

# مقایسه اثربخشی دسموپرسین خوراکی با شکل اسپری آن در درمان

## دیابت بی‌مزه مرکزی

### چکیده

دسموپرسین آنالوگ مصنوعی وازوپرسین و درمان انتخابی دیابت بی‌مزه مرکزی می‌باشد. این دارو دارای ۳ شکل تزریقی، داخل بینی (اسپری یا قطره) و قرص خوراکی است که درمان متداول، استفاده از اسپری می‌باشد. در این مطالعه که به روش کارآزمایی بالینی قبل - بعد روی ۱۴ بیمار مبتلا به دیابت بی‌مزه مرکزی (۹ زن و ۵ مرد) و تحت درمان با اسپری انجام شد، اثربخشی و عوارض جانبی قرص خوراکی دسموپرسین با اسپری آن مقایسه گردید. وزن، نبض و فشار خون در حالت نشسته و ایستاده، الکتrolیت‌های سرم، حجم ادرار ۲۴ ساعته، وزن مخصوص ادرار و سایر آزمایش‌های بیوشیمیایی در زمان مصرف اسپری و نیز در پایان یک ماه مصرف قرص دسموپرسین اندازه‌گیری شد. براساس نتایج به دست آمده در زمان مصرف اسپری یا قرص دسموپرسین، تغییر قابل ملاحظه‌ای در وزن، ضربان قلب و فشار خون وجود نداشت. تنها عارضه جانبی مصرف قرص سردرد (۴۳٪) و در مورد مصرف اسپری تنگی نفس (۷٪) بود. هر دو شکل دارو قادر به کنترل حجم و اصلاح وزن مخصوص ادرار بودند. قدرت اثر ضد ادراری شکل اسپری در ۱۰۰٪ موارد و دوام اثر ضدادراری اسپری در ۷۸٪ موارد بیش‌تر از فرم خوراکی و در ۸۶٪ موارد روش مصرف نگاه‌داری قرص آسان‌تر از اسپری بود. با توجه به تأثیر مثبت و عوارض جانبی کم قرص دسموپرسین، درمان مناسبی در بیماران دیابت بی‌مزه مرکزی بوده و جای‌گزین مناسبی برای اسپری به خصوص در مواردی مانند التهاب و احتقان بینی، سرماخوردگی و شرایط مشابه می‌باشد.

\*دکتر باقر لاریجانی I

دکتر عذرا طباطبایی II

دکتر اکبر سلطانی III

دکتر اقبال طاهری IV

دکتر محمد پژوهی III

دکتر محمدحسن باستان‌حق V

دکتر محمود محمودی VI

دکتر فاطمه بندریان II

نصرت‌اله محمدزاده VII

کلیدواژه‌ها: ۱- دیابت بی‌مزه مرکزی ۲- دسموپرسین ۳- عوارض جانبی

(I) استاد و فوق تخصص بیماری‌های غدد درون‌ریز و متابولیسم، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران (\*مؤلف مسئول).

(II) پزشک عمومی، محقق مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران.

(III) استادیار و فوق تخصص بیماری‌های غدد درون‌ریز و متابولیسم، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران.

(IV) دکتری داروسازی، محقق مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران.

(V) استاد و فوق تخصص بیماری‌های غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران.

(VI) استاد گروه آمار، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران.

(VII) کارشناس علوم آزمایشگاهی، محقق مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران.

## مقدمه

دیابت بی‌مزه یک بیماری نادر (۱ و ۲) با شیوعی حدود ۱/۲۵۰۰۰ (۳ و ۴) است که به صورت اختلال در متابولیسم آب ظاهر می‌کند (۵). در این بیماری بین میزان مصرف آب و مایعات با میزان دفع ادراری آن‌ها تعادل مناسبی وجود ندارد (۵).

دیابت بی‌مزه دارای ۲ نوع مرکزی (عصبی یا هیپوتالاموسی) و کلیوی می‌باشد (۶). نوع مرکزی آن به دلیل کاهش یا عدم وجود وازوپرسین (هورمون ضد ادراری) (۷ و ۸) ایجاد می‌گردد و علل آن عبارت است از: علل ناشناخته (۵۰٪ موارد)، علل فامیلی، تومور مغزی (اولیه یا ثانویه)، ضربه به سر (۱، ۲، ۸ و ۹)، بعد از جراحی سیستم عصبی ناحیه هیپوفیز یا هیپوتالاموس (۱، ۲، ۸ و ۹)، عفونت مانند آنسفالیت، بیماری عروقی مانند نکروز بعد از زایمان، علل سیستمیک مانند سارکوییدوز، متاستاز تومور و آنوریسم (۵ و ۱۰).

تظاهرات این بیماری ممکن است حاد یا مزمن باشد (۱). در واقع دیابت بی‌مزه مرکزی C.D.I (Central Diabetes Insipidus) یک سندرم پلی‌اوریک است و ۳ مشخصه دارد (۷) که عبارتند از: (۱) ادراری که به طور نامناسب رقیق بوده و با تحریک قوی اسموتیک یا غیراسموتیک برای ترشح وازوپرسین همراه می‌باشد (۲) عدم وجود بیماری در داخل بافت کلیه (۳) افزایش اسمولالیت ادرار بعد از تجویز وازوپرسین. این بیماری در محدوده سنی وسیعی دیده می‌شود (۱۱).

