

Е.В. БИРЮКОВА  
МГМСУ, Москва

# Центральный несахарный диабет: современный взгляд на старую проблему

*В клинической практике врачи нередко сталкиваются с синдромом полиурии-полидипсии, одной из причин которого может быть центральный несахарный диабет (ЦНД). Заболевание встречается редко: распространенность в популяции составляет 0,004-0,01%; но вместе с тем это тяжелая патология гипоталамо-гипофизарной системы, несущая в себе потенциальную опасность для жизни. Поэтому необходимо знать его клинику, принципы диагностики и методы лечения (2, 8, 23).*

**Ц**ентральный несахарный диабет вызывается недостаточностью антидиуретического гормона (АДГ), в результате чего снижается реабсорбция воды в почках и экскретируется большое количество мочи с низким удельным весом, компенсаторно потребляется большое количество жидкости.

Антидиуретический гормон – наонапептид, состоящий из 6-ти аминокислот, замкнутых в кольцо дисульфидным мостиком с боковой цепью из 3-х аминокислот (4). Его синтез происходит в крупных нейросекреторных клетках супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса (17). По аксонам из гипоталамуса в заднюю долю вместе с нейрофизином АДГ мигрирует в виде нейросекреторных гранул вниз к терминальным расширениям аксонов задней доли гипофиза. Гранулы, содержащие АДГ и нейрофизин, накапливаются в контактирующих с капиллярами

окончаниях аксонов. Именно от них, под влиянием ряда стимулов, поступающих в переднюю область гипоталамуса, а затем в нейрогипофиз, АДГ выделяется в системный кровоток (4, 7, 16).

Супраоптические и паравентрикулярные ядра гипоталамуса влияют на изменения осмолярности и объема циркулирующей жидкости путем повышения или снижения секреции АДГ. АДГ, вместе с другими гормонами (предсердный натрийуретический гормон, альдостерон, ангиотензин II), а также нейрогуморальными воздействиями, контролируют экскрецию или задержку соли и воды почками (3, 18, 19). Однако АДГ является самым важным регулятором задержки и выделения воды (20).

В норме концентрация вазопрессина в крови зависит от времени суток. В ночное время она выше, чем днем, поэтому ночью выделяется меньший объем мочи с более высокой осмолярностью (4, 20). Период полужизни АДГ короткий и составляет всего 5-10 минут, метаболизм гормона осуществляется в почках и печени. Наибольшую роль в метаболизме играют почки (7, 16).

Действие вазопрессина осуществляется через V-рецепторы. Связывание пептида с гладкими мышцами сосудов опосредовано V1a-рецепторами, что приводит к сосудосуживающему эффекту. В свою очередь связывание вазопрессина с клетками почечных канальцев опосредовано 2-м типом рецепторов вазопрессина (V2-

рецепторы) и обеспечивает антидиуретический эффект (1, 16).

Наиболее важным физиологическим эффектом ВП является сохранение воды в организме путем снижения выделения мочи (4, 18). Молекулы вазопрессина взаимодействуют с V2-рецепторами на базолатеральной мембране собирательных канальцев и активируют вазопрессинчувствительную аденилатциклазу и впоследствии продукцию циклического АМФ. Он активирует протеинкиназу, приводя к встраиванию водных каналов в апикальную мембрану, увеличению проницаемости люминальной мембраны по отношению к воде, что обеспечивает ее пассивную реабсорбцию в гипертоническое мозговое вещество почек (3, 16). В отсутствие АДГ число водных каналов невелико и эпителий практически непроницаем для воды, и из организма выводится большое количество гипотонической мочи (14). В результате образуется концентрированная моча с высокой осмолярностью, уменьшается диурез (7, 20). Иначе говоря, чем выше концентрация вазопрессина в крови, тем и выше концентрация образующейся мочи; чем ниже его концентрация, тем более разбавленной становится моча.

