

Выбор препаратов десмопрессина для лечения центрального несахарного диабета

Бирюкова Е.В.*

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

Центральный несахарный диабет (ЦНД) — тяжелая патология гипоталамо-гипофизарной системы, в основе которой лежит дефицит антидиуретического гормона (АДГ). Заболевание несет в себе потенциальную опасность для жизни без адекватной заместительной терапии препаратами аргинин-вазопрессина. В данном обзоре представлены современные данные об этиологии, патогенезе и клинико-диагностических аспектах лечения центрального несахарного диабета. Приведены сравнительные фармакологические характеристики различных препаратов десмопрессина для лечения центральной формы заболевания. При выборе средства терапии центрального несахарного диабета в статье отмечена долгосрочная высокая эффективность и безопасность оригинальной сублингвальной формы выпуска десмопрессина (Минирин Мелт), подтвержденная в условиях реальной практики и рамках клинических исследований, в том числе и в сравнении с другими лекарственными формами десмопрессина.

Ключевые слова: центральный несахарный диабет, вазопрессин, десмопрессин, минирин таблетки лиофилизат.

Selection of desmopressin preparations for the treatment of central diabetes insipidus

Biryukova E.V.*

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Central diabetes insipidus (CDI) is a severe pathology of the hypothalamic-pituitary system, based on a deficit of antidiuretic hormone (ADH). The disease is a life threatening condition for patients without adequate replacement therapy by various preparations of arginine vasopressin. This review presents the current concepts on etiology, pathogenesis, diagnostic procedures, and treatment of CDI. The article gives comparative pharmacological characteristics of various desmopressin forms for the treatment of the central form of disease. When choosing a therapy for the treatment of CDI, the article highlights the long-term high efficiency and safety of the original sublingual form of desmopressin (Minirin Melt), which is confirmed by real clinical practice and clinical trials, including the comparison with other forms of desmopressin.

Keywords: central diabetes insipidus, vasopressin, desmopressin, minirin melt.

*Автор для переписки/Correspondence author — lena@obsudim.ru

DOI: 10.14341/OMET2017423-30

Нарушения водно-солевого баланса нередко определяют симптоматику и тяжесть течения многих заболеваний. В клинической практике одной из причин синдрома полиурии-полидипсии является центральный несахарный диабет (ЦНД) с распространенностью 1 случай на 25 000 человек, в различных популяциях она варьирует от 0,004% до 0,01%, ежегодный показатель заболеваемости составляет 3–4 случая на 100 тыс. населения [6, 18, 19]. Это заболевание несколько чаще встречается у мужчин (60% от числа всех пациентов с ЦНД) [28].

ЦНД (за исключением острых потерь жидкости) является частой формой первичной дегидратации, в основе которой лежит дефицит антидиуретического гормона (АДГ, вазопрессина) [2, 9, 18]. Несмотря на относительную редкость, ЦНД требует особого внимания, поскольку представляет собой тяжелую патологию гипоталамо-гипофизарной системы, несущую угрозу жизни без адекватной терапии вследствие

исключительной роли АДГ в водно-солевом обмене. Нарушение водно-солевого баланса при ЦНД проявляется снижением почечной реабсорбции воды и выделением большого количества мочи с низким удельным весом; как следствие уменьшается содержание воды в организме и компенсаторно резко увеличивается потребление жидкости [7, 8, 26].

Совместно с нейрогуморальными воздействиями и другими гормонами (предсердный натрийуретический гормон, альдостерон, ангиотензин II), АДГ контролирует экскрецию или задержку соли и воды почками. Главный стимул для усиления секреции АДГ — это повышение осмоляльности плазмы. Этот эффект опосредуется через активацию осморцепторов, чувствительных к колебаниям осмоляльности. Быстрое увеличение осмоляльности плазмы на 1–2% приводит к усилению секреции АДГ в 4 раза, в то время как уменьшение на 2% сопровождается подавлением его секреции [2, 7].

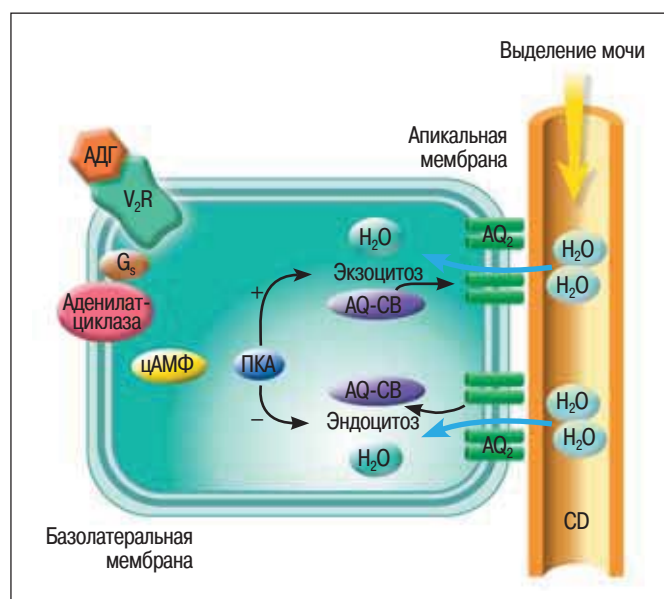


Рис. 1. Механизм действия АДГ на уровне почечных канальцев.

Секреция вазопрессина происходит также в ответ на сигналы от барорецепторов предсердий. К другим стимулам относятся стресс, тошнота, рвота, гипоксия, гиперкалиемия, курение и воздействие фармакологических средств (в т.ч. трициклических антидепрессантов, хлорпропамида, карбамазепина, опиатных анальгетиков и др.). Охлаждение, адреналин подавляют секрецию АДГ, аналогичным эффектом обладает алкоголь [2].