علائم بیماری شامل پرادراری مقاوم (ادرار بیش از ۳۰ میلی‌لیتر به ازای کیلوگرم در روز) (۱۰) و به دنبال آن پرنوشی (۵، ۸ و ۱۰) می‌باشد.

عمده‌ترین روش تشخیص بیماری، تعیین نقص در تغلیظ کافی ادرار در پاسخ به آزمون "محرومیت از آب" است (۵). این آزمون برای تشخیص و نیز افتراق بین ۲ نوع دیابت بی‌مزه کلیوی و مرکزی استفاده می‌شود (۹ و ۱۱).

درمان در جهت ایجاد تعادل در دریافت مایعات و دفع ادرار، جای‌گزینی هورمون ضد ادراری و در

صورت امکان تعیین بیماری زمین‌های مغز می‌باشد (۵).

درمان انتخابی دیابت بی‌مزه مرکزی تجویز آنالوگ مصنوعی هورمون ضد ادراری، به نام دسموپرسین (DDAVP یا Minirin) است (۱۲ و ۱۳) که به ۳ شکل (۱۱، ۱۴ و ۱۵) اسپری بینی (۱۸-۱۶) یا محلول قطره بینی (۵)، تزریقی (وریدی) و خوراکی (قرص‌های ۰/۱ و ۰/۲ میلی‌گرمی) (۵، ۱۵ و ۱۹) تولید می‌شود. در مقایسه با وازوپرسین مدت اثر فعالیت ضدادراری دسموپرسین طولانی‌تر و قوی‌تر و عوارض جانبی آن کم‌تر می‌باشد (۲۰).

شکل خوراکی دارو با داشتن اثر بیولوژیک و جذب خوب (۲۰ و ۲۱) و حداقل عوارض جانبی (مشابه اسپری داخل بینی) (۴، ۱۲، ۱۳، ۲۷-۲۲) می‌تواند جای‌گزین مناسبی برای شکل اسپری داخل بینی دارو در بیماران مبتلا به دیابت بی‌مزه مرکزی باشد (۱۳، ۲۰، ۲۵ و ۳۰-۲۸).

در مطالعه حاضر میزان اثربخشی قرص خوراکی دسموپرسین با شکل اسپری داخل بینی آن در درمان بیماران مبتلا به دیابت بی‌مزه مرکزی مقایسه گردید.

## روش بررسی

این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی قبل - بعد و به صورت سرپایی روی ۱۴ بیمار مبتلا به دیابت بی‌مزه مرکزی که بیماری آن‌ها قبل از ورود به مطالعه، ثابت شده بود، انجام گردید.

در تمام بیماران تشخیص دیابت بی‌مزه مرکزی با استفاده از آزمون محرومیت از آب و مدت‌ها قبل از ورود به مطالعه صورت گرفته بود و تمام آن‌ها تحت درمان با شکل اسپری داخل بینی دسموپرسین (با دوز تنظیم شده) بودند.

وضعیت هر بیمار در زمان مصرف اسپری با خودش در زمان مصرف قرص مقایسه شد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل C.D.I ثابت شده و تمایل به همکاری در طول اجرای طرح بود.

در زمان انجام دادن این اقدامات مصرف اسپری داخل بینی ادامه می‌یافت. بعد از انجام دادن آزمایش‌های ذکر شده مصرف اسپری قطع و قرص خوراکی ۰/۱ میلی‌گرمی دسموپرسین به میزان هر ۸ ساعت (نیمه عمر دارو=۱۲-۸ ساعت) یک قرص، برای بیمار آغاز می‌شد و با تماس‌های تلفنی مرتب و مکرر و بر اساس علائم و حال عمومی بیمار، تعداد و میزان حجم ادرار ۲۴ ساعته بیمار (توسط گالن مدرجی که در اختیار وی قرار داده شده بود) تغییر دوز دارو تا حداکثر ۴ قرص هر ۸ ساعت (حداکثر دوز مجاز قرص ۰/۱ میلی‌گرمی، ۱/۲ میلی‌گرم یا ۱۲۰۰ میکروگرم در روز می‌باشد) صورت می‌گرفت.

مصرف قرص خوراکی به مدت ۱ ماه ادامه می‌یافت و در این مدت، زمانی که بیمار شب ادراری نداشت و تعداد دفعات ادرار در روز کنترل شده و حجم ادرار ۲۴ ساعته به حد مطلوب (۲-۲/۵ لیتر در شبانه‌روز) می‌رسید، دوز مصرفی قرص به عنوان دوز نگه‌دارنده ثبت شده و ادامه مطالعه تا پایان یک ماه با همان دوز دارو ادامه می‌یافت.