Помимо традиционного АДГ гидроосмотического эффекта выполняет и физиологические функции, включая регуляцию системной гемодинамики (прессорное действие), гемостаз, высвобождение ренина, синтез простагландинов в почках и, наконец, способ-

ность к обучению и поведение (1, 4, 7). Роль АДГ в поддержании осмотического гомеостаза и системной гемодинамике наиболее изучена. В норме секрецию пептида регулируют главным образом расположенные в гипоталамусе осморорецепторы, реагирующие на колебания эффективной осмоляльности плазмы крови (ОПК). При повышении осмоляльности плазмы наблюдается положительная корреляция между ее уровнем и концентрацией АДГ в плазме. Изменяя объем осморорецепторных клеток и электрическую активность нейронов, увеличение ОПК всего на 1-2% вызывает заметные изменения секреции гормона. В норме начальная точка секреции АДГ (у взрослых) расположена между 280 и 290 мОсм/кг (3, 16, 18). Этот пороговый уровень может меняться при ряде физиологических и патологических состояний. Например, беременность, недостаточное питание, острый психоз, онкологические заболевания могут сопровождаться смещением этой точки к более низким значениям (4, 8, 16). Секреция АДГ тормозится, когда ОПК становится ниже указанного порогового уровня, что приводит к выведению большого объема максимальной разведенной мочи. Повышенное выведение воды предотвращает дальнейшее снижение ОПК, даже при значительном потреблении воды (19, 20).

Секреция АДГ значимо усиливается в случае повышения ОПК (гиперосмия): при ее значениях 295 мОсм/кг концентрация гормона становится достаточной для обеспечения максимального антидиуретического эффекта (объем мочи 2 л/сут.; осмоляльность мочи более 800 мОсм/кг) (4, 7). Одновременно активизируется и механизм утоления жажды, что приводит к увеличению потребления воды и препятствует дегидратации организма (3, 20).

В нормальных условиях между секрецией ВП и активностью центра жажды существует тесная взаимосвязь, причем и та, и другая

регулируется небольшими изменениями ОПК. Жажда контролируют осморорецепторы сосудистого сплетения передней части гипоталамуса. Повышение осмотического давления стимулирует жажду при пороговом значении 5 мОсм/кг, что выше, чем для секреции АДГ. Чувство жажды возникает, как правило, при возрастании осмоляльности выше 292 мОсм/кг (3, 20). При высвобождении АДГ уменьшение объема циркулирующей жидкости и последующее воздействие на афферентные барорецепторы повышает жажду. При нарушении секреции АДГ потеря воды обуславливает гипернатриемию. Последняя усиливает жажду и потребление жидкости в степени, достаточной для восстановления и сохранения ОПК. Однако утрата чувства жажды (адипсия) сопровождается некорректируемыми потерями жидкости и гипернатриемией, несмотря на возрастание секреции АДГ и выделение максимально концентрированной мочи (4, 16).

Известно, что на осмотическую регуляцию секреции АДГ может влиять ряд других факторов. Так, уменьшение внутрисосудистого объема крови на 10-15% существенно изменяет секрецию гормона, при этом снижается осмотический порог секреции АДГ, но сохраняется линейная связь между ОПК и концентрацией пептида. Старение значительно усиливает реакцию гормона на воздействия, повышающие ОПК (3, 4). Данный механизм реализуется посредством растяжения волюморецепторов легочных вен, нервные импульсы от которых через *n. vagus* и ретикулярную формацию головного мозга достаточно эффективно влияют на секрецию АДГ гипоталамическими ядрами (16).

На секрецию АДГ влияет также изменение объема и давления крови (7). Такие изменения могут наблюдаться во время сна. У здоровых людей в ночные часы отмечается увеличение секреции гормона, что сопровождается уменьшением выделения мочи (20).

