

Препараты для лечения центрального несахарного диабета: историческая справка и современные возможности

Михайлова Д.С.*, Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К.

ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Минздрава России, Москва

Центральный несахарный диабет — тяжелое заболевание, характеризующееся уменьшением секреции аргинин-вазопрессина и приводящее в результате к выделению неадекватно большого количества гипотоничной мочи. Основным клиническим проявлением заболевания является синдром полиурии-полидипсии, существенно нарушающий качество жизни пациентов. В настоящее время для лечения заболевания применяются препараты десмопрессина, синтетического аналога аргинин-вазопрессина, доступные в виде таблетированных форм и интраназальных спреев. Выбор наиболее удобной формы препарата является обязательным условием успешной терапии заболевания.

Ключевые слова: центральный несахарный диабет, десмопрессин.

Drugs for the treatment of central diabetes insipidus: historical background and modern opportunities

Mikhaylova D.S.*, Pigarova E.A., Dzeranova L.K.

Endocrinology Research Centre; Moscow, Russia

Central diabetes insipidus is a severe disease with disturbance of arginine vasopressin secretion, which leads to excretion of large amounts of hypotonic urine. The polyuria-polydipsia syndrome is essential as a clinical presentation and high impact condition. Desmopressin, a synthetic analog of arginine vasopressin, is used to compensate a water-electrolyte balance is available in forms of tablets and intranasal spray. Free drug choice is obligated for proper treatment.

Keywords: diabetes insipidus, desmopressin.

*Автор для переписки/Correspondence author — d.s.mikhaylova@mail.ru

DOI: 10.14341/OMET2017117-23

Вступление

Несахарный диабет — заболевание, характеризующееся неспособностью почек реабсорбировать воду и концентрировать мочу, имеющее в своей основе дефект секреции или действия вазопрессина и проявляющееся выраженной жаждой и экскрецией большого количества разведенной мочи.

В настоящее время выделяют 3 основных типа несахарного диабета: центральный (гипоталамический, или гипофизарный, связанный с нарушением секреции вазопрессина), нефрогенный (почечный, вазопрессин-резистентный, характеризующийся неадекватным ответом почек на вазопрессин) и первичная полидипсия (состояние, связанное с избыточным потреблением жидкости). Помимо этих типов существует также гестагенный (связанный с ускорением метаболизма вазопрессина), функциональный (обусловленный быстрой деактивацией рецептора к вазопрессину и низкой продолжительностью его действия у детей 1 года жизни) и ятрогенный несахарный диабет [60].

Развитие представлений о несахарном диабете

Впервые несахарный диабет был описан несколько тысячелетий назад и получил свое название по аналогии с сахарным диабетом, или сахарным мочеизнурением, на тот момент известным в Древнем Египте, Греции и Азии. Разделение сахарного и несахарного диабета произошло в 1670 г., когда Thomas Willis, профессор Оксфорда, заметил отличия во вкусе мочи пациентов с полиурией по сравнению со здоровыми добровольцами [7, 12, 13]. Он использовал термин «диабет», подразумевая полиурию, однако именно это наблюдение привело к отделению сахарного диабета от более редко встречающегося несахарного диабета век спустя.

Современное описание несахарного диабета датируется 1794 г., когда Johann Peter Frank представил клинический случай пациента «с продолжительным ненормальным увеличенным выделением не содержащей сахара мочи без сопутствующей патологии почек» и ввел термин «несахарный диабет» (от французского слова «insipide» — безвкусный, бесцветный) [17].

Согласно имеющейся исторической документации, в 1841 г. Lacombe описал случай наличия симптомов несахарного диабета у 8 членов одной семьи, чем привлек внимание к семейной этиологии заболевания [29], в дальнейшем семейная форма несахарного диабета была описана в 1892 г. [35]. В последующие годы стала очевидной связь гипоталамуса с развитием несахарного диабета, и в 1901 г. Magnus and Shaffer выяснили, что экстракт из задней доли гипофиза обладает вазопрессорной и антидиуретической активностью [32]. Несколько лет спустя, в 1913 г., Farini and van den Velden успешно применили экстракт задней доли гипофиза для лечения несахарного диабета [15, 54]. Впоследствии Bailey and Ranson описали супраоптико-гипофизарный тракт у животных, что позволило связать супраоптическое ядро гипоталамуса и заднюю долю гипофиза и доказать, что повреждение этого тракта у животных провоцирует развитие несахарного диабета [4, 43]. Параллельно Camus and Roussy выяснили, что пункция гипоталамуса способствует развитию полиурии при интактном гипофизе [6]. В итоге к 1920 г. было сделано заключение, что несахарный диабет является одним из вариантов патологии гипофиза, и данное заболевание начали называть «гипопитуитарным синдромом» [34, 39].

