Варианты индивидуализации терапии послеоперационного центрального несахарного диабета

Дзеранова Л.К.*, Михайлова Д.С., Пигарова Е.А., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Григорьев А.Ю., Иващенко О.В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва

Центральный несахарный диабет является достаточно частым осложнением нейрохирургических вмешательств на гипоталамо-гипофизарной области и нередко представляет опасность для жизни пациентов в послеоперационном периоде. В связи с расширением нейрохирургической активности, в том числе, и при аденомах гипофиза, все более актуальным становится подбор адекватной терапии, обеспечивающей достойное качество жизни для пациентов в послеоперационном периоде, при наличии осложнений. Мы представляем клинический случай индивидуализации терапии центрального несахарного диабета для пациентки, перенесшей повторное хирургическое вмешательство по поводу аденомы гипофиза.

Ключевые слова: центральный несахарный диабет, минирин таблетки лиофилизат, трансназальная аденомэктомия.

Options for individualizing therapy for postoperative central diabetes insipidus

Dzeranova L.K.*, Mikhaylova D.S., Pigarova E.A., Mokrysheva N.G., Rozhinskaya L.Ya., Grigor'ev A.Yu., Ivashchenko O.V.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Postoperative diabetes insipidus is a common life-threatening morbidity after pituitary surgery. More frequent neurosurgeon interventions make drugs' adjustment very important for higher life quality in the case of postoperative complications. We present the case of personalized adjustment of drug dosage to treat postoperative diabetes insipidus in patient undergoing recurrent transnasal adenectomy.

Keywords: diabetes insipidus, desmopressin lyophilisate oral tablets, transnasal adenectomy.

*Автор для переписки/Correspondence author — metabol@endocrincentr.ru

DOI: 10.14341/OMET2017354-57

Вступление

Центральный несахарный диабет (ЦНД) определяется как абсолютная или относительная недостаточность секреции аргинин-вазопрессина (АВП), или антидиуретического гормона. Причинами центрального несахарного диабета может служить большое количество различных заболеваний гипоталамо-гипофизарной области, и в 6–35% случаях он развивается как осложнение хирургического лечения объемных образований этой области [4]. По данным различных источников, ЦНД встречается у 13–30% пациентов после удаления аденомы гипофиза, при этом в 30–60% таких случаев он носит транзиторных характер [10].

В послеоперационном периоде ЦНД может протекать как транзиторный, постоянный или трехфазный. Транзиторный ЦНД характеризуется острым началом полиурии и полидипсии в течение уже первых часов после окончания операции и обычно проходит в течение нескольких дней или недель. Наиболее вероятно, что его причиной служит минимальная травма нейрогипофиза во время операции или послеоперационный отек тканей, которые приводят к снижению высвобождения

АВП [10, 13]. Трехфазный послеоперационный ЦНД характеризуется фазой полиурии-полидипсии, через несколько дней перетекающей в более продолжительную (около недели) фазу антидиуреза, которая, возможно, является результатом выхода АВП из поврежденных и погибающих крупноклеточных нейронов [10, 13] и может заканчиваться выздоровлением, если сохранилось достаточное количество функционирующих нейронов для адекватного ответа на изменения осмоляльности крови [10, 11, 12] или развитием постоянной формы ЦНД. По данным различных источников, постоянный ЦНД остается примерно у 2–4% пациентов после трансфеноидальной операции на гипофизе [9, 14]. Постоянный ЦНД характеризуется острым началом, но не уходит в течение шести месяцев и в подавляющем большинстве случаев требует пожизненной терапии десмопрессинном. Считается, что его причиной является непосредственное повреждение ножки гипофиза или гипоталамуса. Однако, выздоровление возможно и после нескольких лет продолжительности заболевания [15].

В настоящее время для установления диагноза в клинической практике используется оценка диуреза, осмо-

ляльности и электролитного состава сыворотки крови, а также удельной плотности и осмоляльности мочи, проведение функциональных проб не используется в послеоперационном периоде [4, 10].

Мы представляем клинический случай пациентки, дважды прооперированной по поводу гормонально-неактивной аденомы гипофиза, с развившимся в послеоперационном периоде центральным несахарным диабетом, потребовавшим нестандартного подхода для достижения компенсации заболевания.

Описание клинического случая

Пациентка С., 40 лет, поступила в отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ ЭНЦ с жалобами на головные боли, боли в костях, общую слабость, утомляемость, снижение зрения.