در پایان ۱ ماه مصرف قرص خوراکی دسموپرسین، آزمایش‌ها و معاینات ذکر شده به طور مجدد تکرار می‌شد و بعد از انجام آزمایش‌ها، قرص قطع می‌گردید و درمان با اسپری داخل بینی با همان دوز تجویزی قبلی ادامه می‌یافت. در پایان نتایج حاصل از مطالعه با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS ver ۱۰ به روش آزمون آماری غیر پارامتریک Wilcoxon Rank's تجزیه و تحلیل شد.

Pvalue کمتر از ۰/۰۵ به عنوان اختلاف آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

روش آزمایشگاهی مورد استفاده در سنجش آزمون کارکرد کبدی روش آنزیماتیک، در آزمون بیوشیمی خون کالری‌متری و برای سنجش الکترولیت‌های سرم رنگ‌سنجی در شعله (فیلم فتومتر) بود.

#### نتایج

از ۱۴ بیمار مورد مطالعه، ۹ بیمار زن و ۵ بیمار مرد بودند و در محدوده سنی ۵۰-۱۴ سال با میانگین سنی

جهت اثبات تشخیص C.D.I به طور متداول از آزمون "محرومیت از آب" استفاده می‌شود. بدین ترتیب که بیمار با علائم حجم ادرار روزانه بیش از ۳-۲/۵ لیتر و تشنگی بیش از حد جهت تشخیص افتراقی دیابت بی‌مزه مرکزی از نوع کلیوی آن یا تشنگی و سواسی در بیمارستان بستری می‌گردد و در ابتدا اسمولالیت ادرار و وزن بیمار به عنوان پایه سنجیده می‌شود (اسمولالیت ادرار به طور معمول کمتر از ۲۰۰ میلی‌اسمول بر کیلوگرم آب است).

پس از ۶ ساعت ناشتا بودن اسمولالیت ادرار و وزن بیمار هر یک ساعت اندازه‌گیری می‌شود. در طول انجام این آزمون بیمار هیچ گونه مایعی دریافت نمی‌کند.

زمانی که اسمولالیت ادرار به کمتر از ۲۰٪ میزان پایه رسید و در حد ثابتی باقی ماند یا بیمار ۵٪ وزن اولیه خود را از دست داد، یک میکروگرم DDVP به صورت زیرجلدی تزریق می‌شود. در صورتی که با این تزریق اسمولالیت ادرار به میزان تقریباً ۲ برابر پایه افزایش یابد، تشخیص، دیابت بی‌مزه مرکزی خواهد بود (۱۰).

ذکر این نکته لازم است که تمام بیماران مورد مطالعه (۱۴ بیمار) این آزمون را قبل از اجرای این مطالعه انجام داده و درمان لازم از مدت‌ها قبل برای آن‌ها آغاز شده بود، بنابراین تکرار مجدد آزمون محرومیت از آب صورت نگرفت.

معیارهای خروج از مطالعه شامل همراهی C.D.I با شرایطی مانند بیماری‌های قلب، کبد، کلیه، دیابت قندی، تشنج و حاملگی بود. به تمام بیماران به طور جداگانه و توسط یک پزشک، آموزش‌های لازم در مورد روش انجام طرح داده شد. سپس رضایت‌نامه کتبی و پرسش‌نامه حاوی اطلاعات فردی و معاینه از نظر وزن، نبض و فشارخون در حالت نشسته و ایستاده، دوز مصرفی اسپری، تعداد دفعات ادرار در روز و شب، آزمایش‌های بیوشیمی، الکترولیت‌های سرم، تجزیه ادرار و وزن مخصوص ادرار و آزمون کارکرد کبدی در زمان مصرف اسپری تکمیل گردید.

تنها اختلاف آماری معنی‌دار در مصرف قرص خوراکی دسموپرسین در مقایسه با شکل اسپری داخل بینی آن در میزان پتاسیم سرم ( $P=0/006$ ) و SGOT ( $P=0/045$ ) بود (جدول شماره ۱).

هشتاد و شش درصد بیماران طریقه مصرف و نگهداری قرص خوراکی دسموپرسین را آسان‌تر از شکل اسپری آن بیان کردند اما ۱۰٪ بیماران شروع اثر شکل اسپری دارو و قدرت ضدادراری آن و ۷۸٪ بیماران دوام اثر شکل اسپری دسموپرسین را بیش از شکل خوراکی آن گزارش کردند.

بین دوز مصرف قبلی اسپری دسموپرسین با دوز موثر قرص خوراکی ۰/۱ میلی‌گرمی آن ارتباطی معادل ۱:۱۸ مشاهده شد.

#### جدول شماره ۱- میانگین نتایج آزمایش‌های ۱۴ بیمار در ابتدای

مطالعه (زمان مصرف اسپری داخل بینی دسموپرسین) و انتهای

مطالعه (در زمان مصرف قرص دسموپرسین) (میانگین  $\pm$  انحراف معیار).

