наблюдается гипердипсия и у 3% адипсия, что может предрасполагать таких пациентов к развитию тяжелых электролитных отклонений [5, 6].

Гипонатриемия, определяемая как снижение уровня натрия крови менее 135 ммоль/л, является признаком водной интоксикации и указывает на избыток применяемой дозы и/или на повышенное одновременное потребление жидкости. Это достаточно опасное осложнение лечения, которое при прогрессировании менее 120 ммоль/л может иметь потенциально серьезные нежелательные последствия, вплоть до летального исхода [4,6]. Из опыта отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ ЭНЦ, снижение вероятности проявлений водной интоксикации имеет место при подборе дозы пациентам с ЦНД, ранее получавшим препараты десмопрессина, методом «перерасчета дозы» с последующей коррекцией, а также адекватным приемом жидкости и отсутствием дополнительного дипсогоенного компонента [7].

Адекватность схемы «перерасчет дозы» для перерасчета больных с препарата Пресайнекс, спрей назальный, препарата Минирин, таблетки, и препарата Минирин, таблетки подъязычные на препарат Десмопрессин, интраназальные капли 0,01%.

В данном исследовании изучалась адекватность формулы перерасчета дозы десмопрессина между различными формами выпуска препарата:

$$\begin{aligned}
 & \mathbf{0,2 \text{ мг таблетированного десмопрессина, принимаемого}} \\
 & \mathbf{внутри} \\
 & = \\
 & \mathbf{120 \text{ мкг подъязычного десмопрессина}} \\
 & = \\
 & \mathbf{10 \text{ мкг (1 доза) интраназального десмопрессина в виде}} \\
 & \mathbf{спрея} \\
 & = \\
 & \mathbf{10 \text{ мкг (2 капли) интраназального десмопрессина в виде}} \\
 & \mathbf{капель}
 \end{aligned}$$

Исходно 6 пациентов получали таблетированный десмопрессин для приема внутрь и 3 пациента ин-

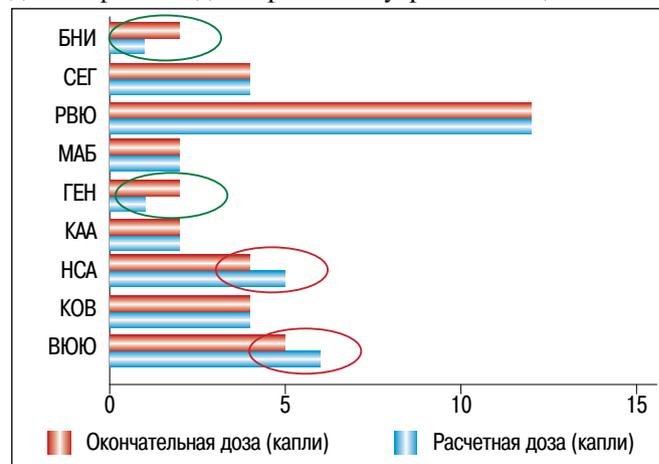


Рис. 4. Изменение расчетной дозы препарата Десмопрессин, интраназальные капли 0,01%. (Красным кружком обозначены пациенты, дозы препарата которым были уменьшены от расчетных по клиническим параметрам, зеленым – дозы препараты которым были увеличены от расчетных ввиду необходимости обеспечения применения препарата 2 раза в сутки).

DOI: 10.14341/OMET2014331-36

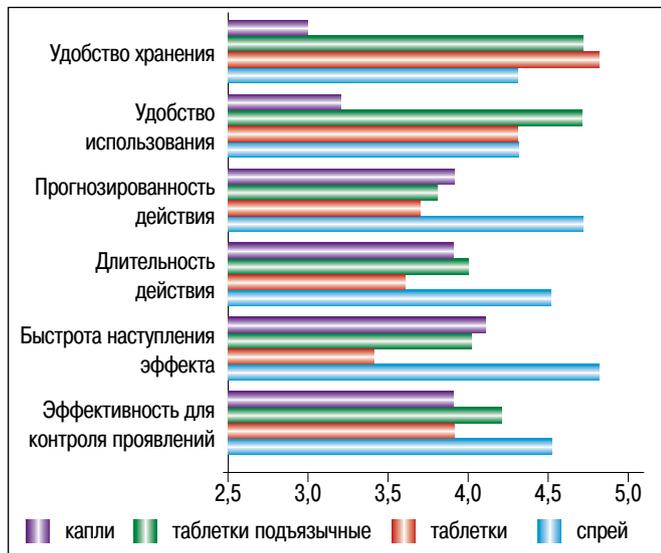


Рис. 5. Потребительские характеристики различных препаратов для лечения ЦНД.

траназальный дозированный спрей десмопрессина. Изучавшийся перерасчет дозы оказался верным у 5 из 9 пациентов, у 2 из 9 пациентов ввиду низких исходно рассчитанных доз (1 капля в сутки) препарат назначался в дозе повышенной от расчетной для обеспечения приема дважды в день (рис. 4).

Сравнение потребительских характеристик препаратов медикаментозного лечения ЦНД

Характеристика потребительских качеств препаратов десмопрессина по мнению пациентов представлена на рисунке 5, из которого видно, что пациенты дали хорошие (>4 баллов) оценки препарату Десмопрессин, интраназальные капли 0,01, в отношении быстроты наступления эффекта, но относительно удовлетворительные (от 3 до 4 баллов) по эффективности контроля проявлений ЦНД, длительности и прогнозируемости действия препарата, с минимальными среди других препаратов в отношении удобства хранения и использования.

