

# Патогенетическая терапия центрального несахарного диабета отечественным дженериком десмопрессина – препаратом Ноурем

И.А. Иловайская, д.м.н., Д.С. Михайлова

Адрес для переписки: Ирэна Адольфовна Иловайская, irena.ilov@yandex.ru

Для цитирования: Иловайская И.А., Михайлова Д.С. Патогенетическая терапия центрального несахарного диабета отечественным дженериком десмопрессина – препаратом Ноурем. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (30): 14–18.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-30-14-18

*Центральный несахарный диабет (ЦНД) – заболевание, характеризующееся неспособностью почек реабсорбировать воду и концентрировать мочу вследствие дефекта синтеза или секреции антидиуретического гормона (АДГ, вазопрессина) и проявляющееся выраженной жаждой и выделением большого количества разведенной мочи. В настоящее время основным средством лечения ЦНД является синтетический аналог АДГ десмопрессин. Дженерик оригинального десмопрессина Ноурем обладает фармацевтической и биологической эквивалентностью, поэтому может активно применяться в лечении ЦНД. Препараты десмопрессина в таблетированной форме для перорального и сублингвального приема позволяют индивидуализировать терапию в зависимости от потребностей и предпочтений пациентов.*

**Ключевые слова:** центральный несахарный диабет, десмопрессин, дженерик, Ноурем

## Определение и краткая клиническая характеристика центрального несахарного диабета

Центральный несахарный диабет (ЦНД) – заболевание, характеризующееся неспособностью почек реабсорбировать воду и концентрировать мочу вследствие дефекта синтеза или секреции антидиуретического гормона (АДГ, вазопрессина), проявляющееся выраженной жаждой и выделением большого количества разведенной мочи [1]. Основной причиной центрального несахарного диабета является недостаток АДГ в гипоталамической области, поэтому его еще называют «нейрогенный несахарный диабет», «гипоталамический несахарный диабет», «гипофизарный несахарный диабет». Главная роль в развитии ЦНД отводится либо генетическим, либо органическим нарушениям гипоталамо-гипофизарной области [2–4]. Основными клиническими проявлениями ЦНД являются обильное учащенное мочеиспускание (полиурия), в том числе в ночное время (никтурия), и жажда, которая возникает из-за потери жидкости. Суточное количество мочи превышает 3 л (физиологическую норму у взрослых) и может достигать 20 л. Так как пациент вынужден часто ходить в туалет, в том числе в ночные часы, это приводит к нарушениям сна, быстрой утомляемости, общей слабости. В случае недостаточного восполнения жидкости (например, при нарушении функционирования центра жажды или у лежачих без доступа к воде после операции больших) могут развиваться клинические проявления дегидратации, к которым относятся сухость кожи и слизистых оболочек, уменьшение слюно- и потоотделения, в тяжелых случаях – лихорадка, рвота, снижение давления в легочной артерии, коллаптоидные состояния или психомоторное возбуждение. АДГ отвечает за экскрецию на-

трия, поэтому для лабораторных показателей при дефиците жидкости характерно значительное повышение уровня натрия в крови [5, 6].

## Общие принципы лечения

Лечение ЦНД в первую очередь направлено на уменьшение диуреза за счет заместительной терапии аналогами вазопрессина и возмещение потерь жидкости [7–9]. Первой линией терапии ЦНД является десмопрессин – синтетический аналог АДГ (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 1) [1]. Существуют и другие препараты с антидиуретическим эффектом, такие как хлорпропамид, карбамазепин, тиазидные диуретики и нестероидные противовоспалительные препараты, однако после появления в клинической практике десмопрессина они крайне редко применяются при ЦНД [10].

Десмопрессин представляет собой аналог L-аргинин-вазопрессина с заменой 8-го радикала D-изомером аргинина. Эти структурные изменения привели к снижению вазопрессорного эффекта и повышению устойчивости к ферментативному распаду под влиянием вазопрессиназы, что обеспечило значительное (примерно в 2000 раз) повышение антидиуретической активности десмопрессина по сравнению с нативным гормоном [11].

В настоящее время препараты десмопрессина существуют как в жидкой, так и в твердой форме (таблица) [10, 12]. Препараты в жидкой форме (в виде спрея) могут вводиться интраназально, в твердой форме (в виде таблеток) применяются перорально и сублингвально. Терапевтическая доза подбирается эмпирически, исходя из клинических данных, под контролем диуреза и не зависит от пола, воз-



раста, массы тела пациента, функции почек и/или печени. Правильно подобранная доза обычно является стабильной и не требует частой коррекции.