میانگین آزمایش‌ها	زمان مصرف اسپری	زمان مصرف قرص
حجم ۲۴ ساعته ادرار (میلی‌لیتر)	۱۹۵۸ $\pm$ ۷۵۸	۱۷۲۰ $\pm$ ۳۷۸
وزن مخصوص ادرار	۱۰۱۱ $\pm$ ۶	۱۰۱۱ $\pm$ ۴
SGOT (واحد/لیتر)	۲۶ $\pm$ ۱۶	۱۸ $\pm$ ۷
SGPT (واحد/لیتر)	۲۴ $\pm$ ۲۱	۱۴ $\pm$ ۵
ALKP (واحد/لیتر)	۲۲۱ $\pm$ ۱۱۳	۲۳۴ $\pm$ ۱۷۶
Bi T (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	۰/۶ $\pm$ ۰/۱	۰/۸ $\pm$ ۰/۴
Bi d (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	۰/۲	۰/۲
BUN (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	۱۲ $\pm$ ۲	۱۳ $\pm$ ۴
کراتینین (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	۰/۸ $\pm$ ۰/۲	۰/۸ $\pm$ ۰/۲
سدیم سرم (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	۱۴۲ $\pm$ ۲	۱۴۳ $\pm$ ۳
پتاسیم سرم (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	۴ $\pm$ ۰/۲	۴/۵ $\pm$ ۰/۲
دوز لازم برای کنترل بیماری (میکروگرم در روز)	۳۰ $\pm$ ۱۷	۴۹ $\pm$ ۱۸۸
تعداد شب ادراری	۰/۷ $\pm$ ۱/۴	۰/۹ $\pm$ ۱/۲

\*تنها اختلاف آماری معنی‌دار در میزان پتاسیم سرم و SGOT در زمان مصرف اسپری در مقایسه با زمان مصرف قرص خوراکی ۰/۱ میلی‌گرمی دسموپرسین (به ترتیب P مساوی ۰/۰۰۶، ۰/۰۴۵) به روش آزمون غیرپارامتریک Wilcoxon Rank's بود.

۱۳  $\pm$  ۳۳ سال (میانگین  $\pm$  انحراف معیار) قرار داشتند. تمام بیماران به مدت ۱ ماه قرص خوراکی دسموپرسین ۰/۱ میلی‌گرمی مصرف کردند.

در هیچ یک از این بیماران در زمان مطالعه چه در ابتدای طرح (زمان مصرف اسپری) و چه در طول طرح (زمان مصرف قرص خوراکی دسموپرسین) تغییر قابل ملاحظه‌ای در معاینه از نظر وزن، ضربان قلب و فشار خون مشاهده نشد.

هیچ یک از بیماران در زمان مصرف اسپری داخل بینی یا قرص خوراکی دسموپرسین، پرادراری شبانه نداشتند. میزان دوز اسپری داخل بینی ۶۰-۱۰ میکروگرم در روز و میزان دوز قرص خوراکی دسموپرسین بین ۱۵۰ تا ۷۵۰ میکروگرم در روز متغیر بود.

در مصرف قرص خوراکی ۰/۱ میلی‌گرمی دسموپرسین تنها عارضه جانبی گزارش شده سردرد بود که در ۶ نفر از بیماران (۳۴٪) مشاهده شد.

سردرد به صورت انقباض عضلانی یک طرفه، اغلب در ناحیه گیجگاه، به صورت احساس فشار یا کشش محکم و گاهی ضربان‌دار وجود داشت و بندرت با تهوع و استفراغ یا اشکریزش همراه بود.

سردرد با دوزهای اولیه قرص خوراکی شروع و با مصرف استامینوفن و ادامه مصرف قرص خوراکی دسموپرسین رفع می‌شد.

در مصرف اسپری داخل بینی دسموپرسین تنها عارضه جانبی تنگی نفس بود که در ۷٪ موارد (۱ بیمار) به صورت آگاهی نامطبوع از نفس کشیدن در زمان استنشاق اسپری گزارش گردید. این عارضه با چند دم عمیق برطرف می‌شد.

شکل خوراکی دسموپرسین مانند شکل اسپری داخل بینی آن هیچ اختلالی در آزمون کارکرد کبدی، کلیوی، الکترولیت‌ها و تجزیه ادرار ایجاد نکرده بود و توانایی کنترل حجم ادرار و اصلاح وزن مخصوص ادرار بیماران را در حد طبیعی داشت (جدول شماره ۱).

## بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که هر چند شروع اثر و قدرت و دوام اثر ضد ادراری اسپری دسموپرسین بیش از شکل خوراکی آن می‌باشد، شکل قرص دارو مانند اسپری قادر به کنترل و اصلاح پرادراری، وزن مخصوص ادرار و پرادراری شبانه در بیماران مبتلا به دیابت بی‌مزه مرکزی بوده و به عنوان یک روش درمانی قابل قبول و مناسب مطرح می‌باشد.

در این مطالعه قرص خوراکی دسموپرسین مانند شکل اسپری آن حداقل عوارض جانبی را داشت.