Из анамнеза известно, что впервые за медицинской помощью обратилась в 2003 году по причине аменореи в течение полугода и снижения зрения. При обследовании по месту жительства выявлена гиперпролактинемия до 6500 МЕ/л (90–540 МЕ/л), рекомендован прием агонистов дофаминовых рецепторов: пациентка в течение трех месяцев получала бромкриптин без выраженного положительного эффекта. При дообследовании по данным МРТ головного мозга выявлена макроаденома гипофиза размерами 23х23х17 мм эндо- и супраселлярной локализацией с девиацией перекреста зрительных нервов.

В 2003 году по месту жительства проведена транскраниальная аденомэктомия, после операции достигнуто восстановление зрения. В послеоперационном периоде развились признаки пангипопитуитаризма: вторичный гипокортицизм, вторичный гипотиреоз, гипогонадотропный гипогонадизм, несахарный диабет, в связи с чем с 2004 года постоянно получала многокомпонентную заместительную терапию: кортеф 20 мг/сут (или преднизолон при труднодоступности препарата, однако на фоне приема преднизолона отмечала увеличение веса), L-тироксин 100 мкг/сут, климонорм (на этом фоне отмечались ежемесячные менструалоподобные реакции). По поводу несахарного диабета получала Минирин 0,1 мг х 3 р/сут, однако, со слов пациентки, на этом фоне сохранялась жажда, сухость во рту, суточный диурез составлял более 3,5 л/сут, беспokoила никтурия. При увеличении дозы препарата отмечала увеличение веса и появление отеков. Со слов пациентки, препарат принимала не натошак, и в связи с неудобством в приеме была переведена на Вазомирин 10 мг по 3–4 раза в день (по потребности), на этом фоне вышеперечисленные жалобы исчезли, диурез до 3 л/сут.

При динамическом обследовании в 2007 году на МРТ головного мозга выявлены признаки продолженного роста аденомы гипофиза размерами 22х18х21 мм. На МРТ головного мозга 2010 года: признаки продолженного роста аденомы гипофиза размерами 27,6х14,8 мм с компримированием хиазмы и сифона правой сонной артерии. Проводилась терапия достинексом по 1/2 таб в неделю без выраженного положительного эффекта — по данным МРТ выявлен продолженный рост опухоли, усугубились жалобы на снижение зрения. Пациентка поступила в ФГУ

Таблица 1

Данные обследования до и после хирургического вмешательства				
Показатель	До операции	После операции	Единицы измерения	Норма
Осмоляльность плазмы	0,283	0,299	Osm/kg	0,28–0,3
Натрий крови	141	145	ммоль/л	135–145
Пролактин	30,8	30,8	МЕ/л	99–540
АКТГ	1,0	1,0	пг/мл	7–66
Кортизол	30,1		нмоль/л	90–540
ИРФ-1	74,9		нг/мл	88–250
СТГ	0,1		нг/мл	0,1–6,9
ТТГ	0,004	0,001	мМЕ/л	0,25–3,5
Т4 св	13,6	16,4	пмоль/л	9–20
ЛГ	1,1	0,2	Ед/л	
ФСГ	2,6	0,7	Ед/л	
Эстрадиол	374		пмоль/л	97–592
Осмоляльность мочи	0,602	0,467	Osm/kg	0,6–1,2

ЭНЦ для обследования и решения дальнейшей тактики лечения.