В целом эффекты АДГ достаточно разнообразны, вплоть до участия в механизмах памяти [9, 18, 26]. Наиболее важным физиологическим эффектом АДГ является сохранение воды в организме путем снижения выделения мочи, благодаря чему объем суточной мочи сохраняется в физиологических пределах. Многообразное действие этого гормона объясняется его взаимодействием с различными типами V-рецепторов (табл. 1). Взаимодействие АДГ с V2-рецепторами почечных канальцев, опосредующих главный физиологический эффект гормона, препятствует экскреции воды, способствует концентрации мочи и обеспечивает антидиуретический эффект (рис. 1). Именно благодаря этому важному механизму поддерживается постоянство осмоляльности и объема жидких сред организма [25, 27, 31]. Процессы, следующие после связывания АДГ со специфическим рецептором и активации Gs-белка, включают: образование цАМФ под действием аденилатциклазы и активацию

протеинкиназы А (PKA). В свою очередь, PKA фосфорилирует белки, стимулирующие экспрессию гена мембранного белка — аквапорина-2 (AQP2), активность которого зависит от АДГ [9, 18].

Аквапорины — семейство транспортных белков, предназначенных для облегченной диффузии воды. В отсутствие вазопрессина AQP2 локализован в виде скоплений (агрегофоров) в мембране внутриклеточных везикул, находящихся вблизи апикальной мембраны клетки. В присутствии АДГ цепь событий завершается перемещением везикул к апикальной мембране и слиянием с ней, увеличивая, таким образом, количество водных каналов в мембране, и проявляется антидиуретическим эффектом — ограничением выведения воды из организма [31]. Проницаемость клеток дистальных канальцев и собирательных трубочек для воды определяется числом водных каналов в апикальной мембране. Постоянно высокий уровень АДГ усиливает транскрипцию гена, отвечающего за синтез AQP2, что увеличивает образование этого белка в эпителиоцитах почечных канальцев [18, 22]. В результате образуется концентрированная моча с высокой осмоляльностью, уменьшается диурез. Когда концентрация АДГ уменьшается, молекулы AQP2 перемещаются назад в цитоплазму, таким образом уменьшая число водных каналов на апикальной мембране и снижая ее проницаемость для воды. При этом эпителий практически непроницаем для воды (уровень АДГ < 0,5 пг/мл), и из организма выводится большое количество гипотонической мочи.

Наряду с гидроосмотическим эффектом АДГ выполняет такие физиологические функции, как регуляция системной гемодинамики (прессорное действие), гемостаза (стимуляция активности фактора VIII свертывания крови, высвобождение активатора плазминогена), секреции ренина, синтеза простагландинов в почках и, наконец, способности к обучению и поведению [2, 26, 27]. Сосудосуживающий эффект АДГ, опосредованный связыванием АДГ с V1a-рецепторами гладкомышечных клеток сосудов, проявляется при высоких концентрациях гормона, что происходит при резком падении артериального давления [2, 7].

Центральный несахарный диабет: этиология, патогенез, клиническая картина и диагностика

В большинстве случаев недостаточность синтеза или секреции АДГ — это дефицит нейросекреторных

Таблица 1

	Подтипы рецепторов к аргинин-вазопрессину		
	V1a	V1b	V2
Экспрессия	ЦНС ГМК стенок сосудов Печень Тромбоциты	Кортикотрофы аденогипофиза головной мозг матка, мол. железы, надпочечники	Базолатеральная мембрана дистальных нефронов Эндотелий сосудов
Химическая структура	418 аминокислот (человек)	424 аминокислоты (человек)	370 аминокислот (человек)
Физиологические эффекты	Вазоконстрикция Агрегация тромбоцитов Гликогенолиз Функция нейромодулятора Участие в механизмах памяти, продукции СМЖ		Реабсорбция воды Экспрессия фактора Виллебранда эндотелием

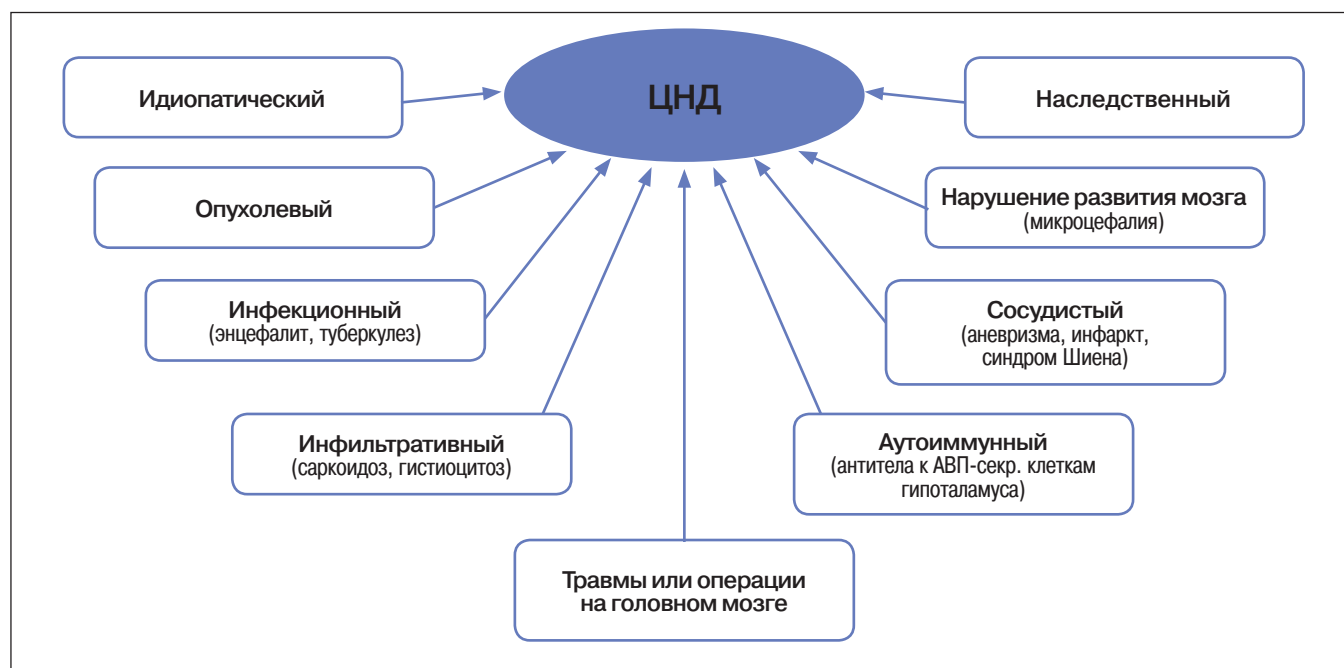


Рис. 2. Причины центрального несахарного диабета.

