



НИИ детской
эндокринологии
ФГБУ ЭНЦ,
Москва

Современные принципы лечения центрального несахарного диабета у детей и подростков

К. м. н. Н.А. СТРЕБКОВА, к. м. н. Е.А. ПИГАРОВА

В настоящее время для лечения центрального несахарного диабета у детей и подростков используется синтетический аналог природного антидиуретического гормона аргинин-вазопрессина – десмопрессин. Основной формой выпуска десмопрессина являются таблетки (Минирин). Недавно на отечественном рынке появились подъязычные таблетки Минирина, не уступающие по эффективности и удобству применения таблетированной форме препарата.

Центральный несахарный диабет – полиэтиологическое заболевание, характеризующееся повышенным потреблением жидкости и повышенным выделением мочи (более 2 л/м² или 2,5–3 мл/кг/час), развивающееся вследствие недостаточной секреции антидиуретического гормона [1, 2, 3, 4].

Выделяют следующие причины центрального несахарного диабета:

- наследственные (семейные формы, обусловленные мутацией гена аргинин-вазопрессина, DIDMOAD-синдром);
- врожденные аномалии строения гипоталамо-гипофизарной области (септико-оптическая дисплазия, голопрозэнцефалия и др.);

- объемные образования хиазмально-селлярной области (краниофарингиомы, герминомы, ганглиобластомы, макроаденомы и др.) и состояния после их хирургического удаления;
- воспалительные заболевания (гистиоцитоз X, аутоиммунный гипофизит и др.);
- следствие черепно-мозговых травм;
- идиопатические.

Структура и функции природного антидиуретического гормона

Антидиуретический гормон (АДГ) (аргинин-вазопрессин (АВП), вазопрессин) играет основную роль в регуляции водно-электролитного баланса в организме. Он является циклическим нонапепти-

дом (Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-Gly), который соединен двумя дисульфидными мостиками между аминокислотами цистеина в позициях 1 и 6. Впервые структуру АДГ описал в 50-х гг. XX в. американский биохимик В. Дю Виньо (Vincent du Vigneaud). В 1955 г. за свое открытие в области биохимии он получил Нобелевскую премию. АДГ кодируется геном, картированным на 20-й хромосоме (20p13). Ген состоит из 3 экзонов и 2 интронов. Он кодирует препро-АВП, который состоит из сигнального пептида (1–19 кодон), АВП (20–28 кодон), нейрофизина II (НФ II) (30–124 кодон) и С-терминального гликопептида – копептина (126–164 кодон). Гормон продуцируется в крупноклеточных нейронах супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса и транспортируется вместе с белком-переносчиком нейрофизин-2 по аксонам в заднюю долю гипофиза, откуда секретируется в кровеносное русло [1, 4, 5].

АДГ индуцирует разнообразные действия: оказывает антидиуретический эффект в почках, стимулирует печеночный гликогенолиз, сокращает гладкомышечные



клетки сосудов и мезангиальные клетки и влияет на агрегацию тромбоцитов. Эти действия АДГ опосредуются через рецепторы. Выделяют три подтипа рецепторов: V1a, V1b и V2. V1-рецепторы экспрессируются в печени, гладких мышцах сосудов, головном мозге, мезангиальных клетках и тромбоцитах. V2-рецепторы обнаружены исключительно в почках. V1b-рецептор экспрессируется на аденокортикотрофах, модулируя высвобождение адренокортикотропного гормона (АКТГ), бета-эндорфинов и пролактина из передней доли гипофиза [6].

Исторические этапы лечения центрального несахарного диабета

В настоящее время основным способом лечения детей и подростков с центральным несахарным диабетом является заместительная гормональная терапия препаратами аргинин-вазопрессина.

В 1913 г. были получены сообщения из Германии и Италии об уменьшении диуреза у пациентов с несахарным диабетом при использовании экстракта из задней доли гипофиза. В 1922 г. Г. Блумгарт (Herman L. Blumgart) показал возможность интраназального применения экстракта. На основе экстрактов был создан ряд препаратов, но они имели побочные эффекты: короткий период действия и влияния на другие органы-мишени для АДГ.

В 1972 г. был создан синтетический аналог АДГ [7]. Основой современных аналогов природного АДГ является 1-дезамино-8-D-аргин-вазопрессин (DDAVP). В отличие от синтезируемого в организме, в структуре DDAVP есть некоторые изменения – дезаминирование цистеина в 1-й позиции, а также замена L-аргинина на D-аргинин в 8-м положении. Вышеперечисленные модификации молекулы АДГ приводят

к отсутствию у препарата сосудосуживающего эффекта и влияния на гладкую мускулатуру внутренних органов, выраженному антидиуретическому действию и более длительному периоду полувыведения по сравнению с природным аналогом.