При поступлении состояние пациентки удовлетворительное, рост 153 см, вес 79 кг, ИМТ 34 кг/м², распределение подкожной-жировой клетчатки по абдоминальному типу, АД 125/80 мм.рт.ст. По данным обследования у пациентки подтвержден пангипопитуитаризм: вторичная надпочечниковая недостаточность, вторичный гипотиреоз, гипогонадотропный гипогонадизм, СТГ-недостаточность. По данным клинического обследования вторичный гипокортицизм находился в стадии компенсации: на фоне приема глюкокортикоидов пациентка не предъявляла жалоб на выраженную слабость в утренние часы, снижение АД, тошноту, рвоту. Уровни АКТГ и кортизола остаются низкими на фоне проводимой терапии (см. таблицу), их определение малоинформативно в связи со снижением тропных функций гипофиза и невозможность увеличения уровня кортизола крови на фоне приема синтетических стероидов, в связи с чем основным критерием компенсации вторичной надпочечниковой недостаточности является клиническая картина [2]. Вторичный гипотиреоз, согласно полученным лабораторным данным, также был медикаментозно компенсирован (см. таблицу) — уровень Т4 св находился в пределах референсных значений (что является основным критерием компенсации), уровень ТТГ оставался низким в связи со снижением тропных функций гипофиза. На фоне проводимой заместительной терапии по поводу гипогонадотропного гипогонадизма пациентка отмечала менструалоподобные реакции, уровень эстрадиола на фоне терапии находился в пределах референсных значений (см. таблицу). Низкие значения СТГ и ИРФ-1 (см. таблицу) свидетельствовали о наличии приобретенной СТГ недостаточности: согласно Консенсусу по диагностике СТГ недостаточности у взрослых и клиническим рекомендациям Американской ассоциации эндокринологов, при выпадении других тропных функций гипофиза и снижении уровня ИРФ-1 высока вероятность наличия СТГ недостаточности и дополнительное проведение диагностических проб не требуется [1, 2]. Терапия гормоном роста не назначалась в связи с труднодоступностью препарата и удовлетворительным самочувствием пациентки, хотя добавление гормона

роста к получаемым препаратам могло бы улучшить соотношение жировой и тощей массы, а также качество жизни пациентки [2]. Центральный несахарный диабет также находился в стадии медикаментозной компенсации на фоне терапии Вазомирином: жалоб на жажду пациентка не предъявляла, полиурии не отмечала, осмоляльность и содержание натрия по данным обследования были в пределах референсных значений (см. таблицу), по данным анализа мочи по Зимницкому диурез составил 2030 мл, удельный вес мочи колебался в пределах 1007–1017 г/л. По данным МРТ головного мозга – в хиазмально-селлярной области определяется объемное образование неправильной формы, неоднородной структуры, размерами до 24х26х22 мм; образование распространяется супраселлярно, деформируя и смещая хиазму и медиобазальные отделы лобных долей; параселлярно в правый кавернозный синус; инфраселлярно. При контрастном усилении образование характеризуется активным неоднородным накоплением контрастного препарата. Ткань гипофиза четко не дифференцируется.

Таким образом, по данным проведенного обследования выявлен продолженный рост гормонально-неактивной аденомы гипофиза после транскраниальной аденомэктомии в 2003г, пангипопитуитаризм, компенсированный на фоне многокомпонентной заместительной гормональной терапии. В отделении нейрохирургии проведена трансназальная аденомэктомия, в послеоперационном периоде состояние больной от средней тяжести до относительно удовлетворительного, за время наблюдения клинических признаков прогрессирования надпочечниковой недостаточности не отмечалось, на фоне проводимой терапии по поводу гипопитуитаризма вторичная надпочечниковая недостаточность, вторичный гипотиреоз были компенсированы (см. таблицу). С целью компенсации полиурии в послеоперационном периоде пациентке назначен Минирин 0,1 мг до 4 р/сут, на этом фоне диурез до 3л, жалоб на жажду, сухость во рту, учащенное мочеиспускание, а также увеличение веса и появление отеков не отмечалось. После перевода из отделения нейрохирургии встал вопрос о замене препарата в связи с невысокой комплаентностью пациентки и несоблюдением рекомендаций по приему в анамнезе, чем и была, возможно, обусловлена неудовлетворительная компенсация ЦНД. Учитывая трансназальный доступ хирургического вмешательства, от назначения Вазомирина было решено воздержаться, пациентке рекомендован прием сублингвальной формы Минирина 60 мкг 3–4 раза в сутки (по потребности). Пациентка была выписана с рекомендациями постоянного приема кортефа 20 мг/сут, левотироксина 100 мкг/сут, климонорма в циклическом режиме и Минирина для сублингвального применения 60 мкг 3–4 раза в сутки. При динамическом осмотре через 3 месяца на фоне рекомендованной терапии состояние пациентки было удовлетворительным, жалоб на жажду, полиурию не было, суточный диурез составлял не более 3 л/сут, при этом увеличения веса и периферических отеков не отмечалось. Приверженность пациентки

к проводимой терапии оставалась высокой, необходимости коррекции не возникло.

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует не только типичную картину постоянной формы послеоперационного ЦНД, но и возможности выбора оптимальной терапии, в зависимости от потребностей пациентки и индивидуальной чувствительности к препаратам.