Возможными схемами начальной терапии являются [1]:

- ✓ средняя доза – десмопрессин назначается в средней дозе: для таблеток подъязычных – 60 мкг три раза в сутки, таблеток пероральных – 0,1 мг три раза в сутки, дозированного спрея – по 10 мкг (одна доза) два раза в сутки с дальнейшей титрацией дозы в зависимости от клинических симптомов;
- ✓ по потребности – десмопрессин назначается в разовой дозе 60 мкг для таблеток подъязычных, в дозе 0,1 мг для таблеток пероральных, в дозе 10 мкг для интраназального спрея, последующая доза принимается по окончании действия предшествующей (появлении полиурии и чувства жажды), через два-три дня рассчитывается суточная доза и перераспределяется на удобное время приема.

### Различные формы препаратов десмопрессина

Интраназальный спрей десмопрессина имеет относительно более высокую разовую дозу по сравнению с таблетированными формами, что уменьшает возможность ее титрации. После интраназального применения всасывается 10–20% препарата. Максимальная концентрация активного вещества в плазме достигается через 0,5–4 часа.

Разовая концентрация спрея десмопрессина может быть избыточной у каждого третьего пациента с ЦНД, в связи с чем увеличивается риск водной интоксикации на старте терапии. Именно поэтому интраназальная форма не рекомендуется для инициации терапии (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 2) [13, 14]. Кроме того, всасываемость препарата может быть нарушена во время вирусных и/или аллергических заболеваний с вовлечением слизистой оболочки носовой полости. Интраназальная форма может быть востребована у пациентов с высокой суточной потребностью в десмопрессине, при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, низкой комплаентности к приему таблетированного препарата натошак [15, 16].

Пероральный таблетированный десмопрессин удобен для приема у большинства пациентов [17]. Однако такое использование имеет свои особенности из-за снижения биодоступности. Десмопрессин разрушается в желудочно-кишечном тракте, поэтому всасывается менее 5% от принятой дозы, при приеме во время или сразу после еды биодоступность уменьшается еще на 45–50%. Поэтому препарат рекомендуется принимать за 30 минут до или через 2 часа после приема пищи. При недостаточном клиническом ответе препарат следует принимать натошак. Обычная суточная поддерживающая доза составляет 0,1–0,8 мг в два-три приема, но может достигать и 1,2 мг. Биодоступность десмопрессина при сублингвальном применении выше, чем при пероральном, и достаточна, чтобы обеспечить продолжительный антидиуретический эффект. Сублингвальная форма десмопрессина быстро растворяется во рту и характеризуется стабильной фармакокинетикой. Это дает возможность достичь компенсации ЦНД с использованием меньших доз по сравнению с дозами пероральной формы десмопрессина. Значимым преимуществом сублингвальной формы является отсут-

### Сравнительная характеристика различных лекарственных форм десмопрессина

Показатель	Интраназальный спрей	Таблетированная пероральная форма (0,1 и 0,2 мг)	Таблетированная сублингвальная форма (60, 120 и 240 мкг)
Начало действия	15–30 мин	1–2 ч	15–45 мин
Время достижения клинически значимой концентрации в крови	60 мин	2–4 ч	60 мин
Длительность действия	8–24 ч	8–12 ч	8–12 ч
Способ применения	Интраназально	После еды	Сублингвально, рассасывать, не запивать жидкостью
Начальная доза	10 мкг 2 раза в день	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

ствием влияния приема пищи и необходимости запивать препарат. Достаточной суточной дозой обычно является доза 60–120 мкг, которая принимается три раза в день строго под язык до полного растворения [18, 19].

### Дженерики в арсенале практического врача

Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США определяет дженерик как лекарство, которое имеет ту же лекарственную форму, безопасность, силу действия, способ введения, качество, рабочие характеристики и предполагаемое использование, что и уже продаваемый фирменный препарат [20]. Европейское агентство лекарственных средств характеризует дженерик как препарат, который имеет такой же качественный и количественный состав активных веществ и ту же лекарственную форму, что и референтный препарат, и биоэквивалентность которого референтному препарату была продемонстрирована соответствующими исследованиями биодоступности [21].

Фармацевтические компании, разрабатывающие инновационные лекарственные средства, несут значительные траты на разработку, клинические исследования различных фаз, рекламу новых препаратов, и все эти расходы включаются в конечную стоимость продукта. Поэтому стоимость оригинальных препаратов может быть достаточно высока для среднестатистического пациента и/или стать значительным бременем для системы здравоохранения.