Для лечения центрального несахарного диабета синтетические препараты АДГ с успехом применяются уже более 30 лет. Формы введения десмопрессина различны. Вначале препарат был изготовлен для интраназального введения, но данная лекарственная форма имеет ряд неудобств и вызывает побочные явления со стороны слизистой оболочки носовых путей. Следующим этапом в развитии фармакотерапии несахарного диабета был выпуск таблетированной формы десмопрессина (Минирин, Ferring, Германия). Недавно появилась новая форма – подъязычные таблетки (Минирин таблетки подъязычные, Ferring,



XVI КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»

II ФОРУМ ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР I ЕВРАЗИЙСКИЙ ФОРУМ ПО РЕДКИМ БОЛЕЗНЯМ

24 – 27 февраля 2012 года

г. Москва, Краснопресненская набережная, 12, Центр международной торговли, 4-й подъезд

Уважаемые коллеги!

Союз педиатров России приглашает Вас принять участие в работе **XVI Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»**, **II Форума детских медицинских сестер и I Евразийского форума по редким болезням**. Программа Конгресса включает вопросы реализации приоритетного национального проекта «Здоровье» в педиатрии, организации медицинской помощи детям, охраны репродуктивного здоровья детей и подростков, питания здорового и больного ребенка, вакцинопрофилактики, высокотехнологичных методов диагностики и лечения болезней детского возраста, школьной медицины, детской хирургии и другие актуальные проблемы.

В рамках послевузовского профессионального образования педиатров будут проведены Школы специалистов (повышения квалификации) с выдачей сертификатов.

На церемонии Торжественного открытия Конгресса — 24 февраля 2012 года в 18:00 в Зале Церковных Соборов Храма Христа Спасителя (г. Москва, ул. Волхонка, 15) — будут подведены итоги:

- **конкурса «Детский врач года»** (к участию приглашаются детские врачи всех звеньев системы медицинской помощи детям);
- **конкурса «Детская медицинская сестра года»** (к участию приглашаются медицинские сестры и фельдшера, оказывающие медицинскую помощь детям).

На церемонии закрытия Конгресса — 27 февраля 2012 года в зале «Амфитеатр» Центра международной торговли (г. Москва, Краснопресненская набережная, д. 12) — будут подведены итоги:

- **конкурса научных работ молодых ученых.**

Заявки на доклады и симпозиумы, тезисы для публикации принимаются до 16 декабря 2011 г., заявки на участие в Конкурсах «Детский врач года» и «Детская медицинская сестра года» — до 16 декабря 2011 г., регистрация участников школ — до 31 января 2012 г., работы на Конкурс научных работ молодых ученых — до 20 января 2012 г.

Дополнительную информацию по вопросам участия в Конгрессе, Форумах и выставках, Школах специалистов и публикации тезисов можно получить по телефонам в Москве: 8 (499) 134-13-08, 134-30-83, 783-27-93; 8 (495) 967-15-66, 681-76-65 и на веб-сайтах: www.pediatr-russia.ru, www.nczd.ru

Адрес оргкомитета Конгресса: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, Научный центр здоровья детей РАМН, e-mail: orgkomitet@nczd.ru

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ВЫСТАВКА «ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА – 2012»

25 – 27 февраля 2012 года

г. Москва, Краснопресненская набережная, 12, Центр международной торговли, 4-й подъезд

Параллельно с XVI Конгрессом педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», II Форумом детских медицинских сестер и I Евразийским форумом по редким болезням пройдет **19-я Международная медицинская выставка «Здоровье матери и ребенка – 2012»**, на стендах которой будут представлены свыше 100 ведущих отечественных и зарубежных компаний из 30 стран. Ежегодно выставку посещают свыше 8000 человек.

Основные разделы выставки:

- Лекарственные средства
- Медицинское оборудование
- Медтехника
- Лабораторное оборудование и приборы
- Медицинские инструменты
- Медицинская мебель и оборудование для оснащения родильных домов,
- Медицинская мебель и оборудование для оснащения детских больниц, поликлиник, гинекологических кабинетов
- Витамины и гомеопатические средства
- Детское питание
- Средства по уходу за детьми
- Средства гигиены для женщин
- Контрацептивы
- Специализированные издания и литература

Дополнительную информацию по вопросам участия в Конгрессе и выставке можно получить по телефонам:

8 (495) 631-14-12, 681-76-65

e-mail: zmir@sumail.ru



Германия). Пероральные препараты десмопрессина (Минирин таблетированная форма/Минирин таблетки подъязычные) имеют ряд преимуществ: возможность индивидуально подобрать дозу препарата для каждого пациента; возможность терапии основного заболевания при наличии ринитов различной этиологии; отсутствие влияния приема пищи и необходимости запивать препарат при использовании подъязычных таблеток.