клеток, формирующих нейрогипофиз. Этиологические факторы ЦНД достаточно разнообразны (рис. 1). ЦНД может иметь генетическое происхождение, менее 5% случаев заболевания связано с наследственными формами [7, 33]. Ведущим фактором в возникновении органической формы заболевания, особенно в детском возрасте, является инфекция [4]. Частыми причинами ЦНС выступают супраселлярные и интраселлярные опухоли, травмы черепа. Почти у половины детей и трети взрослых больных развитие ЦНД связано с наличием первичной или метастатической опухоли в гипоталамо-гипофизарной области (например, рак легких, молочной железы). Заболевание может возникать и в результате хирургического или лучевого вмешательства по поводу опухолей в гипоталамо-гипофизарной области; другая частая причина заболевания у взрослых (17% случаев) – травма ЦНС (травма головы, глазницы, переломы костей черепа) [20, 21, 26]. Кроме того, ЦНД может проявляться в остром постхирургическом, посттравматическом периоде, как следствие отека вокруг аксонов, вазопрессинсодержащих нейронов. В зависимости от анатомической локализации повреждения ЦНД может быть транзиторным или постоянным [26, 33]. В частности, в случае локализации патологического процесса над срединным возвышением с вовлечением вазопрессинсинтезируемых клеток супраоптического и паравентрикулярного ядер, функция последних необратимо утрачивается. Если же местоположение патологического процесса ниже указанной структуры, то нарушение водного баланса нередко оказывается транзиторным [19, 21].

В последние годы показано, что причиной ЦНД может быть аутоиммунный процесс (наличие антител к нейронам гипоталамуса, синтезирующим АДГ, реже – к самому пептиду). Лимфоцитарный инфундибуло-нейрогипофизит может объяснить ЦНД примерно у половины пациентов с идиопатической формой заболевания. Другой причиной идиопатического ЦНД

может являться субклиническая нейроинфекция или начальный рост опухолей гипоталамо-гипофизарной области, что требует проведения повторных инструментальных методов исследования [19, 20].

Среди более редких причин ЦНД необходимо отметить системные инфильтративные заболевания (саркоидоз, гистиоцитоз, туберкулез), сосудистую патологию (центральные аневризмы, тромбоз или кровоизлияние, послеродовой некроз гипофиза) и гемобластозы (лейкоз, лимфогранулематоз и др.).

Стоит добавить, что ЦНД может быть генетическим и приобретенным, при этом доля семейных форм заболевания составляет менее 5%. В частности, синдром DIDMOAD, или синдром Вольфрама, при котором дефицит АДГ развивается вследствие аплазии нейросекреторных клеток [4, 26].

Под названием «несахарный диабет» объединяют заболевания с разной этиологией. В противоположность ЦНД причиной нефрогенного несахарного диабета (ННД) может быть нарушение чувствительности почек к АДГ. ННД наблюдается как при врожденной, наследственной неспособности почек (обычно сцеплена с полом, экспрессируется только у мужчин) отвечать на воздействие АДГ, так и при некоторых приобретенных состояниях, сопровождающихся невосприимчивостью почечных канальцев к гормону [19, 20]. Несахарный диабет беременных развивается в одном из 30 000 случаев. Это менее частый тип НД, возникающий в результате разрушения эндогенного вазопрессина аргининаминопептидазой плаценты. Наблюдается эта форма только в период беременности, чаще в середине или в конце периода, и носит название гестационного НД [19].

Клиническая картина у больных с ЦНД складывается из симптоматики, обусловленной дефицитом АДГ. Манифестация заболевания, как правило, возникает при значительном снижении секреторной активности нейрогипофиза (на 80–90%). Основным проявлением является патологически повышенное выделение раз-

денной мочи (гипотоническая полиурия — превышающая $2 \text{ л/м}^2/\text{сут}$ или $40\text{--}50 \text{ мл/кг/сут}$.) Недостаточность АДГ бывает полной или частичной, что определяет выраженность полиурии. Чаще объем мочи увеличивается до $5\text{--}6 \text{ л}$, хотя нередко достигает $10\text{--}12 \text{ л}$, что требует и днем, и ночью, практически каждый час мочеиспускания [19, 20]. У детей первым симптомом заболевания обычно является ночное недержание мочи, нередко наблюдается и дневное недержание мочи [4]. Гиперосмоляльность плазмы ($>300 \text{ мосм/л}$), обусловленная выраженной полиурией, стимулирует неукротимую жажду (полидипсию), не прекращающуюся и ночью. Больные выпивают большие количества жидкости, предпочитая охлажденные напитки. Нередко наблюдается уменьшение пото- и слюноотделения.

Даже в тех случаях, когда полиурия полностью компенсирована обильным питьем, выделение слюны и пищеварительных соков снижается, что приводит к ухудшению аппетита. Из-за систематического употребления больших количеств жидкости могут наблюдаться нарушения со стороны ЖКТ: растяжение и опущение желудка, нередко запоры. Характерны психические и эмоциональные нарушения — головные боли, бессонница, эмоциональная неуравновешенность вплоть до психозов, снижение умственной активности. В связи с полиурией и полидипсией появляется бессонница, чему сопутствуют физическая и психическая астенизация. Без адекватного восполнения выделяемой жидкости при практически не снижающемся большом диурезе дегидратация становится выраженной. Развивается коллапс и понижается фильтрационная способность почек. Быстро падает масса тела пациента, наступает сгущение крови.