شایع‌ترین و تنها عارضه جانبی در مصرف قرص، سردرد بود که با مصرف استامینوفن و ادامه مصرف قرص خوراکی کنترل شد و تنها عارضه جانبی در مصرف اسپری، تنگی نفس بود. در هر دو شکل دارو هیچ تغییر مهم آزمایشگاهی دیده نشد. هر چند که فعالیت بیولوژیک در دسترس قرص خوراکی دسموپرسین (۵-۱٪) به دلیل جذب کم از دستگاه گوارش در مقایسه با مخاط بینی کم است در ایجاد اثر ضد ادراری (افزایش اسمولالیت ادراری به بیش از ۴۰۰ میلی‌اسمول به ازای کیلوگرم) حداقل به مدت ۹-۷ ساعت در افراد سالم و در بیماران مبتلا به دیابت بی‌مزه مرکزی موثر و موفق می‌باشد (۲۱).

در یک مطالعه ۶ ماهه (۲۸) که جهت تعیین اثربخشی قرص خوراکی دسموپرسین در مقایسه با اسپری آن انجام شد مشاهده گردید که این دارو حتی در دوزهای بسیار کم (۱۲/۵ میکروگرم در روز) اثر مطلوبی بر کنترل دیوروز اسمولالیت ادرار دارد و این بیماران مصرف قرص خوراکی دسموپرسین را به اسپری آن ترجیح داده بودند.

Fjellestad P. (۲۴) و We stegren (۱۳) در ۲ مطالعه جداگانه، اثربخشی و بی‌عارضه بودن قرص دسموپرسین در درمان دیابت بی‌مزه مرکزی را ارزیابی نمودند.

در مطالعه Fjellestad مصرف داروی خوراکی در درمان دیابت بی‌مزه مرکزی در ۸ بیمار بررسی و مشاهده گردید که اثربخشی دارو طی ۱ و ۳/۵ سال بعد از درمان مشابه بوده است.

بیماری به خوبی در تمام بیماران مورد مطالعه کنترل شده بود و میانگین حجم ادرار روزانه ۱۷۰۰ میلی‌لیتر بود و پرادراری شبانه وجود نداشت.

در مطالعه حاضر در هیچ یک از بیماران عارضه جانبی یا تغییر مهم آزمایشگاهی در زمان مصرف قرص دیده نشد. هم چنین هیچ ارتباطی بین دوز مورد نیاز قرص با دوز مصرفی قبلی اسپری و سن یا وزن بیمار وجود نداشت.

Lam و همکاران (۳۱) مطالعه‌ای رابه مدت ۱ سال روی ۱۰ بیمار چینی بزرگسال و مبتلا به دیابت بی‌مزه مرکزی که قبلاً با اسپری دسموپرسین کنترل شده بودند، انجام دادند.

تمام بیماران تحت درمان با قرص خوراکی دسموپرسین قرار گرفتند و دارو به خوبی تحمل شد و با قطع مصرف آن عارضه خطرناکی رخ نداد.

این مطالعه نشان داد که شکل خوراکی دارو قادر به ایجاد دیوروز قابل ملاحظه و پایدار در مقایسه با مصرف اسپری می‌باشد.

بر اساس نتایج به دست آمده از یک مطالعه ۷ ساله روی ۲۵ بیمار بالغ مبتلا به شب ادراری شدید (۲۲)، مصرف طولانی مدت قرص خوراکی دسموپرسین بی‌خطر بوده و پاسخ درمانی بهتر و مطلوب‌تری با مصرف طولانی مدت قرص ایجاد می‌شود و با قطع مصرف قرص، اثر ضد ادراری دارو تا مدت‌ها باقی می‌ماند.

در مورد اثر بخشی قرص خوراکی دسموپرسین، در مطالعه انجام شده به مدت ۳ هفته در مقایسه با پلاسبو (۳۳) دیده شد که شب ادراری به میزان ۵۰٪ در ۳۹٪ بیماران که تحت درمان با قرص بودند در مقایسه با ۵٪ بیماران تحت درمان با پلاسبو (با اختلاف آماری معنی‌دار  $P < 0/0001$ ) کاهش یافته است.

تعداد دفعات ادرار در شب حدود ۴۴٪ با مصرف قرص در مقایسه با ۱۵٪ در گروه پلاسبو ( $P < 0/0001$ ) کاهش یافته بود.

تنها مشکلی که در مصرف شکل خوراکی دارو وجود دارد، فعالیت کم بیولوژیک در دسترس آن [کمتر از ۱٪ (۲۰) و ۵٪ (۳۶)] می‌باشد بنابراین حداقل یک افزایش ۱۰ برابر در دوز خوراکی در مقایسه با شکل اسپری داخل بینی آن جهت رسیدن به نتایج مطلوب در زمان مصرف اسپری لازم است (۲۰).

در مطالعه‌ای دیگر اثربخشی و تحمل شکل خوراکی دارو در ۱۲ بیمار بالغ مبتلا به دیابت بی‌مزه مرکزی بررسی شد (۳۰).

تغییر واضحی در وزن بدن، فشار خون و شاخص‌های بیوشیمیایی خون دیده نشد و عارضه جانبی ایجاد شده خفیف بود.