В 1928 г. немецкий ученый De Lange впервые отметил, что некоторые пациенты с несахарным диабетом не дают положительного ответа на введение экстракта задней доли гипофиза, а в семьях с данной патологией не было передачи заболевания от мужчины к мужчине [31]. Вслед за этими наблюдениями последовал анализ Forssman, установившего, что почки играют ведущую роль в форме несахарного диабета, устойчивой к лечению вытяжкой из задней доли гипофиза [16]. Waring описал пациентов с «необычным синдромом», проявляющимся через короткое время после рождения и характеризующимся полиурией, полидипсией, лихорадкой, неукротимой рвотой, высоким уровнем натрия и хлоридов сыворотки крови, быстрым обезвоживанием и невозможностью выделения концентрированной мочи [57]. Он сделал заключение, что данные нарушения обусловлены «специфическим дефектом реабсорбции воды в почечных канальцах» и более часто встречаются у мальчиков. В 1947 г. Williams и Henry ввели термин «нефрогенный несахарный диабет» для врожденного синдрома, характеризующегося полиурией и концентрационным дефектом почек на фоне сохранной продукции вазопрессина [58].

В 1955 г. Du Vigneaud получил Нобелевскую премию за синтез полипептидного гормона вазопрессина. В рамках своей научной работы du Vigneaud выделил и окситоцин, и вазопрессин, и затем в 1953 г. синтезировал окситоцин, а в 1954 г. — вазопрессин [53].

Этиология, клиническая картина и диагностика центрального несахарного диабета

Центральный несахарный диабет (ЦНД) является редко встречающимся заболеванием с распространенностью 1:25 000 [22], которая не отличается у мужчин и женщин. В России распространенность ЦНД состав-

ляет 0,004% [64]. Возраст дебюта заболевания зависит от этиологии [48].

Этиология ЦНД

1. Врожденный.
2. Семейный:
 - аутосомно-доминантный;
 - DIDMOAD-синдром.
3. Вследствие нарушений развития мозга (септо-оптическая дисплазия).
4. Приобретенный:
 - травматический (после хирургических вмешательств и черепно-мозговых травм);
 - опухолевый (краниофарингиома, герминома, глиома и т.д.);
 - метастатический;
 - вследствие гипоксического или ишемического повреждения мозга;
 - в следствие лимфоцитарного нейрогипофизита;
 - гранулематозный (туберкулез, саркоидоз, гистиоцитоз);
 - инфекционный (врожденная цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз, энцефалит, менингит);
 - вследствие сосудистой патологии (аневризма, мальформация сосудов);
 - идиопатический.

Патогенез несахарного диабета связан с нарушением секреции или действия аргинин-вазопрессина (АВП), нейрогипофизарного нонапептида, регулирующего водно-электролитный баланс [22, 23]. АВП кодируется геном *AVP*-нейрофизина II, синтезируется в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса в составе комплекса предшественников АВП, нейрофизина II и гликопептида копептина, а затем секретируется в виде АВП из нейронов в заднюю долю гипофиза. Высвобождение АВП происходит путем кальций-зависимого экзоцитоза в ответ на такие стимулы, как ортостатическая гипотензия или рвотный рефлекс [23]. Регуляция водно-электролитного равновесия с помощью АВП основана на осмоляльности сыворотки крови и объеме циркулирующей крови и осуществляется через рецепторы вазопрессина 2 типа (V2-рецептор) [18, 22, 23]. АВП связывается с V2-рецепторами, расположенными на базолатеральной мембране главных клеток собирательных трубочек, что приводит к активации протеинкиназы A, фосфорилирующей аквапорины 2 — вазопрессин-чувствительные каналы, «встраивающиеся» в апикальную клеточную мембрану для реабсорбции воды (рис. 1) [18, 22]. При нарушении данного механизма вода в большом количестве теряется с мочой, вызывая обезвоживание и жажду [60].

Клиническая картина связана, прежде всего, с синдромом полиурии-полидипсии: пациенты выделяют и потребляют от 3 до 20 л жидкости, ощущают выраженную жажду, что может приводить к значимому снижению качества жизни. Другими характерными симптомами являются слабость, утомляемость, никтурия и связанные с ней нарушения сна, признаки обезвоживания (сухость кожи и слизистых, снижение веса, низкий тургор кожи). Артериальная гипотензия