В клиническом плане важно помнить, что течение ЦНД может осложниться другими гипоталамо-гипофизарными нарушениями, равно как последние (синдром Шиена, акромегалия и др.) могут включать на определенном этапе их развития проявления недостатка секреции АДГ.

Успех лечения и прогноз у пациентов с ЦНД напрямую зависят от своевременной постановки диагноза, основанной на анализе патогенетических механизмов, правильного выбора диагностических методов и назначения эффективного лечения. В основе выбора тактики лечения должен быть индивидуальный подход к фармакотерапии в каждом конкретном случае [28]. В типичных случаях диагноз ЦНД не представляет трудностей. Его подтверждением служит выявление гипотонической полиурии, т.е. выделение мочи более 2 л/м^2 , или более 40 мл/кг в сутки у старших детей и взрослых с низкой относительной плотностью ($<1005\text{--}1010 \text{ г/л}$) или осмоляльностью мочи менее 300 мосм/кг в наиболее концентрированной порции; осмоляльности плазмы более 290 мосм/кг [18, 19]. Часто выявляют гипернатриемию.

В клинической практике наиболее успешно используется дифференциально-диагностический тест с сухоядением (при исключении жидкости из пищи и увеличении осмоляльности плазмы удельный вес мочи при ЦНД остается низким), который позволяет дифференцировать ЦНД от первичной полидипсии,

когда нет изменений секреции АДГ и чувствительности к нему [3, 6]. Тест с десмопрессинном проводится для дифференциальной диагностики ЦНД и ННД [4].

Определенную помощь в диагностике может дать проба Зимницкого. Пробу следует оценивать с учетом возможных экстраренальных потерь. При сохраненной способности почек к осмотическому разведению и концентрированию мочи отмечаются:

- значительные колебания объема мочи в отдельных порциях ($50\text{--}250 \text{ мл}$);
- максимальная относительная плотность (ОПМ), характеризующая способность почек концентрировать мочу, должна быть не ниже 1025 г/л ;
- минимальная ОПМ, отражающая способность почек к осмотическому разведению мочи, у здорового человека должна быть ниже осмотической концентрации (осмоляльности) безбелковой плазмы, равной $1010\text{--}1012$, и обычно составляет $1003\text{--}1006$;
- значительные колебания ОПМ: разница между максимальными и минимальными показателями должна составлять не менее $12\text{--}16 \text{ ед.}$ (например, от 1006 до 1020 или от 1010 до 1026 и т. д.);
- значительные суточные колебания ОПМ связаны с сохраненной способностью почек то концентрировать, то разводить мочу в зависимости от постоянно меняющихся потребностей организма;
- преобладание (примерно двукратное) дневного диуреза над ночным.

С целью выявления и последующего специализированного лечения патологии, являющейся причиной ЦНД, используются и инструментальные методы. Проведение МРТ головного мозга, имеющей ряд преимуществ по сравнению с другими методами визуализации, необходимо для исключения органической природы заболевания, составляющей примерно 40% случаев ЦНД. Отличительная особенность — отсутствие изображения нейрогипофиза или визуализация более тусклого свечения вследствие сниженного синтеза АДГ при центральной форме заболевания [30]. Следует помнить, что манифестация ЦНД, обусловленного патологией гипоталамо-гипофизарной области, нередко может на несколько лет опережать выявление каких-либо образований в ней. В этой связи необходим регулярный МРТ контроль у пациентов с неустановленной причиной заболевания.

Лечение центрального несахарного диабета

Сразу после установления диагноза ЦНД пациентам следует назначать постоянную заместительную терапию препаратами аргинин-вазопрессина — единственный эффективный способ лечения недостаточности продукции АДГ [19, 20]. Учитывая, как правило, хронический характер заболевания, основные требования к лекарственной терапии ЦНД следующие: легкая переносимость, удобство применения, отсутствие ограничения жизнедеятельности пациента, возможность индивидуального подбора дозы препарата и долгосрочная безопасность назначенных препаратов, низкий риск гипонатриемии, обусловленной чрезмерной задержкой жидкости.

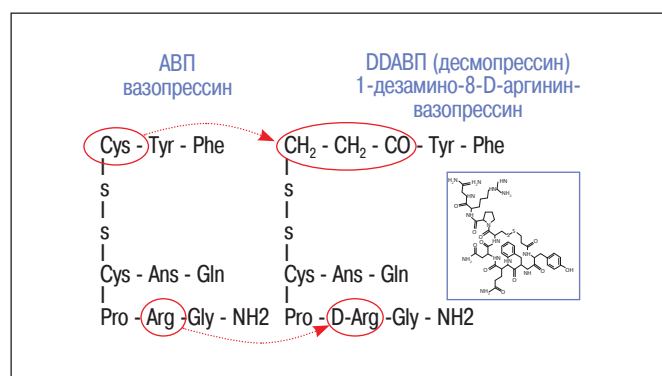


Рис. 3. Структура вазопрессина и десмопрессина.

Следует помнить, что немаловажную роль в достижении результата фармакотерапии ЦНД играет обучение пациента [3]. Во время терапии препаратами аргинин-вазопрессина пациенту необходимо избегать потребления избытка жидкости, следует ограничивать прием жидкости в объеме, необходимом для удовлетворения жажды. Потребления жидкости по любой другой причине следует избегать, поскольку, в отличие от лиц с нормальной секрецией АДГ, пациент с ЦНД не может быстро увеличивать количество выделяемой мочи в ответ на повышение потребления жидкости, что опасно задержкой жидкости и гипонатриемией. Считается, что диурез за сутки не должен снижаться ниже нормального уровня (15–30 мг/кг/сут) [25]. Также необходимо обучение пациентов распознаванию признаков неадекватной заместительной терапии.