Возможным решением проблемы высокой стоимости является воспроизведение, копирование уже достигнутых результатов и решений, создание аналогов лекарственных средств [22]. Во всем мире дженерики составляют значительную долю используемых лекарственных средств: в США, Великобритании, Китае и Австралии на них приходится более чем 80%, в Индии, Канаде, Японии, Африке – около 50% [23].

Компании, выводящие в продажу дженерики, не несут расходы на разработку и внедрение этих препаратов, следствием чего становится более низкая цена по сравнению с оригинальными препаратами. Тем не менее дженерики должны быть не только доступными по цене, но и макси-

мально совпадать по качественным параметрам с оригинальными препаратами [22].

Различают понятия «фармацевтическая эквивалентность», то есть идентичный оригинальному активный ингредиент в такой же лекарственной форме, для аналогичного способа введения, эквивалентный по силе действия или концентрации, «биоэквивалентность», то есть сравнимая биодоступность при исследовании в сходных экспериментальных условиях, и «терапевтическая эквивалентность», то есть отсутствие различий с оригинальным препаратом в профиле эффективности и безопасности в клинической практике. Дженерики должны быть эквивалентны оригинальным препаратам по всем трем параметрам.

### Дженерик десмопрессина Ноурем

Ноурем – дженерик десмопрессина российского производителя компании «Канонфарма продакшн». Ноурем выпускается в обычных таблетках по 0,1 и 0,2 мг и подъязычных таблетках по 60 и 120 мкг. Препарат разрешен к применению у детей с пяти лет.

Сравнение пероральной и сублингвальной форм Ноурема и соответствующих референтных препаратов десмопрессина в ходе открытых рандомизированных перекрестных исследований продемонстрировало полную их фармацевтическую и биологическую эквивалентность [24, 25]. Препараты для сублингвального применения оптимально сочетают в себе удобство применения без потери биодоступности [4]. Пациенты, применявшие десмопрессин в сублингвальной форме, в 60% случаев выражали желание продолжить лечение, ссылаясь на отсутствие необходимости запивать таблетки водой и регулировать прием препарата в зависимости от приема пищи [12].

В производстве таблеток Ноурем для сублингвального применения используется F-MELT® (тип C) – это запатентованная система предварительного специального смешивания вспомогательных веществ, которая обеспечивает быстрое растворение в полости рта (нет необходимости запивать водой), стабильную фармакокинетику активного вещества, продолжительный антидиуретический эффект.

### Мониторинг на фоне лечения

Одним из осложнений терапии десмопрессином может быть задержка жидкости, ассоциирующаяся с риском развития гипонатриемии. Несмотря на отсутствие жажды, некоторые пациенты склонны употреблять избыточное количество жидкости в течение дня и не учитывают, например, кофе за завтраком, газированные напитки за обедом и ужином. Кроме того, привычка потреблять большие объемы жидкости может сохраняться на начальных этапах лечения десмопрессином. Это приводит к отрицатель-

ному диурезу и снижению концентрации натрия в крови. Риск гипонатриемии выше у лиц пожилого возраста (за счет повышения чувствительности почечных канальцев к АДГ), при нарушениях осморегуляции, недостаточно выраженном чувстве жажды и нарушении способности почек сохранять натрий [26]. Поэтому необходимо проводить контроль уровня натрия в сыворотке крови через один-два дня после назначения первой дозы, затем один раз в четыре-пять дней при титрации дозы. После подбора оптимальной дозы десмопрессина для заместительной терапии уровень натрия определяется не реже одного раза в год или при нарушениях самочувствия.

Необходимо также информировать пациентов о симптомах, которые могут быть вызваны гипонатриемией. К ним относятся тошнота, рвота, головная боль, вялость, в тяжелых случаях – судороги и кома.

Гипонатриемии можно избежать, если начать лечение с минимальных доз десмопрессина, необходимых для контроля полиурии [27]. Рекомендуется обучение пациентов соблюдению питьевого режима: пить только при жажде, при задержке жидкости пропускать плановый прием препарата, то есть делать паузу в действии препарата до появления полиурии, сопровождающейся чувством жажды, контролировать количество выделенной жидкости и потреблять в течение следующего дня жидкости не больше, чем выделилось накануне [1]. Такие простые рекомендации позволят избежать значительного ухудшения самочувствия, ассоциированного с гипонатриемией.

### Заключение

Центральный несахарный диабет является заболеванием, значительно нарушающим самочувствие пациентов и приводящим к снижению их работоспособности и социальной изоляции.