شکل خوراکی دسموپرسین می‌تواند جای‌گزین مناسبی برای شکل اسپری این دارو باشد (۳۰). عوارض جانبی دسموپرسین معمولاً خفیف بوده و تکرار شونده نیست (۲۶).

دوزهای بالای اسپری داخل بینی دسموپرسین موجب ایجاد سردرد گذرا و حالت تهوع می‌شود (۲۱ و ۲۷) که این حالت با کاهش دوز مصرفی برطرف می‌شود. شایع‌ترین عارضه جانبی مصرف قرص، ( $> \frac{1}{100}$ ) سردرد می‌باشد (۳۳).

در یک مطالعه بالینی (۲۱) روی گروه کنترل ۶۳۸ نفری، سطح AST سرم در ۴ بیمار ۶ ماه بعد از مصرف ۶۰۰-۲۰۰ میکروگرم در روز قرص خوراکی دسموپرسین افزایش یافته بود.

دو نفر از این بیماران افزایش AST را به میزان بالای حد طبیعی داشتند اما در ۴ بیمار در عرض ۹ ماه سطح AST، با وجود ادامه مصرف قرص دسموپرسین، به حد طبیعی بازگشت بنابراین احتمال تأثیر قرص دسموپرسین روی آنزیم‌های سرم، رد شد.

همان‌طور که قبلاً ذکر شد روش مصرف قرص خوراکی بسیار آسان بوده (از راه دهان) و تنظیم دوز دارو توسط بیمار دقیق‌تر از شکل اسپری داخل بینی می‌باشد. هم چنین

در تعدادی از مطالعات دیده شده است که بین دوز قرص خوراکی دسموپرسین مورد نیاز با دوز قبلی اسپری رابطه وجود دارد.

در ۲ مطالعه (۳۴ و ۳۵) که روی بیماران مبتلا به دیابت بی‌مزه مرکزی انجام شد مشاهده گردید که دوز خوراکی مورد نیاز به طور متوسط ۲۰ برابر بیش‌تر از دوز قبلی اسپری جهت کنترل مطلوب حجم ادرار بیماران می‌باشد.

در مطالعه دیگری (۳۱) در ۱۰ فرد چینی بالغ این نسبت با مصرف اسپری<sup>۱</sup> در مقایسه با قرص خوراکی بود. در مطالعه حاضر حداکثر دوز مصرفی قرص خوراکی ۰/۱ میلی‌گرمی دسموپرسین ۸۰۰ میکروگرم در روز و در مورد اسپری داخل بینی ۶۰ میکروگرم در روز بود و دیده شد که دوز خوراکی مورد نیاز جهت کنترل مطلوب حجم ادرار در بیمار ۱۸ برابر بیش‌تر از دوز مصرف قبلی اسپری داخل بینی می‌باشد.

ذکر این نکته لازم است که در مطالعه حاضر تصمیم‌گیری برای تعیین میزان دوز قرص خوراکی یا اسپری مورد نیاز برای هر فرد، به‌طور جداگانه و براساس علائم عمومی و بروز یا عدم بروز کاهش فشار خون، وزن مخصوص و میزان حجم ادرار ۲۴ ساعته صورت گرفت زیرا توصیه شده است که دوز دسموپرسین برای هر بیمار به صورت جداگانه و براساس پاسخ‌دهی وی تعیین شود (۲۱).

در تعدادی از بیماران مانند بچه‌ها در سنین مدرسه، با توجه به شیوع بالای بیماری تنفسی فوقانی یا سرماخوردگی در ایام تحصیل، آلرژی فصلی و شرایط مشابه‌ای که منجر به احتقان بینی و در نتیجه اختلال در جذب اسپری داخل بینی دسموپرسین می‌شود و نیز با توجه به مشکلاتی که در نگهداری شکل اسپری وجود دارد (باید در یخچال نگه داری شود)، قرص خوراکی جای‌گزین مناسبی برای اسپری دسموپرسین (۱۳، ۲۰، ۲۵، ۲۷ و ۳۲) می‌باشد با این تفاوت که حداقل فاصله مطلوب (۳۶) ۱۲ ساعت بعد از آخرین دوز اسپری می‌باشد.

Reeves WB., Bichet DG., Andreoli TE. Williams Text book of Endocrinology, 9 th ed., Philadelphia, W.B Saunders company, 1998, PP: 341-87.

8- Diabetes Insipidus. <http://members.tripod.com/enotes/d-insipius.htm>.

9- NIDDK: Diabetes. Insipidus. <http://www.niddk.nih.gov/health/kidney/pubs/insipidus/insipidus.htm>.

10- Diabetes Insipidus. <http://gusfm.georgetown.edu/wlchjj/netscut/endocrinology/diabetes-insipidus.html>.

11- Chan.J.Diabetes.Insipidus. <http://www.emedicine.com/ped/topic580.htm>.

12- Rittig S., Jensen AR., Jensen KT., Pedersen EB. Effect of food intake on the pharmacokinetics and antidiuretic activity of oral desmopressin(DDAVP) in hydrated normal subjects, Clinical Endocrinology, 1998, 48: 235-41.