На первых этапах (1912 г.) лечения ЦНД в качестве фармакологических средств пытались применять вытяжку (экстракт) из задней доли гипофиза крупного рогатого скота. Однако эти средства не нашли применения в терапии ЦНД в силу короткого периода полувыведения, недостаточного антидиуретического действия и побочных эффектов за счет влияния на другие органы-мишени для АДГ, в частности, сосудосуживающего действия [19, 26]. Работа по разработке эффективных и безопасных средств для лечения ЦНД, была продолжена и в 1954 г. осуществлен синтез человеческого аргинин-вазопрессина. Однако настоящим прорывом в терапии ЦНД стали пролонгированные синтетические аналоги пептида, синтезированные путем незначительных изменений молекулы нативного АДГ, лишённые указанных выше недостатков и обладающие качественно новыми фармакологическими свойствами [10, 11, 29].

Среди современных препаратов для замещения дефицита АДГ наибольшей антидиуретической активностью обладает 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин

(десмопрессин). Его химическая структура отличается от молекулы природного АДГ двумя изменениями (дезаминированием 1-цистеина и заменой 8-L-аргинина на D-аргинин), что дает ему ряд терапевтических преимуществ, подтвержденных на практике [19, 32] (рис. 3).

Основной фармакологический эффект десмопрессина — антидиуретическое действие — реализуется путем взаимодействия со специфическими мембранными V2-рецепторами, локализованными в почечных канальцах и отвечающими за реабсорбцию воды в почках. Способность десмопрессина активировать V2-рецепторы практически вдвое выше, чем у АДГ. В отличие от природного АДГ, благодаря замещению L-аргинина в положении 8 D-аргинином, десмопрессин избирательно активирует V2-рецепторы и не влияет на V1-рецепторы гладкомышечных клеток сосудов и внутренних органов. В силу этого отношение антидиуретической активности к прессорной у десмопрессина составляет примерно 2000:1 против 1:1 у природного пептида. Молекулу десмопрессина отличает устойчивость к разрушению. Дополнительное дезаминирование цистеина в 1-м положении не только повышает отношение антидиуретической активности пептида к прессорной, но и дает возможность гораздо более длительного антидиуретического действия — до 12 ч [19, 32].

Итак, по сравнению с природным вазопрессином антидиуретическое действие десмопрессина выражено в наибольшей степени как по силе, так и по продолжительности фармакологического эффекта, также важно, что препарат практически лишен прессорной активности.

В настоящее время представлены разнообразные лекарственные формы десмопрессина, которые восполняют дефицит АДГ при ЦНД и имеют доказанную эффективность и безопасность (табл. 2). Каждая форма имеет свои преимущества и недостатки, что позволяет на практике выбрать подход, основанный на индивидуальных особенностях клинического профиля пациентов [4, 10, 14, 23].

Длительное время в качестве заместительной терапии ЦНД десмопрессин применялся интраназально [11]. Однако эта лекарственная форма не всегда обеспечивала стабильную эффективность антидиуретического эффекта на протяжении всех 24 ч. В частности, по данным клинических исследований, продолжительность действия после интраназального применения колеблется для дозы 20 мкг от 8 до 24 час., для дозы 5–10 мкг — от 4 до 18 час. [32]. Кроме того, высокая индивидуальная вариабельность действия

Сравнительная характеристика различных лекарственных форм десмопрессина

Таблица 2

Лекарственная форма десмопрессина	Интраназальный спрей	Таблетированная пероральная форма (0,1 и 0,2 мг)	Таблетированная подъязычная форма (60, 120 и 240 мкг)
Начало действия	15–30 мин	1–2 ч	15–45 мин
Клинически значимая концентрация в крови	60 мин	2–4 ч	60 мин
Длительность действия	8–24 ч	8–12 ч	8–12 ч
Способ применения	Интраназально	Препарат следует принимать после еды	Сублингвально, для рассасывания; не запивать таблетку жидкостью
Начальная доза препарата	10 мкг 2 раза в сутки	0,1 мг 1–3 раза в день	60 мкг 3 раза в день
Средняя суточная доза	10–40 мкг	0,2–1,2 мг	120–720 мкг

этой формы десмопрессина может затруднять подбор дозы и повышает риск развития гипонатриемии [15]. Другим недостатком этой формы десмопрессина является то, что абсорбция может быть нарушена у пациентов с патологией слизистой носа, что, безусловно, ограничивает применение лекарственного средства в случае развития катаральных явлений или хронического ринита [3, 14]. Кроме того, интраназальное введение десмопрессина может вызывать побочные явления со стороны слизистой оболочки носовых путей. Следует помнить о противопоказаниях к интраназальному применению десмопрессина, которые включают аллергический ринит, заложенность носа, отек и рубцовые изменения слизистой носа, инфекции верхних дыхательных путей.

Следующим этапом в развитии фармакотерапии ЦНД стала разработка пероральной формы десмопрессина (Минирин), выпускаемого в таблетках по 0,1 и 0,2 мг. Доза Минирина подбирается индивидуально, составляя от 0,025 до 1 мг/сут при кратности приема 1–3 раза в сутки и не зависит от возраста и массы тела больного [10]. Однако и эта форма десмопрессина не лишена недостатков в связи с особенностями ее применения [13]. В частности, таблетки необходимо запивать водой, что не всегда возможно у некоторых пациентов. Вследствие быстрой деградации желудочно-кишечными дипептидазами, биодоступность этой формы десмопрессина достаточно низкая (0,16%). Поэтому прием с пищей снижает абсорбцию пероральной формы десмопрессина, в связи с чем препарат рекомендуется принимать натощак за 30–40 мин до или через 2 ч после еды, что не всегда удобно пациентам [11].