Эти гемодинамические влияния опосредуются афферентными волокнами, идущими от каротидных и аортальных барорецепторов. Секреция АДГ регулируется также барорецепторами легочных артерий (барорецепторами системы низкого давления). Барорецепторная система регуляции несколько менее чувствительна, чем осморорецепторный механизм регуляции: для стимуляции секреции АДГ необходимо изменение объема крови или давления крови на 5-10%. Однако максимальная барорецепторная стимуляция обуславливает гораздо более высокую концентрацию пептида в крови, нежели осмотический стимул любой интенсивности (4, 16). Иначе говоря, резкое снижение объема циркулирующей жидкости и артериальная гипотензия опережают гипоосмотическое подавление секреции АДГ.

Тошнота, боль и стресс, которые возникают в послеоперационном периоде, являются очень мощными стимуляторами высвобождения АДГ и, если в организм поступает избыточное количество свободной воды, может сформироваться угрожающая жизни гипонатриемия. Стимуляция АДГ происходит при болевых раздражениях, которые могут привести к рефлекторной анурии при эмоциональных возбуждениях (3, 4, 7).

### ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ ЦЕНТРАЛЬНОГО НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА

Выделяют несколько типов несахарного диабета, в основе которых лежат разные патофизиологические механизмы, что влечет за собой необходимость использования различных диагностических и фармакологических подходов при ведении пациентов при этой патологии. В большинстве случаев недостаточность синтеза или секреции АДГ – это дефицит нейросекреторных клеток, формирующих нейрогипофиз, т.е. ЦНД. В зависимости от анатомической локализации повреждения ЦНД может быть транзиторным или



постоянным (10, 11). Так, в случае локализации повреждения над срединным возвышением с вовлечением вазопрессинсинтезируемых клеток супраоптического и паравентрикулярного ядер, их функция необратимо утрачивается. Напротив, при локализации патологического процесса ниже указанной структуры заболевание нередко оказывается транзиторным (13, 23). Конкретные причины нейрогенного ЦНД весьма разнообразны. Кроме того, ЦНД может быть генетическим и приобретенным (2).

Ведущим фактором в возникновении органической формы заболевания является инфекция. Среди острых инфекций следует отметить грипп, ветряную оспу, эпидемический паротит, менингит, коклюш, а среди хронических – тонзиллит и другие очаговые инфекции носоглотки. В большинстве остальных случаев причинами служат новообразования, травмы черепа, медикаментозные вмешательства (10, 11, 23).

Почти у половины детей и трети взрослых больных развитие ЦНД связано с наличием первичной или метастатической опухоли в гипоталамо-гипофизарной области. Среди известных причин – дисгерминома, пинеалома, менигиомы, опухоли области хиазмы зрительных нервов, воронки, третьего желудочка и особенно часто краниофарингиомы. Метастазирует в гипофиз чаще рак молочной и щитовидной желез, бронхов. Аденомы гипофиза, сопровождающиеся развитием ЦНД, как правило, имеют значительный супраселлярный рост (2, 11).

Заболевание возникает и в ре-

зультате 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) (2, 13). ЦНД может проявляться в остром постхирургическом, посттравматическом периоде. Указанные причины могут вызывать отек вокруг аксонов, вазопрессинсодержащих нейронов, приводя к транзиторному или стойкому ЦНД. Около половины пациентов с переломами турецкого седла приобретают стойкий ЦНД, как правило, с отсроченным началом развития (обычно через месяц после травмы). В течение этого срока большинство нейронов супраоптических ядер подвергаются ретроградной дегенерации, т.е. в этом случае в первую очередь страдает наиболее дистальная часть аксона, в которой начинаются процессы дегенерации, в последующем постепенно распространяющиеся в проксимальном направлении (13). Причиной ЦНД у детей может быть родовая травма; определенное значение имеет психическая травма (23).