Начальные дозы для детей и подростков препарата Минирин таблетированная форма/Минирин таблетки подъязычные составляют 0,05–0,1 мг / 30–60 мкг в 2–3 приема, которые подбираются под контролем количества выпитой и выделенной жидкости. При появлении жалоб на отеки и выраженную головную боль, а также при изменении электролитов крови необходимо снижение дозы десмопрессина [3, 4, 8, 9, 10].

Собственный клинический опыт

В детском отделении ФГБУ ЭНЦ использовалась новая форма десмопрессина – Минирин таблетки подъязычные – у пациентов с установленным диагнозом центрального несахарного диабета различной этиологии, получавших ранее терапию таблетированной формой Минирина.

Терапию получали 15 человек в возрасте до 18 лет, среди них 5 девочек и 10 мальчиков. Причины центрального несахарного диабета у детей были различными: герминативно-клеточная опухоль выявлена у 2 человек, гистиоцитоз X – у 1 человека, гипопизит – у 2 человек, краниофарингиома – у 10 человек. Всем пациентам диагноз центрального несахарного диабета был установлен ранее на основании комплексного обследования. Все пациенты ранее получали терапию таблетированными формами десмопрессина (Минирин таблетки) в суточной дозе от 0,3 мг/сут (в три приема) до 0,6 мг/сут (в три приема). Все пациенты были компенсированы по несахарному диабету.

Перевод с таблетированной формы на таблетки подъязычные осуществлялся по схеме:

Минирин таблетки подъязычные	=	Минирин таблетки
0,1 мг	=	60 мкг
0,2 мг	=	120 мкг

При переводе суточные дозы Минирина таблеток подъязычных составили от 180 мкг/сут до 360 мкг/сут. На фоне проводимой терапии оценивался биохимический анализ крови (показатели электролитов, осмолярность крови), а также суточный диурез. Не было выявлено отклонений в электролитах крови. Цифры суточного диуреза на фоне терапии лекарственными формами Минирин таблетки подъязычные и Минирин таблетки не отличались.

За время наблюдения не было отмечено побочных эффектов. Переносимость препарата была хорошая. Многие пациенты после использования подъязычных таблеток захотели остаться на данной форме препарата.

Полученные данные позволяют сделать следующие выводы:

- Минирин таблетки подъязычные являются эффективным средством лечения центрального несахарного диабета;
- по своим характеристикам и эффективности Минирин таблетки подъязычные не уступает зарекомендовавшей себя ранее таблетированной форме Минирина;
- Минирин таблетки подъязычные имеют ряд неоспоримых достоинств: отсутствие связи приема препарата с приемом пищи, отсутствие необходимости запивать препарат водой. Это особенно важно у пациентов маленького возраста, тяжелых реанимационных больных.

Обсуждение

В настоящее время оральный лиофилизат десмопрессина (Минирин таблетки подъязычные) широко зарекомендовал себя как для ле-

чения ночного энуреза у детей и подростков, так и для лечения центрального несахарного диабета. По данным исследователей из Дании, по результатам проведенного исследования, в котором оценивались фармакодинамика и эффективность применения препарата Минирин таблетки подъязычные, были сделаны выводы о возможности применения данного препарата у пациентов с центральным несахарным диабетом [11].

Существует много сообщений и рандомизированных исследований о применении орального лиофилизата десмопрессина (Минирин таблетки подъязычные) в лечении ночного энуреза у детей (старше 5 лет) и подростков. В одном исследовании оценивалось предпочтение пациентов в отношении формы препарата (Минирин таблетки и Минирин таблетки подъязычные), эффективность, безопасность, комплаентность и простота в использовании. Согласно полученным данным, было выявлено статистически значимое различие в предпочтении Минирин таблеток подъязычных, а также более высокая комплаентность пациентов, получавших этот препарат. Эффективность и удобство использования были высоки при применении обеих форм десмопрессина. Ни об одном серьезном побочном эффекте не сообщалось [12].

Не всегда перевод пациентов с таблетированной формы Минирина на подъязычные таблетки Минирин осуществляется согласно приведенной выше схеме. Для некоторых пациентов требуется коррекция дозы десмопрессина. Несмотря на то что Минирин таблетки подъязычные относительно недавно появились на отечественном рынке (дата государственной регистрации – 19.11.2010 согласно государственному реестру лекарственных средств), они успели зарекомендовать себя как качественный и эффективный препарат для лечения центрального несахарного диабета. ☼