Развитие современной терапии ЦНД было направлено на оптимизацию уже существующих препаратов, а именно разработку новых способов введения десмопрессина при условии сохранения эффективности и безопасности, что позволяет улучшить качество жизни больных и сделать лечение более комфортным [12, 24]. С учетом в большинстве случаев хронического характера заболевания для получения необходимого терапевтического эффекта значение имеет не только эффективность десмопрессина, но и насколько та или иная форма удобна в применении пациентам.

Новые возможности лечения ЦНД появились с внедрением в клиническую практику десмопрессина в удобной сублингвальной форме — оральный лиофилизат десмопрессина (Минирин Мелт), выпускаемой в дозировках 60 и 120 мкг [1, 13, 16]. Большое количество дозировок препарата позволяет достаточно точно подбирать терапию, учитывая индивидуальные особенности каждого пациента с ЦНД. Сублингвальная форма десмопрессина быстро растворяется во рту; препарат обладает стабильной фармакокинетикой. Максимальная концентрация ($C_{\max}$) десмопрессина в плазме крови достигается в течение 0,5–2 ч после приема препарата и прямо пропорциональна величине принятой дозы: после приема 200, 400 и 800 мкг $C_{\max}$ составляла 14, 30 и 65 пг/мл соответственно.

По данным фармакологических исследований, биодоступность десмопрессина при сублингвальном применении в дозах 200, 400 и 800 мкг составляет около 0,24%, 0,28%, 0,25% соответственно, что на 60% выше, чем в пероральной форме и достаточно, чтобы вызвать продолжительный антидиуретический эффект [12, 24]. Это дает возможность лечения больных ЦНД с использованием меньших доз по сравнению с таблетированной формой десмопрессина, что уменьшает риск развития гипонатриемии. В целом, риск гипонатриемии выше у лиц пожилого возраста, по-видимому, вследствие повышения чувствительности почечных канальцев к АДГ, нарушения осморегуляции, недостаточно выраженного чувства жажды и нарушения способности почек сохранять натрий [31]. Развитию данного осложнения способствует избыточное потребление жидкости.

Результаты клинических исследований свидетельствуют о меньшем риске развития гипонатриемии при применении сублингвальной формы десмопрессина по сравнению с интраназальным введением препарата [5, 14, 16]. Так же, как и таблетированная форма десмопрессина, сублингвальная форма не вызывает атрофии слизистой носа.

Эффективность и безопасность сублингвальной формы Минирин Мелт при ЦНД подтверждена международными и российскими исследованиями, в том числе и сравнительными с другими лекарственными формами десмопрессина, на основании которых были сделаны выводы о возможности применения данного препарата у пациентов с этой патологией гипоталамо-гипофизарной системы. Применение десмопрессина в сублингвальной форме обеспечивает длительный терапевтический эффект препарата: уменьшение объема выделяемой мочи и одновременное повышение осмоляльности мочи и снижение ОПК [12, 13, 15, 23, 24].

Для клинической практики интересны результаты мультицентрового открытого исследования Arima H. и соавт., которое состояло в изучении долгосрочной клинической эффективности и безопасности десмопрессина для сублингвального приема у пациентов с ЦНД [5]. Согласно дизайну исследования, пациентов с ЦНД, которые ранее получали интраназальный спрей десмопрессина, переводили на подъязычную форму десмопрессина; период наблюдения составил 1 год. В исследование было включено 20 пациентов с ЦНД (60% мужчин) в возрасте от 6 до 75 лет (средний возраст — $39,6 \pm 19,5$ лет). Перевод пациентов с интраназальной формы на сублингвальную осуществляли в вечернее время (пациенты начинали лечение с дозы 60 мкг). Дальнейшая титрация дозы проводилась в зависимости от наступления терапевтического эффекта, для чего контролировали объем и осмоляльность мочи; суточную дозу снижали, если уровень натрия сыворотки крови составлял ≤ 136 ммоль/л. При отсутствии положительного эффекта доза препарата повышалась с шагом 60 мкг. Средняя суточная доза колебалась в пределах от 60–180 мкг, максимальная же доза в изучаемой группе составила 720 мкг (240 мкг 3 раза в сутки). Результаты исследования продемонстрировали долгосрочную клиническую эффективность и без-

Таблица 3

Соотношения дозировок между различными формами препарата десмопрессина		
Таблетки подъязычные	Таблетки	Водный назальный спрей
60 мкг	0,1 мг	5 мкг
120 мкг	0,2 мг	10 мкг
240 мкг	0,4 мг	20 мкг

опасность десмопрессина для сублингвального приема. Авторы считают использование десмопрессина для сублингвального приема удобным, безопасным и эффективным при длительном применении.

Накапливается положительный опыт применения десмопрессина для сублингвального приема у пациентов с ЦНД, развившимся в результате оперативных вмешательств по поводу различных опухолей мозга. Интересны и показательны результаты недавнего сравнительного исследования с участием пациентов с ЦНД после хирургического лечения опухолей мозга ($n=51$: 25 пациентов с краниофарингиомой, 21 — с герминомой, 3 — с глиомой и 2 — с аденомой гипофиза) [1]. Разовая доза перорального Минирина колебалась от 25 мкг до 200 мкг, суточная — от 25 до 600 мкг, кратность приема составляла от 1 до 4 раз в сутки. Согласно дизайну исследования, пациенты в течение 3 сут регистрировали количество выделенной мочи, время и дозу принимаемого Минирина. Далее пероральный Минирин заменяли на сублингвальный Минирин (из расчета 100 мкг перорального эквивалентно 60 мкг сублингвального). В течение 1 нед пациенты также отмечали в своем дневнике количество выделенной мочи, время приема и количество принимаемого сублингвального Минирина. В исследовании оценивалось предпочтение пациентов в отношении формы препарата, эффективность, безопасность, комплаентность и простота в использовании.