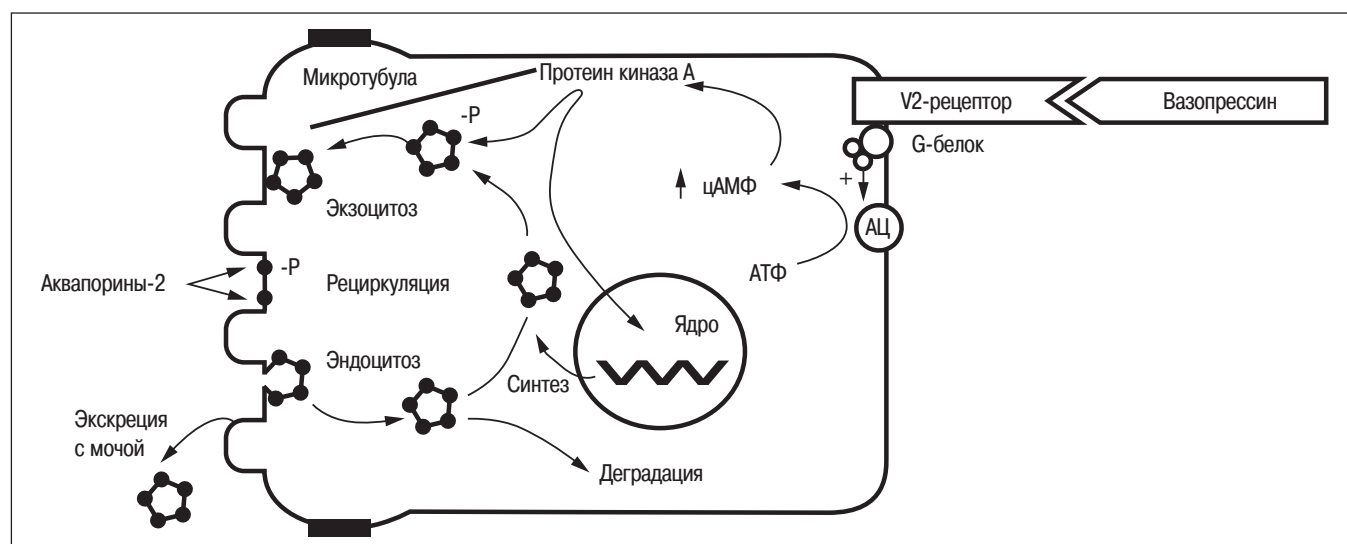


Рис. 1. Механизм антидиуретического действия АВП.

и тахикардия, снижение давления в правом желудочке и легочной артерии, нарушения сознания отмечаются при выраженном обезвоживании и гипернатриемии [11, 22].

Диагностика основывается на наличии и стойкости синдрома полиурии-полидипсии, подтверждении дегидратации при клиническом осмотре пациента, лабораторных данных (гипернатриемия и увеличение осмоляльности крови, снижение осмоляльности мочи). Дифференциальную диагностику различных форм несахарного диабета проводят в несколько этапов [22, 33, 51, 60].

1. На первом этапе подтверждается наличие гипотонической полиурии.
2. На втором этапе проводится проба с сухоедением и десмопрессиновый тест: пациента просят ограничивать прием жидкости максимально возможно продолжительное время, до начала пробы, в процессе и по окончании пробы берутся образцы крови и мочи, измеряется вес пациента и артериальное давление, проводится динамика общего состояния. При снижении осмоляльности мочи <30 мОсм/кг ($<10\%$), при потере 5% массы тела, объективно тяжелом состоянии или по желанию пациента (невыносимая жажда) проба прекращается. После прекращения пробы вводится десмопрессин, пациенту разрешается есть и пить, через 2 ч и 4 ч повторно собирается моча для определения осмоляльности.
3. На третьем этапе проводится поиск причин развития заболевания.

Лечение ЦНД

Главная цель лечения состоит в уменьшении выраженности жажды и полиурии до такой степени, которая позволила бы пациенту вести нормальный образ жизни. Лечение должно легко переноситься и существенно не ограничивать жизнедеятельность пациента, а дозы и время приема препаратов должны подбираться индивидуально [50, 63]. Воду также можно рассматривать как средство лечения несахарного диабета, поскольку ее потребление в достаточном количестве позволяет купировать метаболические расстройства [61] при условии нетяжелого течения заболевания [50, 60, 61, 64].

Средства для лечения центрального несахарного диабета

1. Вода.
2. Аналоги вазопрессина (десмопрессин);
 - хлорпропамид;
 - карбамазепин;
 - клофибрат.
3. Натрийуретические препараты:
 - тиазидные диуретики;
 - индапамид.

Десмопрессин является предпочтительным при выборе средства лечения ЦНД и единственным, рекомендованным в РФ. Другие лекарственные средства эффективны только в тех случаях, когда небольшое снижение диуреза способно устранить симптомы несахарного диабета, что возможно при сохранении остаточной секреции вазопрессина, однако при их назначении отмечается усиление его эффекта десмопрессина. [8, 61].

Десмопрессин в лечении ЦНД

Первые попытки использования вазопрессина для лечения ЦНД делались еще в 1913 г., после получения экстракта задней доли гипофиза, содержащего вазопрессин и окситоцин. Наиболее эффективным считался таннат вазопрессина (питрессин), масляный раствор, который стал доступен для клинического использования в 1930-х гг. и являлся препаратом выбора для лечения несахарного диабета до 1970-х гг., т.е. до появления десмопрессина. Питрессин обладал более продолжительным действием (5–6 суток), но требовал внутримышечного введения, которое было болезненным и часто сопровождалось гнойными осложнениями [52].

Замещение 8-го радикала вазопрессина D-изомером аргинина снизило вазопрессорный эффект вазопрессина и обеспечило большую (примерно в 2000 раз) антидиуретическую активность десмопрессина, чем естественного L-аргинин-вазопрессина [45], что сделало десмопрессин наиболее предпочтительным средством для лечения несахарного диабета [46, 47]. Данный синтетический аналог вазопрессина обладает пролонгированным антидиуретическим эффектом,

меньшим вазоконстрикторным и родостимулирующим эффектом, а также резистентностью к вазопрессиназе. Возможность применения меньших доз препарата снижает риск развития таких тяжелых состояний, как гипонатриемия и судорожный синдром. Все это делает десмопрессин препаратом выбора для лечения центрального и гестационного несахарного диабета [25, 42, 55].