Лимфоцитарный инфундибуло-нейрогипофизит может объяснить ЦНД у более чем половины пациентов с идиопатической формой заболевания, при этом возможна его ассоциация с другими аутоиммунными заболеваниями (10, 23). Магнитно-резонансная томография выявляет увеличенный в размерах гипофиз и утолщение гипофизарной ножки (21). Среди более редких причин ЦНД необходимо отметить системные инфильтративные заболевания

(саркоидоз, гистиоцитоз, туберкулез), гемобластозы (лейкоз, лимфогранулематоз и др.). Известны случаи ЦНД, вызванные сосудистой патологией – центральные аневризмы, тромбоз или кровоизлияние, послеродовой некроз гипофиза. Синдром пустого турецкого седла в исходе нераспознанного инфаркта гипофиза также может быть ассоциирован с ЦНД (2).

В последнее время была выявлена и новая причина ЦНД центрального генеза, в основе которой лежит аутоиммунный процесс (наличие антител к нейронам гипоталамуса, синтезирующим АДГ, реже – к самому пептиду) (15, 23). Иногда причиной ЦНД могут быть генетические дефекты, существование которых подтверждается наличием семейных форм этого заболевания. Около 5% случаев заболевания приходится на эти формы (10, 23). Например, синдром Вольфрама – сочетание сахарного и несахарного диабетов, нейросенсорной тугоухости и атрофии зрительного нерва. Считается, что в основе дефицита АДГ лежит аплазия нейросекреторных клеток (23).

В зависимости от степени поражения ЦНД может осложниться другими проявлениями гипоталамо-гипофизарных нарушений, равно как последние могут включать на определенном этапе их развития понижение секреции вазопрессина. ЦНД возникает у больных с синдромом Шихана, акромегалией (2, 10).

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Стало известно, что клиническая манифестация заболевания возникает при значительном снижении секреторной активности нейрогипофиза (на 80-90%). ЦНД часто начинается в детстве или в раннем зрелом возрасте (2, 23). Начало заболевания обычно острое, внезапное, гораздо реже его симптомы появляются постепенно и нарастают по мере интенсивности. ЦНД, возникающий

**Пресайнекс обеспечивает точную дозировку. При впрыскивании в нос распределяется по передней поверхности слизистой носовой полости и хорошо фиксируется на ней, что обеспечивает более длительную концентрацию препарата в крови. У Пресайнекса (десмопрессин спрей назальный дозированный) биодоступность выше, чем у десмопрессина в форме таблеток (соответственно 10% и 5%).**

в результате инфекции, травмы, обычно проявляется непосредственно вслед за воздействием патогенного фактора или спустя 2-4 недели. В свою очередь, хронические инфекционные заболевания вызывают ЦНД, как правило, спустя 1-2 года (10, 11).

Основными, наиболее беспокоящими пациентов, клиническими проявлениями являются патологически повышенное выделение разведенной мочи – гипотоническая полиурия – и выраженная жажда – полидипсия (превышающая 2 л/м<sup>2</sup>/сут). Однако вскоре после приема жидкости жажда не прекращается в ночные часы. Чаще объем мочи увеличивается не столь значительно (до 5-6 л), хотя нередко достигает 10-12 л (2, 10). В отдельных случаях объем выделяемой за сутки мочи, судя по литературным данным, становится огромным (до 20 л и более), что требует и днем, и ночью мочеиспускания, практически каждый час. При этом осмоляльность мочи (ОМ) (менее 290 мОсмоль/кг) ниже, чем сыворотки крови, а ее цвет почти не отличается от воды (23). У большинства детей первым симптомом заболевания обычно является ночное недержание мочи. Гиперосмоляльность плазмы, обусловленная выраженной полиурией, стимулирует жажду: больные выпивают большие количества жидкости от 5 до 15 л, предпочитая охлажденные напитки.