Первые препараты синтетического вазопрессина были созданы еще в 1954г, но имели низкую эффективность и продолжительность действия, а также неприятные побочные эффекты, такие как сосудосуживающий и раздражение слизистой оболочки носа. Более эффективным считался таннат вазопрессина (питрессин), обладавший более продолжительным действием (5–6 суток), но болезненным внутримышечным введением с частыми гнойными осложнениями после него. До момента создания таблетированной формы в 1974 г десмопрессин в основном применялся интраназально, и только в 1990х гг в Европе начал применяться его синтетический аналог, Минирин [4]. Минирин является синтетическим аналогом аргининвазопрессина, отличающегося в дезаминировании цистеина и замещении L-аргинина D-аргинином, что обеспечивает пролонгированный эффект и отсутствие влияния на сосудистую стенку [4, 8]. Несмотря на широкое внедрение синтетического аналога вазопрессина в настоящее время, степень чувствительность к препарату у пациентов различна и предсказать потребность в нем по выраженности симптомов полиурии невозможно, в связи с чем доза подбирается строго индивидуально [5].

В настоящее время Минирин существует в двух формах: для приема внутрь и для сублингвального применения. Особенности приема таблетированной формы в необходимости приема препарата натощак или через 2 ч после еды, что не всегда удобно для соблюдения пациентами. Так, несоблюдение правил приема препарата могут привести к снижению его эффективности, что продемонстрировано в нашем клиническом случае, и необходимости замены препарата [7]. Применение сублингвальной формы препарата осуществляется путем рассасывания под языком, препарат не требуется запивать водой [8].

Возможность выбора наиболее удобной формы приема препарата представляется весьма важным условием для успешного лечения, в частности при изучении приверженности пациентов с послеоперационным ЦНД к приему стандартной и сублингвальной форм десмопрессина, более 50% пациентов отдавали предпочтение сублингвальной форме [3].

Таким образом, своевременная диагностика и индивидуальный подход терапии чрезвычайно важны для пациентов с ЦНД, развившемся в послеоперационном периоде. В представленном клиническом случае назначение подъязычной формы таблетированного десмопрессина позволило добиться компенсации заболевания и повышения комплаентности пациентки.