Первые препараты синтетического вазопрессина были созданы еще в 1954 г., в основном применялись интраназально и обладали более низкой эффективностью и продолжительностью действия, по сравнению с питеситином [10], но с учетом отсутствия необходимости в парентеральном введении зачастую являлись более предпочтительными [49]. До создания таблетированной формы наиболее применяемым препаратом десмопрессина являлся адюретин (интраназальные капли), но их использование сопровождалось такими неприятными побочными эффектами, как сосудосуживающий и раздражение слизистой оболочки носа [52], а также создавало некоторые сложности для точного дозирования препаратов, требовавшего иногда использования назальных катетеров [19].

В 1987 г. была создана таблетированная форма десмопрессина, Минирин, получившая широкое распространение с 1990-х гг. в Европе [63]. В настоящее время Минирин (производство Ferring A.G.) существует в двух формах: для приема внутрь и для сублингвального применения. При приеме внутрь десмопрессин характеризуется низкой биодоступностью (от 1 до 5%), а прием с пищей снижает биодоступность еще на 40%, поэтому он обязательно должен приниматься натощак с выдерживанием интервала до приема пищи 30–40 минут, или через 2 ч после еды, что не всегда удобно для соблюдения пациентами. Несоблюдение правил приема препарата может привести к снижению его эффективности и необходимости замены препарата [66]. После приема внутрь антидиуретический эффект препарата наступает уже через 15 минут и длится от 7 до 9 часов. Начало действия препарата, определяемое по уменьшению объема мочи и увеличению ее осмоляльности, наступает через 1 час после приема [37]. Начальная доза – 0,1 мг 2–3 раза в сутки, далее доза подбирается в зависимости от потребностей пациента в препарате и в среднем составляет 0,1–0,2 мг 2–3 раза в сутки [60, 64]. Минирин является также эффективным препаратом для лечения ночного энуреза как у детей, так и у взрослых [2, 9]. Применение сублингвальной формы препарата осуществляется путем рассасывания под языком, препарат не требуется запивать водой. Биодоступность данной формы на 60% выше, а клинический эффект наступает уже через 15–45 минут от начала приема. Начальная доза составляет 60 мкг в 2–3 приема, средняя доза может составить от 60 до 960 мкг/сут [64].

Сравнительно недавно появилась форма интраназального введения десмопрессина в виде спрея (Вазомирин производства GENFA MEDICA, S.A.). Начальная доза составляет 10 мкг (1 доза) 1–2 раза в сутки, в среднем пациентам требуется 10–40 мкг/сут. Препарат сочетает в себе точность до-

зирования и удобство применения таблетированной формы и скорость наступления клинического эффекта при интраназальном применении: эффект наступает уже через 15–30 минут после введения. Продолжительность действия препарата составляет 8–24 ч, и у некоторых пациентов с высокой чувствительностью к десмопрессину возможно применение интраназальных спреев всего лишь 1 раз в сутки [60, 61, 65], что может существенно влиять на комплаентность пациентов. Кроме того, возможность применения спрея в больших дозировках делает данную форму введения препарата наиболее удобной для пациентов с тяжелыми формами ЦНД [61]. Для хранения препарата не требуется никаких специальных условий, пациенты могут брать его с собой [62, 68]. Ограничением к применению данной формы являются заболевания, сопровождающиеся отеком слизистой носа, по причине снижения всасывания препарата [50, 60, 64]. Как и таблетированная форма, интраназальный спрей успешно используется в урологической практике для лечения nocturnii: применение препарата позволяет снизить количество ночных пробуждений более чем на 50% на фоне хорошей переносимости и потребности в низких дозах [14, 26]. Кроме того, интраназальный десмопрессин доказал свою эффективность при почечной колике, значительно снижая интенсивность болевого синдрома [28].

Таким образом, в настоящее время в РФ десмопрессин доступен в виде интраназального спрея, в таблетированной форме и в виде сублингвальных таблеток. Возможно также парентеральное введение десмопрессина (данная форма препарата в РФ не зарегистрирована) 0,5–2,0 мкг подкожно, в том числе у амбулаторных пациентов при наличии сопутствующей патологии или аллергии, при этом терапевтический ответ в 5–20 раз более выражен, чем при интраназальном введении [44]. Когда доза препарата достаточна для поддержания стабильного терапевтического эффекта, дальнейшее увеличение дозы вызывает лишь увеличение продолжительности действия на несколько часов [30, 44]. По причине индивидуальных фармакокинетических особенностей и различной чувствительности к препарату у пациентов крайне важно определять индивидуальную продолжительность действия и потребность в препарате по выраженности симптомов полиурии у каждого пациента [30, 44, 67]. Для этого после угасания эффектов от приема предшествующих препаратов у пациента отмечают время каждого мочеиспускания и объем выделенной мочи на фоне свободного питьевого режима после приема минимальной дозы десмопрессина. Обычно объем диуреза уменьшается через 1–2 ч после приема препарата, а общая продолжительность действия не превышает 16–18 ч. Как правило, максимально необходимая доза редко превышает 0,2 мкг при приеме внутрь или 10 мкг при интраназальном введении в 2–3 приема [30, 44]. Наиболее опасным нежелательным эффектом при применении является задержка жидкости и гипонатриемия, при этом следует пропустить прием десмопрессина и дождаться выделения светлой мочи, а также умеренного ощущения жажды [50, 60, 64]. По данным исследований,

применение интраназального спрея может более часто провоцировать развитие гипонатриемии у пациентов по сравнению с сублингвальной формой, что, однако, может также быть связано с неоднородностью исследованных групп пациентов по возрасту [59].