Современные возможности заместительной гормональной терапии – в данном случае препаратами аналога антидиуретического гормона – позволяют улучшить физическое состояние и восстановить социальную активность больных ЦНД.

Использование качественных дженериков наряду с сохранением всех положительных сторон лечения значительно повышает его доступность. Высокое качество производства отечественного препарата Ноурем, транспортная доступность и более низкая стоимость по сравнению с зарубежными аналогами, возможность применения в пероральной и сублингвальной формах обеспечивают непрерывность терапии и снижение ее стоимости без потери эффективности и безопасности. Наличие разных форм выпуска и доз десмопрессина способствует реализации персонализированного подхода к ведению лиц с ЦНД. 🌐

### Литература

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Пигарова Е.А. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению несахарного диабета у взрослых. Ожирение и метаболизм. 2018; 15 (2): 56–71.
2. Saifan C., Nasr R., Mehta S., et al. Diabetes insipidus: a challenging diagnosis with new drug therapies. *ISRN Nephrol.* 2013; 2013: 797620.
3. Verbalis J.G. Acquired forms of central diabetes insipidus: mechanisms of disease. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 34 (5): 101449.
4. Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Диагностика и лечение центрального несахарного диабета. *Ожирение и метаболизм.* 2014; 11 (4): 48–55.
5. Di Iorgi N., Napoli F., Allegrì A.E.M., et al. Diabetes insipidus – diagnosis and management. *Horm. Res. Paediatr.* 2012; 77 (2): 69–84.

# НОУРЕМ®

ДЕСМОПРЕССИН

## НОВЫЙ УРОВЕНЬ КОМФОРТА АНТИДИУРЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ<sup>1,2</sup>

Несахарный диабет  
центрального генеза

Полиурия/полидипсия после  
гипофизэктомии

Первичный ночной энурез  
у взрослых и детей старше 5 лет

Ноктурия у взрослых  
(симптоматическая терапия)

ТАБЛЕТКИ ПОДЪЯЗЫЧНЫЕ  
60 мкг №30, 120 мкг №30

ЛП-005279



ТАБЛЕТКИ 0,1 мг №30,  
0,2 мг №30

ЛП-003031



УВЕЛИЧЕНИЕ БИОДОСТУПНОСТИ  
БЛАГОДАРЯ УНИКАЛЬНОЙ  
СИСТЕМЕ F-MELT® (ТИП С)<sup>2-4</sup>

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ  
ПОДХОД БЛАГОДАРЯ  
ДВУМ ФОРМАМ ВЫПУСКА<sup>1-4</sup>

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Ноурем® таблетки, РУ ЛП-003031 от 11.06.2015 (переоформление от 08.07.2020) с учетом изменения 1.

<sup>2</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Ноурем® таблетки подъязычные, РУ ЛП-005279 от 24.12.2018 (переоформление от 01.04.2021) с учетом изменения 1.

<sup>3</sup> «Фармацевтическая отрасль», ноябрь №6 (53) 2015. F-MELT® - система вспомогательных в-в для производства таблеток, диспергируемых в ротовой полости (ОДТ)

<sup>4</sup> Биржова Е.В., Шинкин М.В. Центральный несахарный диабет: этиопатогенез, подходы к диагностике и лечению // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 26. С. 38-48.



**КАНОНФАРМА**  
ПРОДАКШН

[www.canonpharma.ru](http://www.canonpharma.ru)

Доступно в аптеках и на интернет-площадках



Ютека [apteka.ru](http://apteka.ru)



СБЕР  
ЕАПТЕКА

ЗАО «Канонфарма продакшн» 141100, Московская область,  
г. Щелково, ул. Заречная, д. 105. Тел.: +7 (495) 797-99-54, +7 (495) 797-96-63

# ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

6. Garrahy A, Moran C, Thompson C.J. Diagnosis and management of central diabetes insipidus in adults. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2019; 90 (1): 23–30.
7. Mavrakis A.N., Tritos N.A. Diabetes insipidus with deficient thirst: report of a patient and review of the literature. *Am. J. Kidney Dis*. 2008; 51 (5): 851–859.
8. Zimmerman C.A., Leib D.E., Knight Z.A. Neural circuits underlying thirst and fluid homeostasis. *Nat. Rev. Neurosci*. 2017; 18 (8): 459–469.
9. Hiyama T.Y., Utsunomiya A.N., Matsumoto M., et al. Adipsic hypernatremia without hypothalamic lesions accompanied by autoantibodies to subfornical organ. *Brain Pathol*. 2017; 27 (3): 323–331.
10. Михайлова Д.С., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Препараты для лечения центрального несахарного диабета: историческая справка и современные возможности. *Ожирение и метаболизм*. 2017; 14 (1): 17–23.
11. Robinson A.G. DDAVP in the treatment of central diabetes insipidus. *N. Engl. J. Med*. 1976; 294 (10): 507–511.
12. Бирюкова Е.В. Выбор препаратов десмопрессина для лечения центрального несахарного диабета. *Ожирение и метаболизм*. 2017; 14 (4): 23–30.
13. Oiso Y., Robertson G.L., Nørgaard J.P., Juul K.V. Clinical review: treatment of neurohypophyseal diabetes insipidus. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2013; 98 (10): 3958–3967.
14. Juul K.V., Bichet D.G., Nørgaard J.P. Desmopressin duration of antidiuretic action in patients with central diabetes insipidus. *Endocrine*. 2011; 40 (1): 67–74.
15. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Несхарный диабет // *Эндокринология. Национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 804–809.*
16. Дзеранова Л.К., Михайлова Д.С., Пигарова Е.А. и др. Варианты индивидуализации терапии послеоперационного несахарного диабета. *Ожирение и метаболизм*. 2017; 14 (3): 54–57.
17. Stenberg A, Läckgren G. Desmopressin tablets in the treatment of severe nocturnal enuresis in adolescents. *Pediatrics*. 1994; 94 (6 Pt. 1): 841–846.
18. Бирюкова Е.В., Шинкин М.В. Центральный несахарный диабет: этиопатогенез, подходы к диагностике и лечению. *Эффективная фармакотерапия*. 2021; 17 (26): 38–48.
19. Osterberg O., Savic R.M., Karlsson M.O., et al. Pharmacokinetics of desmopressin administered as an oral lyophilisate dosage form in children with primary nocturnal enuresis and healthy adults. *J. Clin. Pharmacol*. 2006; 46 (10): 1204–1211.
20. U.S. Food and Drug Administration. Generic Drugs: Questions & Answers // <https://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/QuestionsAnswers/ucm100100.htm>.
21. European Medicines Agency. Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010 // [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf).
22. Паземова Е.И. Правовые аспекты баланса интересов: фармацевтические компании – инноваторы и производители дженериков. *Актуальные проблемы российского права*. 2021; 16 (10): 101–110.
23. Rana P., Roy V. Generic medicines: issues and relevance for global health. *Fundam. Clin. Pharmacol*. 2015; 29 (6): 529–542.
24. Проспективное, открытое, рандомизированное, перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Ноурем®, таблетки подъязычные 240 мкг (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) и Минирин®, таблетки подъязычные 240 мкг («Ферринг АГ», Швейцария) у здоровых добровольцев после однократного приема натощак // <https://clinline.ru/reestr-klinicheskikh-issledovaniy/158-20.03.2017.html>.
25. Открытое, рандомизированное, перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Ноурем® таблетки, 0,2 мг (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) и Минирин® таблетки, 0,2 мг («Ферринг АБ», Швеция) // <https://clinline.ru/reestr-klinicheskikh-issledovaniy/906-23.04.2012.html>.
26. Teare H., Argente J., Dattani M., et al. Challenges and improvement needs in the care of patients with central diabetes insipidus. *Orphanet J. Rare Dis*. 2022; 17 (1): 58.
27. Garrahy A., Thompson C.J. Management of central diabetes insipidus. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 2020; 34 (5): 101385.

### Pathogenetic Therapy of Central Diabetes Insipidus with the Domestic Generic Desmopressin Drug – Named Nourem

I.A. Ilovayskaya, MD, PhD, D.S. Mikhaylova

*Moscow Regional Research and Clinical Institute*

Contact person: Irena A. Ilovayskaya, irena.ilov@yandex.ru

*Central diabetes insipidus (DI) is the disease characterized by the inability of the kidneys to reabsorb water and concentrate urine due to the defect in the synthesis or secretion of antidiuretic hormone (ADH, vasopressin) and manifested by pronounced thirst and the release of a large amount of diluted urine.*

*Currently, the main treatment for DI is a synthetic analogue of ADH – desmopressin. The generic of the original desmopressin Nourem has pharmaceutical and biological equivalence, therefore it should be actively used in the treatment of DI. Desmopressin preparations in tablet form for oral and sublingual use allow individualizing therapy depending on the needs and preferences of patients.*

**Key words:** central diabetes insipidus, desmopressin, generic, Nourem