Количество выделяемой мочи и выпиваемой жидкости обычно соответствуют друг другу. Нередко наблюдается уменьшение пото- и слюноотделения. Примечательно, что потливости не бывает даже тогда, когда потеря воды с мочой полностью компенсируется обильным приемом жидкости. Со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем патологических изменений, как правило, нет. Из-за систематического употребления больших количеств жидкости могут наблюдаться патологические изменения со стороны ЖКТ: растяжение и опущение же-

Таблица 1. Интерпретация результатов дегидратационного теста		
Осмоляльность мочи (мОсм/кг)		
После дегидратации	После введения десмопрессина	Диагноз
< 300	> 750	ЦНД
< 300	< 300	ННД
300-750	< 750	Частичный ЦНД Частичный ННД Первичная полидипсия
> 750	> 750	Норма Первичная полидипсия

лудка, нередко запоры. Часто снижена секреторная деятельность и аппетит. 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 почти неснижающемся большом диурезе дегидратация становится выраженной (10, 23). Это приводит к слабости, лихорадке, психическим нарушениям, в отдельных случаях – к повышению температуры тела. Появляется головная боль, сухость слизистых и кожи, тахикардия, снижается артериальное давление. При тяжелой дегидратации развивается коллапс и понижается фильтрационная способность почек. Быстро падает масса тела пациента, наступает сгущение крови.

Для выбора тактики лечения должны быть правильная постановка диагноза, основанная на анализе патогенетических механизмов и, несомненно, индивидуальный подход к фармакотерапии в каждом конкретном случае. В типичных случаях диагноз не представляет трудностей. Его подтверждением служит выявление полиурии, полидипсии, гиперосмоляльности плазмы (более 290 мОсм/кг), гипернатриемии и гипоосмоляльности мочи (100-200 мОсм/кг) с низким удельным весом (2, 10, 23). Одновременное определение ОПК и осмоляльности мочи

дает надежную информацию о состоянии водного гомеостаза. Так, если ОПК менее 270 мОсм/кг или ОМ более 60 мОсм/кг, то диагноз ЦНД сомнителен (11).

В клинической практике наиболее успешно используется дифференциально-диагностический тест с сухоедением (или концентрационный тест), который позволяет дифференцировать центральный несахарный диабет от первичной полидипсии, когда нет изменений секреции АДГ и чувствительности к нему (2, 10). Проведение теста при наличии гипернатриемии противопоказано. Он заключается в том, что больные под обязательным постоянным наблюдением (во избежание приема жидкости тайком) лишаются любой жидкости на 6-14 ч. До и в ходе теста (каждый 1-2 часа) измеряются масса тела, осмоляльность крови и мочи, объем мочи, содержание натрия в плазме. Рекомендуется прекращение пробы с сухоедением в случае потери более 5% массы тела; невыносимой жажды; нарастании содержания натрия; повышении ОПК выше границ нормы и осмоляльности мочи более 650 мОсм/кг (23).

Результаты пробы свидетельствуют об отсутствии стимуляции эндогенного АДГ, если за время ее проведения больной потерял более 3% массы тела, осмотическое давление плазмы превысило 300 мОсм/кг, ОМ не увеличивается более чем на 30 мОсм/кг на протяжении 3 последующих часов, а ее объем существенно не уменьшается (таблица 1). При центральном или нефрогенном НД в ходе дегидратации осмоляльность мочи

остается ниже ОПК. Чувствительность и специфичность дегидратационного теста при правильном его проведении составляет около 95% (10).

Тест с десмопрессином проводится для дифференциальной диагностики центрального и нефрогенного несахарного диабета: пациенту вводят п/к, в/в или в/м 2 мкг десмопрессина или интраназально 10 мкг или 0,1 мг перорально этого же препарата, через 2 и 4 часа определяют объем и ОМ. Результаты пробы свидетельствуют о ЦНД, если после введения десмопрессина осмоляльность мочи увеличивается более чем на 50%, если же эффект препарата отсутствует (т.е. прирост менее 50%) – имеет место нефрогенный несахарный диабет (ННД) (10, 23).