Другие препараты в лечении ЦНД

Хлорпропамид, антидиуретический препарат, в настоящее время не применяющийся. Антидиуретический эффект связан с влиянием на почечные каналцы и снижением клиренса воды, что позволяло усилить гидроосмотическое действие вазопрессина при условии хотя бы частичной сохранности его секреции [21, 41]. Несмотря на снижение диуреза с 5,4–10,7 л/сут до менее 2 л/сут, на использование данного препарата при ЦНД официальных рекомендаций не было, кроме того, отмечались такие тяжелые нежелательные реакции, как выраженная гипогликемия [8, 50, 61].

Карбамазепин – антиконвульсант и психотропное средство, используемое для лечения эпилепсии и психических расстройств. Данный препарат может стимулировать высвобождение вазопрессина из задней доли гипофиза, а также влияет непосредственно на почечные каналцы, увеличивая реабсорбцию воды даже в условиях отсутствия аргинин-вазопрессина *in vitro*. Данный эффект связан с влиянием на цАМФ: у лабораторных животных карбамазепин способствовал реабсорбции и большей проницаемости для воды в собирательных канальцах посредством прямого действия на G-комплекс белка V2-рецептора (рецептора вазопрессина 2 типа) и увеличения экспрессии аквапорина 2 [5]. При изучении влияния карбамазепина на 6 пациентов с ЦНД, получавших 200–800 мг/сут препарата, у всех отмечалось сокращение диуреза с 8–16 л/сут до 1,9–6 л/сут и увеличение осмоляльности мочи с 60–120 мОсм/кг до 150–532 мОсм/кг. При этом уровень АВП оставался неопределяемым, что подтверждает отсутствие стимуляции его высвобождения или препятствия к дезактивации карбамазепином [36]. Развитие гипонатриемии отмечалось до 40% случаев у пациентов, получавших карбамазепин по поводу неврологических расстройств или болевого синдрома [3, 5, 20, 24].

Клофибрат – гиполипидемическое средство, стимулирующее продукцию АВП у пациентов с частичным ЦНД [33, 38]. При лечении клофибратом в дозе 500 мг каждые 6 ч значительно снижался клиренс мочевины с 280 мл/ч до 141 мл/ч и клиренс воды со 158 мл/ч до 10 мл/ч, при этом осмоляльность мочи возрастала с 152 мОсм/кг до 317 мОсм/кг на фоне сопутствовавшего снижения экскреции АВП у 2/3 пациентов. Существенный антидиуретический эффект отмечался даже у пациентов с гиперволемией [38].

Тиазидные диуретики могут использоваться для лечения как центрального, так и нефрогенного несахарного диабета [1, 33]. Данная группа препаратов влияет на дистальные извитые каналцы, ингибируя котранспортировку натрия и хлоридов. При длительном влиянии снижается объем внеклеточной жидкости, что ведет к реабсорбции натрия и воды в проксимальных канальцах почек, и в итоге снижается количество выделяемой мочи [1]. Лечение несахарного диабета хлортиазидом по 5–10 мг/кг/сут или гидрохлортиазидом (1–2 мг/кг/сут) у детей с ЦНД было эффективным и безопасным, госпитализация по поводу гипернатриемии потребовалась 1/13 пациентов [40].

Индапамид – антигипертензивное диуретическое средство, по молекулярной структуре напоминающее гидрохлортиазид и хлорпропамид и так же, как тиазидные диуретики, влияющее на реабсорбцию воды в проксимальных почечных канальцах [48]. Применение индапамида 2,5 мг/сут при ЦНД в одном из исследований позволило сократить суточный диурез с 5–16 л/сут до 2,3–9,2 л/сут, однако выраженного эффекта не наблюдалось у пациентов, ранее не получавших лечения по поводу ЦНД [27].

Заключение

Возможность выбора наиболее удобной формы приема препарата представляется весьма важным условием для успешного лечения и повышения качества жизни пациентов с ЦНД. В настоящее время препараты десмопрессина представлены в различных формах, и одной из наиболее удобных, эффективных и безопасных для пациентов является интраназальный спрей.