В результате сравнительного анализа было показано, что клиническая эффективность сублингвальной формы Минирина сопоставима с пероральной формой Минирина: суточный диурез при приеме пероральной формы составлял $1,5 \pm 0,4$ л/сут, а на фоне приема подъязычной — $1,7 \pm 0,5$ л/сут ($p > 0,05$). Побочных эффектов применения подъязычной формы не отмечено.

Как известно, наряду с эффективностью веским аргументом в пользу выбора того или иного препарата является удобство применения для пациента. По окончании исследования 60% больных предпочитали сублингвальную форму препарата; больным понравилось отсутствие необходимости запивать таблетку водой и регулировать прием препарата в зависимости от приема пищи. Причем предпочтение сублингвальной формы десмопрессина не коррелировало с возрастом пациентов, диагнозом, длительностью ЦНД.

Клинический опыт применения сублингвальной формы десмопрессина продолжает расти. Согласно национальному регистру больных ЦНД Дании, за период с 2007 по 2011 гг. три четверти пациентов с ЦНД получали сублингвальную форму, ни об одном серьезном побочном эффекте не сообщалось [16].

В клинической практике может возникнуть необходимость замены одной формы десмопрессина на другую, при этом следует воспользоваться следующим ориентировочным пересчетом дозы препарата (табл. 3).

В частности, при переводе пациента с пероральной формы на сублингвальную 60 мкг сублингвальной соответствуют 100 мкг пероральной формы.

Минирин Мелт принимают сублингвально (оральный лиофилизат удерживают под языком до растворения без добавления воды). Доза лекарственного средства подбирается индивидуально и зависит от выраженности полиурии у пациента, не следует запивать таблетку жидкостью. Рекомендуемая стартовая доза составляет 60 мкг 3 раза в день, при необходимости ее изменяют в зависимости от наблюдаемого терапевтического эффекта, под контролем количества выпитой и выделенной жидкости. Как демонстрирует клинический опыт, оптимальной поддерживающей дозой является 60–120 мкг 3 раза в день сублингвально; рекомендуемая дневная доза находится в пределах 120–720 мкг [6, 12]. Контроль эффективности лечения ЦНД оценивается по клиническому состоянию пациента, объему и относительной плотности мочи. При появлении жалоб на отеки и выраженную головную боль, а также при изменении электролитов крови необходимо снижение дозы десмопрессина.

Противопоказаниями к назначению десмопрессина являются повышенная чувствительность к десмопрессину или другим компонентам препарата; привычная или психогенная полидипсия (с объемом мочеобразования 40 мл/кг/24 ч); сердечная недостаточность и другие состояния, требующие назначения мочегонных препаратов и детский возраст до 6 лет. Следует воздержаться от назначения препарата при гипонатриемии, нарушении функций почек (клиренс креатинина ниже 50 мл/мин). Не выявлено побочного действия на течение беременности, здоровье беременной, плода и новорожденного при приеме Минирина.

При выборе средства терапии ЦНД необходимо учитывать, что оригинальная сублингвальная форма выпуска десмопрессина (Минирин Мелт) доказала долгосрочную высокую эффективность и безопасность в рамках клинических исследований и в условиях реальной практики. Вместе с тем, в настоящее время в РФ зарегистрировано несколько генерических препаратов десмопрессина (в их числе Натива, Ноурем), в инструкциях по применению которых указываются ссылки на клинические исследования, проведенные с оригинальной сублингвальной формой десмопрессина. Отсутствие объективной информации о терапевтической биоэквивалентности оригинальных и генерических препаратов десмопрессина не позволяет клиницистам с полной уверенностью использовать генерики при ведении больного с дефицитом АДГ. Поэтому очевидна необходимость проведения сравнительных исследований терапевтической биоэквивалентности оригинальных и генерических препаратов десмопрессина.

Заключение

следует отметить, что рациональное использование современных препаратов десмопрессина и способов их доставки позволит существенно повысить эффективность терапии пациентов с ЦНД.