Тяжесть ЦНД зависит от степени недостаточности секреции АДГ и на практике точная диагностика полиуритического состояния не всегда столь проста и ясна (2, 10). Так, при неполном дефиците клиническая симптоматика может быть не столь отчетлива, и именно эти формы требуют тщательной диагностики. В ряде случаев результатов пробы с сухоедением недостаточно для дифференциации ЦНД и первичной полидипсии. Известно, что у пациентов с частичными формами ЦНД сохраняется некоторая остаточная способность повышать секрецию АДГ в ответ на гипертоническую дегидратацию (10, 23). При этом у пациентов с первичной поли-

дипсией концентрационный градиент в почках снижен, что препятствует появлению антидиуретической реакции на нормальное повышение содержания АДГ, так как степень осмоляльности мочи, достигаемая в конце пробы, при обоих заболеваниях может быть сходной. Для преодоления этой диагностической сложности предложено назначение низких доз десмопрессина (2, 10). Эти два состояния в большинстве случаев легко разграничить путем определения осмоляльности крови и мочи, суточного диуреза до и после диагностической фармакотерапии в течение 5-7 дней: десмопрессин интраназально 10 мкг 1-2 раза в сутки или перорально 0,1 мг 2-3 раза в сутки. Также необходимо оценивать общее самочувствие пациента. У больных с ЦНД наблюдается исчезновение симптомов; в отличие от этого у пациентов с первичной полидипсией состояние в целом не меняется. Напомним, что в норме ОПК составляет 280-300 мОсм/кг; она выше в ночной, т.е. максимально концентрированной порции мочи – 600-1200 мОсм/кг (18, 20).

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 орга-

нической природы заболевания, составляющей примерно 40% случаев ЦНД (10, 11). Метод позволяет распознать структурные особенности sellarной и parasellarной области. Известно, что в норме на T1-взвешенных изображениях нейросекреторные гранулы генерируют высокоинтенсивное яркое пятно нейрогипофиза. Отличительная особенность при несахарном диабете центрального генеза – отсутствие изображения нейрогипофиза или визуализация более тусклого свечения вследствие сниженного синтеза АДГ при центральной форме заболевания (10, 21).

### ЛЕЧЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОГО НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА

При всех формах заболевания с недостаточностью продукции АДГ необходима заместительная терапия. К настоящему времени путем незначительных изменений молекулы нативного вазопрессина синтезированы синтетические аналоги, открывшие новые возможности лечения ЦНД (2, 23). Наибольшей антидиуретической активностью обладает 1-дезамино-8-D-аргинин-вазопрессин (десмопрессин).

Первичным фармакологическим эффектом препарата является взаимодействие со специфическими рецепторами  $V_2$ -рецепторами почечных канальцев. В отличие от природного АДГ, десмопрессин действует только на  $V_2$ -рецепторы, не влияя на  $V_1$ -рецепторы гладкой мускулатуры кровеносных сосудов и внутренних органов (9, 11). Особенности химической структуры придают пептиду наряду с устойчивостью молекулы к разрушению ряд важных клинических преимуществ по сравнению с природным гормоном. Замещение L-аргинина в положении 8 D-аргинином дает пониженную сосудосуживающую активность (отношение антидиуретической активности к прессорной составляет примерно 2000 : 1 против 1 : 1 у природного пептида) (11, 22). Дополнительное дезаменирова-

**Консервант в составе десмопрессина (Пресайнекс) представлен хлорбутанолом. Это вещество не вызывает повреждения и атрофии слизистой оболочки носа, не нарушает мукоцилиарный клиренс. Флакон с конусообразным наконечником и оригинальным механизмом подачи фармакологического средства позволяет вводить стандартную дозу при любых условиях. Пресайнекс не имеет сложностей в применении, легко дозируется (в одной дозе – 10 мкг действующего вещества). Препарат широко применяется у пациентов после нейрохирургических вмешательств в области гипофиза и при острой черепно-мозговой травме (ЧМТ).**