Литература 21

1. Abraham MB, Rao S, Price G, Choong CS. Efficacy of Hydrochlorothiazide and low renal solute feed in Neonatal Central Diabetes Insipidus with transition to Oral Desmopressin in early infancy. *International Journal of Pediatric Endocrinology*. 2014;2014(1):11. doi: 10.1186/1687-9856-2014-11.
2. Asplund, Sundberg, Bengtsson. Oral desmopressin for nocturnal polyuria in elderly subjects: a double-blind, placebo-controlled randomized exploratory study. *BJU International*. 2001;83(6):591-595. doi: 10.1046/j.1464-410x.1999.00012.x.
3. Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB, Schwabe S. Hyponatremia Associated with Carbamazepine and Oxcarbazepine Therapy: A Review. *Epilepsia*. 1994;35(1):181-188. doi: 10.1111/j.1528-1157.1994.tb02930.x.
4. Bailey P. Experimental Diabetes Insipidus. *Archives of Internal Medicine*. 1921;28(6):773. doi: 10.1001/archinte.1921.00100180091006.
5. de Braganca AC, Moyses ZP, Magaldi AJ. Carbamazepine can induce kidney water absorption by increasing aquaporin 2 expression. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2010;25(12):3840-3845. doi: 10.1093/ndt/gfq317.
6. Camus J, Roussy G. Experimental Researches on the Pituitary Body Diabetes Insipidus, Glycosuria and Those Dystrophies Considered as Hypophyseal in Origin*. *Endocrinology*. 1920;4(4):507-522. doi: 10.1210/endo-4-4-507.
7. Cannon JF. Diabetes Insipidus. A.M.A. *Archives of Internal Medicine*. 1955;96(2):215. doi: 10.1001/archinte.1955.00250130089012.
8. Saifan C, Nasr R, Mehta S, et al. Diabetes Insipidus: A Challenging Diagnosis with New Drug Therapies. *ISRN Nephrology*. 2013;2013:1-7. doi: 10.5402/2013/797620.
9. Maria L, Chiozza RdG. Italian Multicentre Open Trial on DDAVP Spray in Nocturnal Enuresis. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. 2009;33(1):42-48. doi: 10.1080/003655999750016267.
10. Coculescu M, Antipa C, Cucu C. Effects of DDAVP in cranial diabetes insipidus as compared to other antidiuretic drugs. *Endocrinologie*. 1977;15(4):275-281.
11. Crawford B, Skeath M, Whippy A. Kaiser Permanente Northern California sepsis mortality reduction initiative. *Critical Care*. 2012;16(Suppl 3):P12. doi: 10.1186/cc11699.
12. Eknayan G. A History of Diabetes Insipidus: Paving the Road to Internal Water Balance. *American Journal of Kidney Diseases*. 2010;56(6):1175-1183. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.08.002.
13. Eknayan G, Nagy J. A history of diabetes mellitus or how a disease of the kidneys evolved into a kidney disease. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2005;12(2):223-229. doi: 10.1053/j.ackd.2005.01.002.