13- Westgren U., Wittstrom C., Harris AS. Oral desmopressin in central diabetes insipidus, Arch Dis Child, 1986, 61(3): 247-50.

14- DDAVP. (desmopressin.acetate). for. diabetes. insipidus. [http://WWW.childrensch.org/fp/pdfs/DDAVp\\_ForDiabetesInsipidus.pdf](http://WWW.childrensch.org/fp/pdfs/DDAVp_ForDiabetesInsipidus.pdf).

15- Fjellestad PA., Paulsen O., D'Agay AL. Central diabetes insipidus: Oral treatment with d DAVP, Regul pept; 1993, 45: 303.

16- Robertson GL., Harris A. Clinical use of vasopressin analogues, Hos pract, 1989, 24: 114-39.

17- Weitzman RE., Kleeman CR. The clinical physiology of water metabolism. Part II: renal mechanisms for urinary concentration, diabetes insipidus, Wet J Med, 1979, 131: 486-515.

جهت نگه‌داری شکل خوراکی دسموپرسین نیازی به یخچال(برخلاف اسپری) نیست.

عوارض جانبی قرص خوراکی مانند شکل اسپری آن کم بوده و بی‌خطر و قابل کنترل می‌باشد.

این شکل دسموپرسین در ایران در دسترس است بنابراین مصرف داروی خوراکی دسموپرسین به عنوان یک روش درمانی قابل قبول و مناسب مطرح بوده و حتی جای‌گزین مناسبی برای اسپری در درمان C.D.I به خصوص در مواردی مانند رینیت و التهابات حاد یا مزمن بینی و در زمان مسافرت به خصوص به مناطق گرمسیر می‌باشد.

ذکر این نکته لازم است که جهت ارزیابی دقیق دوام و قدرت اثربخشی شکل خوراکی در مقایسه با شکل اسپری آن به زمان طولانی‌تری جهت مطالعه نیاز می‌باشد.

#### منابع

1- Drugs. Approved. By. FDA. Drug. Name: Desmopressin. Acetate(DDAVP). [http://www.centerwatch.com/patient/drugs/dru\\_54.html](http://www.centerwatch.com/patient/drugs/dru_54.html).

2- RPR launches DDAVP<sup>(tm)</sup> Tablets for central diabetes insipidus(CDI). [http://www.pslgroup.com/dg\\_960209c.htm](http://www.pslgroup.com/dg_960209c.htm).

3- Baylis PH. Investigation of suspected hypothalamic diabetes insipidus, Clinical Endocrinology, 1995, 43: 507-10.

4- The. Pituitary. Foundation. Diabetes. Insipidus. <http://www.pituitary.org.uk/resources/di.shtml>.

5- Diabetes.insipidus. <http://www.geocities.com/Tokyo/5830/diabetes-insipidus.htm>.

6- Adis International Desmopressin(minirin.DDAVP) focus on urological. Indication. <http://www.minirin.com/site/minirin-com/pdf/minirin.pdf>.

7- Fjellestad PA., Paulsen OD., Agay AL., Posterior pituitary and water metabolism. In:

- of oral 1-desamino-8-D-arginine Vasopressin. 1. Studies in adults and children, *J Clin Endocrinol Metab*, 1986, 63(1): 129-32.
- 28- Fjellestad A., Czernichow P. Central diabetes insipidus in children. V. Br treatment with a vasopressin hormone analogue(DDAVP), *Acta Paediatr Scand*, 1986, 75(4): 605-10.
- 29- Boulgourdjian EM., Martinez AS., Ropelato MG., Heinrich JJ., Bergada C. Oral desmopressin treatment of central diabetes insipidus in children, *Acta Paediatr*, 1997, 86(11): 1261-2.
- 30- Mendoza MF., Cardenas TH., Montero GP., Brauo RL. Desmopressin tablets in treatment of patients with central diabetes insipidus, *Cir Ciruj*, 2002, 70(2): 93-7.
- 31- Lam KSL., Wat MS., Choi KL. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, long-term efficacy and safety of oral 1-deamino-8-vasopressin in adult patients with central diabetes insipidus, *Br J Clin pharmacol*, 1996, 42: 37985.
- 32- Lackgren G., Lilja B., Neveus T., Stenberg A. Desmopressin in the treatment of severe nocturnal enuresis in adolescents-a 7-year follow up study, *BJU International*, 1998, 81(53): 17-23.
- 33- Minirin. Tablets, Desmopressin. acetate. <http://www.medsaf.govt.nz/profs/Datasheet/m/Minirin.tab.htm>.
- 34- Janknegt RA., Zweers HMM., Delaere PJ. Oral desmopressin as a new treatment modality for primary nocturnal enuresis in adolescents and adults: a double-blind, randomized, multicenter study, *J Urol*, 1997, 157: 51317.
- 35- Fjellestad PA., Tubiana RN., Harris A., Czernichow P. Central diabetes insipidus in children. Antidiuretic effect and pharmacokinetics of intranasal and peroral 1-deamino-8-D-arginine Vasopressin, *Acta-Endocrinol-Copenh*, 1987, 115(3): 307-12.
- 18- Moses AM., Notman DD. Diabetes insipidus and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion(SIADH), *Adv Intern Med*; 1973, 27: 73-100.
- 19- Cunnah D., Ross G., Besser GM. Management of cranial diabetes insipidus with oral desmopressin(dDAVP), *Clin Endocrinol*, 1986, 24: 253-7.
- 20- Desmopressin: Role.in.bed.wetting. <http://otc.isu.edu/~das/PRESENTATIONS-2000/Desmopressin.PDF>.
- 21-The.comprehensive.resource.for.physicians.drug.and.illness.information.DDAVP.Tablets. <http://www.rxmed.com/b.main/b2.pharmaceutical/b2.prescribe.html>.
- 22- Cunnah D., Ross G., Besser GM. Management of cranial diabetes insipidus with oral desmopressin(DDAVP), *Clin Endocrinol(Oxford)*; 1986, 24: 2537.
- 23- Fjellestad PA., Wille S., Harris AS. Comparison of intranasal and oral desmopressin for nocturnal enuresis, *Arch Dis Child*, 1987, 62: 6747.
- 24- Fjellestad PA., Laborde K., Kindermans C. Water balance hormones during long-term follow up of oral dDAVP treatment in diabetes insipidus, *Acta Paediatr*, 1993, 82: 7527.
- 25- Rumpazzo AL., Boscaro M., Mantero F., Piccitto R. Clinical evaluation of desmopressin(DDAVP in diabetes insipidus: solution vs tablets), *Minerva Endocrinol*, 1992, 17(1): 37-41.
- 26- Mattiasson A., Abrams P., Van Kerrebroeck P., Walter S., weiss J. Efficacy of desmopressin in the treatment of nocturia: a double-blind placebo-controlled study in men, *BJU International*, 2002, 89(9): 855-62.
- 27- Williams TD., Dunger DB., Lyon CC., Lewis RJ., Taylor F., Lightman SL. Antidiuretic effect and pharmacokinetics