Синтетический аналог природного антидиуретического гормона

# ПРЕСАЙНЕКС

## Десмопрессин

Спрей назальный дозированный  
10 мкг/доза, 6 мл (60 доз)

Высокая точность дозирования

Удобная форма выпуска

Безопасный и эффективный способ применения

Не вызывает атрофии слизистой оболочки носа

- Снижает осмолярность плазмы
- Повышает концентрацию мочи
- Уменьшает число мочеиспусканий
- Обеспечивает контроль ночного энуреза
- Не оказывает сосудосуживающего эффекта

### Показания к применению

- Несахарный диабет центрального генеза
- Первичный ночной энурез
- Диагностика концентрационной способности почек



Эксклюзивный дистрибьютор: ЗАО «АПФ-трейдинг»

125212, г. Москва, Головинское ш., д.8, корп. 2а

Тел. /факс: (495) 786-21-17

E-mail: apf@mail.ru, www.pharmapf.ru

Консультация специалиста: 8-905-590-21-81

ние цистеина в 1 положении еще больше повышает отношение антидиуретической активности пептида к прессорной и увеличивает продолжительность его действия. Кроме того, способность десмопрессина активировать  $V_2$ -рецепторы в 1,6 раза выше, чем у вазопрессина (10, 22).

Итак, по сравнению с природным АДГ антидиуретическое действие десмопрессина выражено в наибольшей степени, как по силе, так и по продолжительности, также препарат практически лишен прессорной активности. Существуют различные лекарственные формы десмопрессина. Особенно удобна форма в виде интраназального спрея (Пресайнекс) (2, 5).

Пресайнекс обеспечивает точную дозировку. При впрыскивании в нос распределяется по передней поверхности слизистой носовой полости и хорошо фиксируется на ней, что обеспечивает более длительную концентрацию препарата в крови. У Пресайнекса (десмопрессин спрей назальный дозированный) биодоступность выше, чем у десмопрессина в форме таблеток (соответственно 10% и 5%) (6, 23). Консервант в составе десмопрессина (Пресайнекс) представлен хлорбутанолом. Это веще-

ство не вызывает повреждения и атрофии слизистой оболочки носа, не нарушает мукоцилиарный клиренс. Флакон с конусообразным наконечником и оригинальным механизмом подачи фармакологического средства позволяет вводить стандартную дозу при любых условиях. Пресайнекс не имеет сложностей в применении, легко дозируется (в одной дозе – 10 мкг действующего вещества). Препарат широко применяется у пациентов после нейрохирургических вмешательств в области гипофиза и при острой черепно-мозговой травме (ЧМТ) (13, 23).

Учитывая свойства препарата, Пресайнекс применяется у пациентов с ЦНД и сопутствующей патологией органов пищеварения, у больных с неотложными состояниями, а также в клинических ситуациях, когда необходимо более точно подобрать и контролировать дозу.

Десмопрессин (Пресайнекс) применяется независимо от приема пищи. Антидиуретический эффект начинается через 15 минут после интраназального введения. В крови клинически значимая концентрация действующего вещества регистрируется через 1 час, максимальная через 4 часа. Остается высокой в течение 8 часов после введения дозы. Минимальная доза

составляет от 10 мкг и больше. Потребность в препарате варьирует от 10 до 40 мкг/сут. в один или несколько приемов. Контроль эффективности лечения осуществляется по объему и удельному весу мочи, ОПК.

Практика показывает, что титрование таблетированной формы препарата десмопрессина не всегда легко. Необходимо принимать десмопрессин в форме таблеток за 30-40 минут до еды или через два часа после еды (5, 6). Одновременный прием пищи может снижать степень всасывания из ЖКТ на 40%. С увеличением дозы степень адсорбции препарата уменьшается.