14. Friedman FM, Weiss JP. Desmopressin in the treatment of nocturia: clinical evidence and experience. *Therapeutic Advances in Urology*. 2013;5(6):310-317. doi: 10.1177/1756287213502116.
15. Farini F. About diabetes insipidus and hypophysotherapy. *Wien Klin Wochenschr*. 1913;26:1867.
16. Forssman HH. On hereditary diabetes insipidus. *Acta Medica Scandinavica*. 1945;121.
17. Frank J. Classis V, Ordo I. Genus II. De Curandis Hominum Morbis. 1832
18. García Castaño A, Pérez de Nanclores G, Madariaga L, et al. Novel mutations associated with nephrogenic diabetes insipidus. A clinical-genetic study. *European Journal of Pediatrics*. 2015;174(10):1373-1385. doi: 10.1007/s00431-015-2534-4.
19. Harris AS, Hedner P, Vilhardt H. Nasal administration of desmopressin by spray and drops. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1987;39(11):932-934. doi: 10.1111/j.2042-7158.1987.tb03131.x.
20. Henry DA, Lawson DH, Reavey P, Renfrew S. Hyponatraemia during carbamazepine treatment. *Bmj*. 1977;1(6053):83-84. doi: 10.1136/bmj.1.6053.83-a.
21. Hocken AG, Longson D. Reduction of free water clearance by chlorpropamide. *Bmj*. 1968;1(5588):355-356. doi: 10.1136/bmj.1.5588.355.
22. Di Iorgi N, Napoli F, Allegri AEM, et al. Diabetes Insipidus • Diagnosis and Management. *Hormone Research in Paediatrics*. 2012;77(2):69-84. doi: 10.1159/000336333.
23. Juul KV, Bichet DG, Nielsen S, Norgaard JP. The physiological and pathophysiological functions of renal and extrarenal vasopressin V2 receptors. *AJP: Renal Physiology*. 2014;306(9):F931-F940. doi: 10.1152/ajprenal.00604.2013.
24. Kamiyama T, Iseki K, Kawazoe N, et al. Carbamazepine-Induced Hyponatremia in a Patient with Partial Central Diabetes insipidus. *Nephron*. 2008;64(1):142-145. doi: 10.1159/000187295.
25. Kauli R, Laron Z. A vasopressin analogue in treatment of diabetes insipidus. *Archives of Disease in Childhood*. 1974;49(6):482-485. doi: 10.1136/adc.49.6.482.
26. Kayamori K, Fujitani J, Kawachi S. Efficacy of intranasal desmopressin for the treatment of nocturnal polyuria in the elderly females. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi. Japanese Journal of Geriatrics*. 2014;51(1):85-88. doi: 10.3143/geriatrics.51.85.
27. Kocak M, Karademir BM, Tetiker T. Antidiuretic effect of indapamide in central diabetes insipidus. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1990;123(6):657-660.
28. Kumar S, Behera NC, Sarkar D, et al. A comparative assessment of the clinical efficacy of intranasal desmopressin spray and diclofenac in the treatment of renal colic. *Urological Research*. 2011;39(5):397-400. doi: 10.1007/s00240-010-0354-6.
29. Lacombe U. De la polydipsia. *J Med Chir*. 1841;7:305-23.
30. Lam KSL, Wat MS, Choi KL, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, long-term efficacy and safety of oral 1-deamino-8-d-arginine vasopressin in adult patients with central diabetes insipidus. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2003;42(3):379-385. doi: 10.1046/j.1365-2125.1996.39914.x.
31. de Lange C. Ueber erblichen diabetes insipidus Jahrbuch fuer Kinderheilkunde. 1935;145:135.
32. Magnus RS. Effects of post-pituitary extracts. *Journal of Physiology*. 1901;12:32-38.
33. Makaryus AN, McFarlane SI. Diabetes insipidus: diagnosis and treatment of a complex disease. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2006;73(1):65-71. doi: 10.3949/ccjm.73.1.65.
34. Maraň N G. Diabetes Insipidus as a Hypopituitary Syndrome. *Endocrinology*. 1921;5(2):159-173. doi: 10.1210/endo-5-2-159.
35. McIlraith C. Notes on Some Cases of Diabetes Insipidus with Marked Family and Hereditary Tendencies. *The Lancet*. 1892;140(3605):767-768. doi: 10.1016/s0140-6736(01)87712-6.
36. Meinders AE, Cejka V, Robertson GL. The Antidiuretic Action of Carbamazepine in Man. *Clinical Science*. 1974;47(4):289-299. doi: 10.1042/cs0470289.
38. Moses AM, Howanitz J, Gemert MV, Miller M. Clofibrate-Induced Antidiuresis. *Journal of Clinical Investigation*. 1973;52(3):535-542. doi: 10.1172/jci107213.
39. Motzfeldt K. Diabetes Insipidus. *Endocrinology*. 1918;2(2):112-121. doi: 10.1210/endo-2-2-112.
40. Al Nofal A, Lteif A. Thiazide Diuretics in the Management of Young Children with Central Diabetes Insipidus. *The Journal of Pediatrics*. 2015;167(3):658-661. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.06.002.
41. Pokracki FJ, Robinson AG, Seif SM. Chlorpropamide effect: Measurement of neurophysin and vasopressin in humans and rats. *Metabolism*. 1981;30(1):72-78. doi: 10.1016/0026-0495(81)90222-5.
42. Qureshi S, Galiveeti S, Bichet DG, Roth J. Diabetes Insipidus: Celebrating a Century of Vasopressin Therapy. *Endocrinology*. 2014;155(12):4605-4621. doi: 10.1210/en.2014-1385.
43. Ranson SW Some Functions of the Hypothalamus: Harvey Lecture, December 17, 1936. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*. 1937;13(5):241-71
44. Richardson DW, Robinson AG. Desmopressin. *Ann Intern Med*. 1985;103(2):228-239.
45. Robinson AG. DDAVP in the Treatment of Central Diabetes Insipidus. *New England Journal of Medicine*. 1976;294(10):507-511. doi: 10.1056/nejm197603042941001.
46. Robinson AG, Verbalis JG. Diabetes insipidus. *Curr Ther Endocrinol Metab*. 1997;6:1-7.
47. Robertson GL. Diabetes insipidus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1995;24(3):549-572.
48. Saifan C, Nasr R, Mehta S, et al. Diabetes Insipidus: A Challenging Diagnosis with New Drug Therapies. *ISRN Nephrology*. 2013;2013:1-7. doi: 10.5402/2013/797620.
49. Chirman SB, Kinsell LW. Diabetes Insipidus. Treatment with 8-Lysine Vasopressin in a Nasal Spray. *Calif Med*. 1964;101:1-3. PMC1515569.
50. Malve H, Kalra S, Zargar A, et al. Diabetes insipidus: The other diabetes. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2016;20(1):9. doi: 10.4103/2230-8210.172273.
51. Sarma KV. Algorithmic approach for the diagnosis of polyuria. In: Muruganathan A, editor. *Medicine Update*. Vol. 23. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2013. pp. 311-3.
52. Short JR, Isles A. Diabetes insipidus treated by DDAVP. *Med J Aust*. 1976;1(20):756-757.
53. Du Vigneaud V. Hormones of the posterior pituitary gland: oxytocin and vasopressin. *Harvey lectures 1954-1955*;50:1-26.
54. Von den Velden R. The kidney effects of hypophysis extracts in humans. *Berl Klin Wochenschr*. 1913;50:2083.
55. Kathleen DW, Martine C, Ann DG, et al. Desmopressin Lyophilisate for the Treatment of Central Diabetes Insipidus: First Experience in Very Young Infants. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2014;12(4). doi: 10.5812/ijem.16120.
56. Wales JK. Mode of action of chlorpropamide in the treatment of diabetes insipidus. *Proc R Soc Med*. 1971;64(10):1070-1071. PMC1812776.
57. Waring AJK, Tappan V. A congenital defect of water metabolism. *American Journal of Diseases of Children*. 1945;69:323-4.
58. Williams RH, Henry C. Nephrogenic Diabetes Insipidus: Transmitted by Females and Appearing during Infancy in Males. *Annals of Internal Medicine*. 1947;27(1):84. doi: 10.7326/0003-4819-27-1-84.
59. Kataoka Y, Nishida S, Hirakawa A, et al. Comparison of incidence of hyponatremia between intranasal and oral desmopressin in patients with central diabetes insipidus. *Endocrine Journal*. 2015;62(2):195-200. doi: 10.1507/endocrj.EJ14-0368.
60. Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А. Несахарный диабет. Национальное руководство: «Эндокринология» / Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А.. 2 издание, переработанное и дополненное. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. с. 804-809. [Dzeranova LK Pigarova EA. Nesakharnyy diabet. In: Dedov II, Melnichenko GA, editors. *Natsional'noe rukovodstvo: «Endokrinologiya»*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. p. 804-809. (In Russ.)]
61. Генри М. Кроненберг, Шломо Мелмед, Кеннет С / Полонски К., П. Рид Ларсен. Эндокринология по Вильямсу. Нейроэндокринология. – М.: Рид Элсивер. – 2010. – С. 401-418. [Genri M. Kronenberg, Shlomo Melmed, Kennet S. Ed by Polonski K, P. Rid Larsen. *Endokrinologiya po Vil'yamsu. Neuroendokrinologiya*, Moscow: Rid Elsilver; 2010. p.401-418. (In Russ.)]
62. Мазеркина Н. А. Препарат вазомирин в терапии центрального несахарного диабета у детей // Фарматека. – 2014. – №. 16. – С. 86-90. [Mazerkina N. Preparat vazomirin v terapii tsentral'nogo nesakharnogo diabeta u detey. *Farmateka*. 2014(16):86-90.]
63. Пигарова Е.А. Заболевания нейрогипофиза. Клиническая нейроэндокринология. / Под ред. Дедова И.И.. – М.: УП «Принт», 2011. [Pigarova E. Zabolevaniya neyrogipofiza. *Klinicheskaya neyroendokrinologiya*. Ed by Dedov II. Moscow: UP Print. 2011. (In Russ.)]
64. 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/omet2014448-55
65. Индивидуализация терапии центрального несахарного диабета: клинический случай применения препарата «Пресайнекс» // Ожирение и метаболизм. – 2010. – Т. 7. – №3. – С. 39-41. [Pigarova EA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LY. Individualizatsiya terapii tsentral'nogo nesakharnogo diabeta: klinicheskiy sluchay primeneniya preparata «Presayneks». *Obesity and metabolism*. 2010;7(3):39-41. (In Russ.)] doi: 10.14341/2071-8713-4983
66. Пигарова Е. А., Дзеранова Л. К., Рожинская Л. Я. Клинический случай применения препарата пресайнекс у пациентки с центральным несахарным диабетом // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т. 19. – №. 27. – С. 1714. [Pigarova EA, Dzeranova LK, Rozhinskaya LY. Klinicheskiy sluchay primeneniya preparata presayneks u patsientki s tsentral'nym nesakharnym diabetom. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2011;19(27):1714. (In Russ.)]
67. Пигарова Е. А., Дзеранова Л. К., Рожинская Л. Я. Клинический случай применения пресайнекса у пациента с центральным несахарным диабетом вслед-