1. Cook D, Yuen K, Biller B, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for Growth Hormone Use in Growth Hormone-Deficient Adults and Transition Patients – 2009 Update. *Endocr Pract.* 2009;15(Supplement 2):1-29. doi: 10.4158/ep.15.s2.1.
2. Иловайская И.А. Диагностика и лечение гипопитуитаризма. В кн: *Клиническая нейроэндокринология*. / Под ред. И.И. Дедова. – М.: УП «Принт»; 2011. – С. 220–238 [Ilovayskaya IA. Diagnostika i lechenie gipopituitarizma. In: *Klinicheskaya нейроэндокринология*. Dedov II, editor. Moscow: UP «Print»; 2011. p. 220-238. (In Russ.)]
3. Мазеркина Н.А.. Минирин для сублингвального применения в терапии несахарного диабета у больных после хирургического лечения опухолей мозга // Проблемы Эндокринологии. – 2012. – Т. 58. – №5. – С. 46-49. [Mazerkina NA. Minirin for the sublingual application to manage diabetes insipidus in the patients treated for brain tumours. *Problems of Endocrinology*. 2012;58(5):46-49. (In Russ)] doi: 10.14341/probl201258546-49
4. Пигарова Е.А. Заболевания нейрогипофиза. В кн: *Клиническая нейроэндокринология*. / Под ред. И.И. Дедова. – М.: УП «Принт»; 2011. – С. 239–256. [Pigarova EA. Zabolovaniya neurogipofiza. In: *Klinicheskaya нейроэндокринология*. Dedov II, editor. Moscow: UP «Print»; 2011. p. 239-256. (In Russ.)]
5. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Индивидуализация терапии центрального несахарного диабета: клинический случай применения препарата «Пресайнекс» // Ожирение и метаболизм. – 2010. – Т. 7. – №3. – С. 39-41. [Pigarova EA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LY. Individualizatsiya terapii tsentral'nogo nesakharnogo diabeta: klinicheskiy sluchay primeneniya preparata «Presayneks». *Obesity and metabolism*. 2010;7(3):39-41. (In Russ)] doi: 10.14341/2071-8713-4983
6. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Клинический случай применения пресайнекса у пациента с центральным несахарным диабетом вследствие гистиоцитоза Лангерганса // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – №. 46. – С. 60-65. [Pigarova EA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LYa. Klinicheskiy sluchay primeneniya Presayneksa u patsienta s tsentral'nym nesakharnym diabetom vsledstvie gistotsitoza Langergansa. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2011;(46):60-65. (In Russ.)]
7. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Рожинская Л.Я. Клинический случай применения препарата пресайнекс у пациентки с центральным несахарным диабетом // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19. – №. 27. – С. 1714. [Pigarova EA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LY. Klinicheskiy sluchay primeneniya preparata presayneks u patsientki s tsentral'nym nesakharnym diabetom. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2011;19(27):1714. (In Russ.)]
8. Справочник лекарств РЛС, 2000-2016 гг. Минирин® (Minirin) – инструкция по применению. Available from: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_16428.htm
9. Adams JR, Blevins LS, Allen GS, et al. Disorders of water metabolism following transsphenoidal pituitary surgery: A single institution's experience. *Pituitary*. 2006;9(2):93-99. doi: 10.1007/s11102-006-9276-2.
10. Lamas C, del Pozo C, Villabona C. Guía clínica de manejo de la diabetes insípida y del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética en el postoperatorio de la cirugía hipofisaria. *Endocrinología y Nutrición*. 2014;61(4):e15-e24. doi: 10.1016/j.endonu.2014.01.005.
11. Loh JA, Verbalis JG. Diabetes insipidus as a complication after pituitary surgery. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*. 2007;3(6):489-494. doi: 10.1038/ncpendmet0513.
12. Nemergut EC, Dumont AS, Barry UT, Laws ER. Perioperative Management of Patients Undergoing Transsphenoidal Pituitary Surgery. *Anesth Analg*. 2005;101(4):1170-1181. doi: 10.1213/01.ane.0000166976.61650.ae.
13. Seckl J, Dunger D. Postoperative diabetes insipidus. *BMJ*. 1989;298(6665):2-3. doi: 10.1136/bmj.298.6665.2.
14. Sigounas DG, Sharpless JL, Cheng DML, et al. Predictors and Incidence of Central Diabetes Insipidus after Endoscopic Pituitary Surgery. *Neurosurgery*. 2008;62(1):71-79. doi: 10.1227/01.neu.0000311063.10745.d8.
15. Verbalis JG. Management of disorders of water metabolism in patients with pituitary tumors. *Pituitary*. 2002;5(2):119-132. doi: 10.1023/a:1022368615879.

Информация об авторах [Authors Info]

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, Sc.D.]; адрес: Российская Федерация, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

Михайлова Дарья Сергеевна, аспирант [Dar'ya S. Mikhaylova, postgraduate student]; e-mail: d.s.mikhaylova@mail.ru. Пигарова Екатерина Александровна, к.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, PhD]; eLibrary SPIN: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com. Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalia G. Mokrysheva, Sc.D., prof.]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; eLibrary SPIN: 5624-3875; e-mail: parathyroid.enc@gmail.com. Рожинская Людмила Яковлевна, д.м.н., профессор [Lyudmila Y. Rozhinskaya, Sc.D., prof.]; eLibrary SPIN: 5691-7775 e-mail: rozh@endocrincentr.ru. Григорьев Андрей Юрьевич, д.м.н., профессор [Andrey Yu. Grigoriev, Sc.D., prof.]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9575-4520>; eLibrary SPIN: 8910-8130; e-mail: medway26@gmail.com. Иващенко Оксана Владимировна, врач [Oksana V. Ivashchenko, MD]; eLibrary SPIN: 7031-3273; e-mail: leviv@rambler.ru

Цитировать:

Дзеранова Л.К., Михайлова Д.С., Пигарова Е.А., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Григорьев А.Ю., Иващенко О.В. Варианты индивидуализации терапии послеоперационного центрального несахарного диабета // Ожирение и метаболизм. — 2017. — Т.14. — №. 3 — С54-57. doi: 10.14341/OMET2017354-57

To cite this article:

Dzeranova LK, Mikhaylova DS, Pigarova EA, Mokrysheva NG, Rozhinskaya LYa, Grigor'ev AYU, Ivashchenko OV. Options for individualizing therapy for postoperative central diabetes insipidus. *Obesity and metabolism*. 2017;14(3):54-57. doi: 10.14341/OMET2017354-57