При переводе пациентов с таблетированной формы на спрей рекомендуется следующая схема пересчета дозы: 0,2 мг (десмопрессин таблетированный) = 10 мкг (десмопрессин спрей назальный дозированный).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препарат Пресайнекс (десмопрессин спрей назальный дозированный) имеет свое обоснованное место в фармакотерапии центрального несахарного диабета. Удобен для длительного применения и обеспечивает точную дозировку. 

## Литература

- 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): 1035-9.
- Baylis P.H., Cheetham T. Diabetes insipidus. *Arch. Dis. Child.* 1998. 79: 84-9.
- Baylis P.H., Thompson C.J. Osmoregulation of vasopressin secretion and thirst in health and disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1988. 29 (5): 549-76.
- Ball S.G. Vasopressin and disorders of water balance: the physiology and pathophysiology. *Ann Clin Biochem.* 2007. 44: 417-31.
- Callreus T., Lundahl J., Hoglund P., Bengtsson P. Changes in gastrointestinal motility influence the absorption of desmopressin. *Eur. J Clin Pharmacol.* 1999. 55 (4): 305-9.
- Carraro A., Fano M., Porcella E., Bernareggi V., Giusti M. Treatment of central diabetes insipidus using oral DDAVP. Comparison with intranasal treatment. // *Minerva Endocrinol.* 1991. 16 (3): 141-5.
- Clements J.A., Funder J.W. Arginine Vasopressin (AVP) and AVP-like immunoreactivity in peripheral tissues. *Endocr. Rev.* 1986. 7: 449-60.
- Durr J.A. Diabetes insipidus in pregnancy. *Am J Kidney Dis.* 1987. 9: 276-83.
- Kim R.J., 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: 115-23.
- Laczi F. Diabetes insipidus: etiology, diagnosis and therapy. *Orv Hetil.* 2002. 17. 143 (46): 2579-85.
- Maghnie M. Diabetes insipidus. *Horm Res.* 2003. 59 Suppl: 142-54.
- Mendoza M.F., Cordenas T.H., Montero G.P., Bravo R.L. Desmopressin tablets in treatment of patients with central diabetes insipidus. *Cir Ciruj.* 2002. 70 (2): 93-7.
- Nemergut E.C. Predictors of diabetes insipidus after transsphenoidal surgery: a review of 881 patients. *J Neurosurg.* 2005. 103: 448-54.
- Nielsen S., Frokiaer J., Marples D. et al. Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol Rev.* 2002. 82: 205-44.
- Pivonello R., De Bellis A., Faggiano A. et al. Central diabetes insipidus and autoimmunity: relationship between the occurrence of antibodies to arginine vasopressin-secreting cells and clinical, immunological, and radiological features in a large cohort of patients with central diabetes insipidus of known and unknown etiology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003. 88 (4): 1629-36.
- Prager-Khoutorsky M., Bourque C.W. Osmosensation in vasopressin neurons: changing actin density to optimize function. *Trends Neurosci.* 2010. 33 (2): 76-83.
- Robinson A.G., Verbalis J.G. The posterior pituitary. In *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia. 2003: WB Saunders. 281-329.
- Robertson G.L., Shelton R.L., Athar S. The osmoregulation of vasopressin. *Kidney Int.* 1976. 10 (1): 25-37.
- Robertson G.L. Thirst and vasopressin function in normal and disordered states of water balance. *J Lab Clin Med.* 1983. 101: 351-71.
- Sands J.M., Layton H.E. The physiology of urinary concentration: an update. *Semin Nephrol.* 2009. 29 (3): 178-95.
- Tien R. MR imaging of the brain in patients with diabetes insipidus. *Am J Neuroradiol.* 1991. 12: 533-42.
- Vande Walle J., Stockner M., Raes A., Norgaard J.P. Desmopressin 30 years in clinical use: a safety review. *Curr Drug Saf.* 2007. 2 (3): 232-8.
- Verbalis J.G. Diabetes insipidus. *Rev Endocr Metab Disord.* 2003. 4: 177-85.