DOI: 10.14341/OMET2017117-23

ствие гистиоцитоза Лангерганса // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – №. 46. – С. 60-65. [Pigarova E, Dzeranova L, Rozhinskaya L. Klinicheskiy sluchay primeneniya presayneksa u patsienta s tsentral'nyim nesakharnym diabetom vsledstvie gistitsitoza Langergansa. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2011;(46):60-65. (In Russ.)]

68. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Лечение центральной формы несахарного диабета вследствие нейросаркоидоза. // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 7. – С. 21-26. [[Pigarova EA, Rozhinskaya LYa. Lechenie tsentral'noy formy nesakharnogo diabeta vsledstvie neyrosarkoidoza. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015;(7):21-26. (In Russ.)]

Информация об авторах [Authors Info]

Михайлова Дарья Сергеевна, аспирант [Dar'ya S. Mikhaylova, postgraduate student]. Адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11. [Address: 11, Dm. Ulyanova street, Moscow, 117036 Russian Federation]. Email: d.s.mikhaylova@mail.ru

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, Sc.D.] eLibrary SPIN: 2958-5555. Пигарова Екатерина Александровна, к.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, PhD] eLibrary SPIN: 6912-6331

Цитировать:

Михайлова Д.С., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Препараты для лечения центрального несахарного диабета: историческая справка и современные возможности. // Ожирение и метаболизм. — 2017. — Т.14. — №. 1 — С.17-23. doi: 10.14341/OMET2017117-23

To cite this article:

Mikhaylova DS, Pigarova EA, Dzeranova LK. Drugs for the treatment of central diabetes insipidus: historical background and modern opportunities. *Obesity and metabolism*. 2017;14(1):17-23. doi: 10.14341/OMET2017117-23