1. 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/probi201258546-49.
2. Наточин Ю. В., Мухин Н. А. Введение в нефрологию — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. [Natochin YuV, Mukhin NA. Vvedenie v nefrologiyu — Moscow: GEOTAR-Media; 2007. (In Russ).]
3. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Диагностика и лечение центрального несахарного диабета. // Ожирение и метаболизм. — 2014. — Т.11. — №4. — С. 48-55. [Pigarova EA, Dzeranova LK. Diagnosis and treatment of central diabetes insipidus. *Obesity and metabolism*. 2014;11(4):48-55. (In Russ).] doi: 10.14341/omet201448-55.
4. Смирнов В.В., Мавричева И.С. Несахарный диабет у детей // Лечащий врач. — 2005. — №8. — С. 42—47. [Smirnov VV, Mavrichева IS. Nesakharnyi diabet u detei. *Lechaschi Vrach*. 2005; (8):42-47. (In Russ).]
5. Arima H, Oiso Y, Juul KV, et al. Efficacy and safety of desmopressin orally disintegrating tablet in patients with central diabetes insipidus: results of a multicenter open-label dose-titration study. *Endocr J*. 2013;60(9):1085-1094. doi: 10.1507/endocrj.EJ13-0165.
6. Aoyagi T, Koshimizu T-a, Tanoue A. Vasopressin regulation of blood pressure and volume: findings from V1a receptor-deficient mice. *Kidney Int*. 2009;76(10):1035-1039. doi: 10.1038/ki.2009.319.
7. Baylis PH, Cheetham T. Diabetes insipidus. *Arch Dis Child*. 1998;79(1):84-89. doi: 10.1136/ad.79.1.84.
8. Baylis PH, Thompson CJ. Osmoregulation of Vasopressin Secretion and Thirst in Health and Disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1988;29(5):549-576. doi: 10.1111/j.1365-2265.1988.tb03704.x.
9. Ball S. Vasopressin and disorders of water balance: the physiology and pathophysiology of vasopressin. *Ann Clin Biochem*. 2007;44(5):417-431.
10. Carraro A, Fano M, Porcella E, et al. [Treatment of central diabetes insipidus using oral DDAVP. Comparison with intranasal treatment]. *Minerva Endocrinol*. 1991;16(3):141-145.
11. Carraro A, Fano M, Cuttica M, et al. [Long-term treatment of central diabetes insipidus with oral DDAVP]. *Minerva Endocrinol*. 1992;17(4):189-193.
12. Ferring Pharmaceuticals. Absolute Bioavailability of three different doses of desmopressin in an orodispersible tablet in healthy non-smoking male volunteers. *Clinical Study Report FE992026 CS004*; 25 June 2002
13. Lottmann H, Froeling F, Alloussi S, et al. A randomised comparison of oral desmopressin lyophilisate (MELT) and tablet formulations in children and adolescents with primary nocturnal enuresis. *Int J Clin Pract*. 2007;61(9):1454-1460. doi: 10.1111/j.1742-1241.2007.01493.x.
14. Gelli D, Riolo A, Carioni E, Albano M. [Clinical evaluation of 2 new formulations of desmopressin (DDAVP), nasal spray and tablets, in the therapy of diabetes insipidus]. *Minerva Endocrinol*. 1989;14(4):227-232.
15. Juul KV, Erichsen L, Robertson GL. Temporal delays and individual variation in antidiuretic response to desmopressin. *AJP: Renal Physiology*. 2012;304(3):F268-F278. doi: 10.1152/ajprenal.00502.2012.
16. Juul KV, Schroeder M, Rittig S, Nørgaard JP. National Surveillance of Central Diabetes Insipidus (CDI) in Denmark: Results From 5 Years Registration of 9309 Prescriptions of Desmopressin to 1285 CDI Patients. *J Clin Endocr Metab*. 2014;99(6):2181-2187. doi: 10.1210/jc.2013-4411.
17. Kim RJ, Malattia C, Allen M, et al. Vasopressin and desmopressin in central diabetes insipidus: adverse effects and clinical considerations. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2004;2 Suppl 1:115-123.
18. Knepper MA, Ingelfinger JR, Kwon T-H, Nielsen S. Molecular Physiology of Water Balance. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1349-1358. doi: 10.1056/NEJMra1404726.
19. Laczi F. [Diabetes insipidus: etiology, diagnosis, and therapy]. *Orv Hetil*. 2002;143(46):2579-2585.
20. Maghnie M. Diabetes insipidus. *Horm Res Paediatr*. 2003;59(1):42-54. doi: 10.1159/000067844.
21. Nemergut EC, Zuo Z, Jane JA, Laws ER. Predictors of diabetes insipidus after trans-sphenoidal surgery: a review of 881 patients. *J Neurosurg*. 2005;103(3):448-454. doi: 10.3171/jns.2005.103.3.0448.
22. Nielsen S, Frøkiær J, Marples D, et al. Aquaporins in the Kidney: From Molecules to Medicine. *Physiol Rev*. 2002;82(1):205-244. doi: 10.1152/physrev.00024.2001.
23. Østerberg O, Savic RM, Karlsson MO, et al. Pharmacokinetics of Desmopressin Administered as an Oral Lyophilisate Dosage Form in Children With Primary Nocturnal Enuresis and Healthy Adults. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2006;46(10):1204-1211. doi: 10.1177/0091270006291838.
24. Østerberg O, Balchen T, Riis A, Senderovitz T. G78 Pharmacokinetics Of Desmopressin In Children And Adults Using A New Oral Lyophilisate. *Arch Dis Child*. 2006;91:A33.
25. Prager-Khoutorsky M, Bourque CW. Osmosensation in vasopressin neurons: changing actin density to optimize function. *Trends Neurosci*. 2010;33(2):76-83. doi: 10.1016/j.tins.2009.11.004.
26. Robinson AG, Verbalis JG. The posterior pituitary. In Williams Textbook of Endocrinology; Philadelphia, 2003: WB Saunders; 281-329.
27. Robertson GL. Thirst and vasopressin function in normal and disordered states of water balance. *Translational Research*. 1983;101(3):351-371.
28. Saborio P, Tipton GA, Chan JCM. Diabetes Insipidus. *Pediatr Rev*. 2000;21(4):122-129. doi: 10.1542/pir.21-4-122.
29. Samarasinghe S, Vokes T. Diabetes insipidus. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2014;6(sup1):S63-S74. doi: 10.1586/14737140.6.9s.S63.
30. Tien R, Kucharczyk J, Kucharczyk W. MR imaging of the brain in patients with diabetes insipidus. *Am J Neuroradiol*. 1991;12(3):533-542.
31. Tian Y. Downregulation of renal vasopressin V2 receptor and aquaporin-2 expression parallels age-associated defects in urine concentration. *AJP: Renal Physiology*. 2004;287(4):F797-F805. doi: 10.1152/ajprenal.00403.2003.
32. Vande Walle J, Stockner M, Raes A, Norgaard J. Desmopressin 30 Years in Clinical Use: A Safety Review. *Current Drug Safety*. 2007;2(3):232-238. doi: 10.2174/157488607781668891.
33. Verbalis JG. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2003;4(2):177-185. doi: 10.1023/a:1022946220908.

Информация об авторах [Authors Info]

Бирюкова Елена Валерьевна, д.м.н. [Elena V. Biryukova, Sc.D.]; адрес: Россия, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1 [address: 8-2/1, Delegatskaya street, 127473 Moscow, Russia]; eLibrary SPIN: 3700-9150; e-mail: lena@obsudim.ru.

Цитировать:

Бирюкова Е.В. Выбор препаратов десмопрессина для лечения центрального несахарного диабета // Ожирение и метаболизм. — 2017. — Т.14. — №. 4 — С.23-30. doi: 10.14341/OMET2017423-30

To cite this article:

Biryukova EV. Selection of desmopressin preparations for the treatment of central diabetes insipidus. *Obesity and metabolism*. 2017;14(4):23-30. doi: 10.14341/OMET2017423-30