36- DDAVP.Tablets(desmopressin.acetate)0.2 mg, Bed. Wetting.treatment.that's.easy.to.take, Rev.2002. <http://www.aventispharma-us.com/PLs/DDAVP-tab-TXT.html>.

37- Desmopressin: Clinical.pharmacology, indications.and.dosage.<http://www.rxlist.com/cgi/generic/2/desmopr-ad.htm>.

## Comparison of the Effect of Desmopressin(DDAVP) Tablet and Intranasal Spray on the Treatment of Central Diabetes Insipidus

<sup>I</sup> \***B.Larijani, MD**    <sup>II</sup> **O. Tabatabaei, MD**    <sup>III</sup> **A. Soltani, MD**    <sup>IV</sup> **E. Taheri, Pharm.D**  
<sup>III</sup> **M. Pajoohi, MD**    <sup>V</sup> **M.H. Bastanhagh, MD**    <sup>VI</sup> **M. Mahmoudi, Ph.D.**  
<sup>II</sup> **F. Bandarian, MD**    <sup>VII</sup> **N. Mohammad Zadeh, BS**

### Abstract

Desmopressin (intranasal spray or drop, IV injection or tablet) is a drug choice for the treatment of central diabetes insipidus and the intranasal spray is a more common treatment. In the present study, the efficacy and side effect of oral desmopressin was compared with the intranasal spray. This before-after clinical trial study was performed on 14 outpatients (9F, 5M, age 14-50Y) with central diabetes insipidus treated with intranasal spray of desmopressin. Weight, pulse rate (PR), blood pressure (BP) (sitting-standing), biochemical profile, serum electrolytes, 24h urine volume, specific gravity of urine and LFT were measured before and after the study. No clinically significant change was noted with regard to weight, PR, BP, blood chemistry, electrolyte and urinalysis. Reported single adverse effects were headache (43%) in tablet group and dyspnea (7%) in spray group. Both of the drug modes were able to control polyuria and nocturia. The antiduretic dose-equivalence ratio for intranasal to oral desmopressin was 1:18. Spray was reported superior in terms of rapid onset of action and duration of antiduretic action in 100% and 75% of cases, respectively. Tablets were more available and much more easily consumed as reported by patients (86%). In conclusion, treatment with tablets offers a good alternative to the intranasal route, especially in patients with chronic rhinitis or common cold and similar conditions.

**Key Words:**    1) Central Diabetes Insipidus    2) Desmopressin

### 3) Side Effects

**I)** Professor of Endocrinology and Metabolism. Endocrinology and Metabolism Research Center. Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran. (\*Corresponding Author)

**II)** General Practitioner. Researcher of Endocrinology and Metabolism Research Center, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.

**III)** Assistant Professor of Endocrinology and Metabolism. Endocrinology and Metabolism Research Center. Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.

**IV)** Pharmacist. Researcher of Endocrinology and Metabolism Research Center. Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.

**V)** Professor of Endocrinology and Metabolism. Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.

**VI)** Professor of Statistics. Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.

**VII)** BS in Laboratory Sciences. Researcher of Endocrinology and Metabolism Research Center. Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.