Перечисляя препараты для лечения ЦНД, которые подходят пациентам, 7 из 9 назвали таблетки, 6 из 9 – таблетки подъязычные, 5 из 9 – спрей, и только 3 из 9 – десмопрессин в каплях.

Пациенты также расставляли лекарственные формы по преимущественному предпочтению, что представлено на рисунке 6. Хотя, необходимо заметить, что пациенты, отдавшие свои голоса за капли, никогда

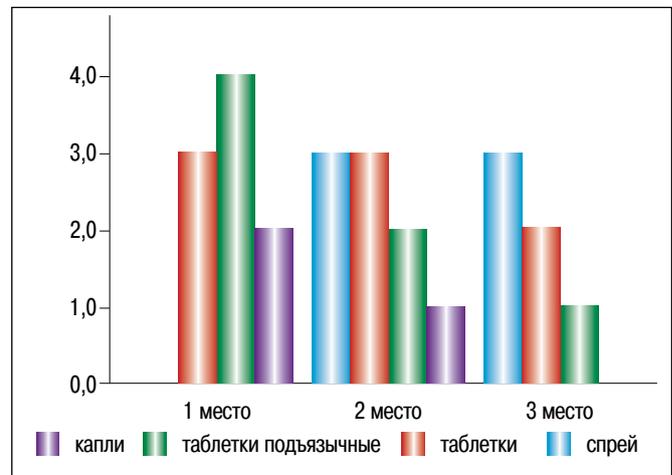


Рис. 6. Количество человек, отдавших предпочтение определенному препарату лечения ЦНД.

не получали препаратов с быстрым началом действия (спрей, таблетки подъязычные), что могло оказывать влияние на их выбор

Выводы

1. Десмопрессин интраназальные капли 0,01% является эффективным лекарственным препаратом для лечения пациентов с ЦНД.
2. Применение алгоритма перерасчета суточной дозы препарата адекватно при переводе с одной формы десмопрессина на интраназальные капли 0,01%: 0,2 мг десмопрессина в таблетках внутрь = 120 мкг десмопрессина в подъязычных таблетках = 10 мкг интраназального спрея = 10 мкг (2 капли) интраназальных капель 0,01%.
3. Гипонатриемия фиксировалась у 2 из 9 пациентов на фоне исследования, но была связана с приемом исследуемого препарата в 1 случае, в связи с чем контроль уровня натрия крови настоятельно рекомендуется пациентам при смене препарата терапии.
4. Препарат Десмопрессина интраназальные капли 0,01% нашли удобным для применения менее 25% пациентов, что может быть связано с самой формой выпуска препарата со снижением таких потребительских качеств как удобство использования и хранения, что может потенциально уменьшать комплаентность пациентов и эффективность лечения в целом. Поэтому препарат может применяться как вторая линия терапии при назначении лечения пациентов с ЦНД.

Литература

1. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Несахарный диабет. – Эндокринология: национальное руководство. Под ред. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. – С. 673-677. [Dzeranova LK, Pigarova EA. Nesakharnyy diabet. In: Endocrinology: national guidelines. Ed by I.I. Dedov, G.A. Mel'nicenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2008.]
2. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Центральный несахарный диабет: современные аспекты диагностики и лечения //Лечащий врач. – 2006. – Т. 10. – С. 42-47. [Dzeranova LK, Pigarova EA. Tsentral'nyy nesakharnyy diabet: sovremennyye aspekty diagnostiki i lecheniya. Lechashchiy vrach 2006;10:42-47.]
3. Robertson GL. Disorders of Neurohypophys. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, and Jameson JL, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill, 2001; 2052-2060.
4. Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 2003;17(4):471-503. doi: 10.1016/S1521-690X(03)00049-6.
5. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Клинический случай центрального несахарного диабета, осложненного патологией центра жажды //Ожирение и метаболизм. – 2008. – №. 3. – С. 28-31. [Pigarova EA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LY. Klinicheskiy sluchay tsentral'nogo nesakharnogo diabeta, oslozhnennogo patologiyey tsentra zhazhdy. Obesity and metabolism. 2008;(3):42-45.] doi: 10.14341/2071-8713-5337
6. Robertson GL. Dipsogenic diabetes insipidus: a newly recognized syndrome caused by a selective defect in the osmoregulation of thirst. Trans Assoc Am Physicians 1987;100:241-249. PMID: 3455068.

7. Дедов И.И., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Открытое проспективное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности применения десмопрессина в форме назального спрея у пациентов с центральным несхарным диабетом: фармакоэкономические аспекты //Лечащий врач. – 2010. – Т. 9. – С. 2-5. [Dedov II, Pigarova EA, Rozhinskaya LY. Otkrytoe prospektivnoe klinicheskoe issledovanie po otsenke effektivnosti i bezopasnosti primeneniya desmopressina v forme nazal'nogo spreya u patsientov s tsentral'nym nesakharnym diabetom. Lechashchiy vrach. 2010 9:2-5.]

Пигарова Е.А.	к.м.н., старший научный сотрудник отделения нейроэндокринологий и остеопатий, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва E-mail: kpigarova@gmail.com
Дзеранова Л.К.	д.м.н., главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологий и остеопатий, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва E-mail: dzeranovalk@yandex.ru
Рожинская Л.Я.	д.м.н., зав. отделением нейроэндокринологий и остеопатий, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва E-mail: rozh@endocrincentr.ru
