

DDAVP – 40 LET PRVÉHO SUPERAKTIVNÍHO VASOPRESINU. OBJEV A SOUČASNÝ PRAKTICKÝ VÝZNAM

Motto: I canterburský arcibiskup je z 60% jen voda. (Platí doslova). J.B.S. Haldane v E.H.F. Baldwin: The Nature of Biochemistry. Cambridge University Press, Cambridge 1966.

Bei meiner Arbeit hat mir eigentlich niemand geholfen; diejenigen, die mich dabei behinderten, will ich nicht aufzählen, denn dies würde zuviel Platz erfordern. (Neplatí, naštěstí, doslova). Stanislaw Lem: Die Sterntagebücher des Weltraumfahrers Ijon Tichy. Verlag Volk und Welt, Berlin 1961.

MILAN ZAORAL

V r. 1949–1989 vědecký pracovník Ústavu organické chemie a biochemie Československé akademie věd, 166 10 Praha 6, Flemingovo nám. 2. Současná adresa: Na Louko-ti 12, 160 00 Praha 6

Došlo 14.5.07, přijato 11.7.07.

Klíčová slova: objev, vlastnosti, výroba DDAVP, DDAVP v lékařské praxi, DDAVP inovace

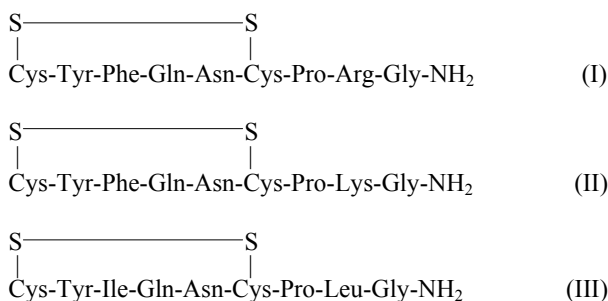
Obsah

1. Úvod
2. Základní úvahy
3. Od disociace antidiuretického a presorického účinku k DDAVP
4. Základní vlastnosti DDAVP
5. Zobecnění získaných poznatků
6. Struktura postranního řetězce bazické aminokyseliny v poloze 8 a biologické účinky vasopresinů. 8-D-substituce a 1-desaminace
7. Cesta DDAVP do výroby
8. DDAVP v lékařské praxi. Úvodní poznámka
 - 8.1. Terapie diabetes insipidus centralis
 - 8.2. Terapie enuresis nocturna
 - 8.3. Test na maximální koncentrační kapacitu ledvin
 - 8.4. Terapie hemofilie A a von Willebrandova syndromu
 - 8.5. DDAVP při uremiích
 - 8.6. DDAVP v chirurgii
 - 8.7. Další aplikace DDAVP
9. Inovace DDAVP
10. Závěr

1. Úvod

Vasopresiny, LVP a AVP (obr. 1), jsou neurohypofyzární, peptidové hormony, které jsou důležitým homeostatickým faktorem savčího a tedy i lidského organismu. Hormonem lidského organismu je AVP. Vasopresiny mají dva hlavní biologické účinky: diurézu snižující, antidiuretický účinek (AD) a účinek na krevní tlak. U savců krevní tlak zvyšují, mají presorický účinek (BP), u ptáků snižují, působí tedy depresoricky. Kromě toho mají reziduální účinky příbuzného hormonu oxytocinu (OT) (obr. 1 a tab. I). Z hlediska biologických účinků jsou vasopresiny látkami polyfunkčními, což má z praktického hlediska své zřejmé nevýhody.

V polovině 60. let minulého století – *hora ruit* – jsme se v naší tehdejší laboratoři Peptidy II Ústavu organické chemie a biochemie Československé akademie věd v Praze (ÚOCHB ČSAV), zabývali výzkumem vztahů mezi chemickou strukturou vasopresinů a jejich biologickými účinky. Práci jsme zaměřili atraktivním, ale v té době velmi riskantním směrem, tj. na přípravu látek s co nejvyšším a co nejjistším AD (cit.¹). Bylo zřejmé, že tyto látky, skutečné adiretivy, by byly nejen teoreticky, ale také prakticky zajímavé. Na praktický význam výzkumu byl tehdy kladen – *per fas nefasque* – velký důraz.



Obr. 1. Primární struktura AVP (I), LVP (II) a OT (III)

Tabulka I
Biologické účinky LVP, AVP a OT^a

Sloučenina	AD	BP	UT
LVP	209±10	243±3	4,7±0,5
AVP	429±42	380±38	16±4
OT	5±1	5±1	450±30

^a Hodnoty biologických účinků uvedené v tabulce jsou převzaty z publikací (cit. 4,7,23)

2. Základní úvahy

Klíč k přípravě látek s vysokým a specifickým AD jsme spatřovali v 8-D-substituci, tj. ve změně konfigurace bazické aminokyseliny v poloze 8 vasopresinové molekuly. Důvody, které nás k tomu vedly, jsem několikrát popsal dříve^{1–8}. Pro ty, kterým stále uniká podstata věci a snaží se parazitovat na DDAVP tým, že deformují základní racionálně objevu, opakují:

Polohu 8 jsme vybrali za místo pro provádění strukturních změn na základě jejího významu pro kvalitu a kvantitu biologických účinků vasopresinů (OT jsme při tom považovali za analog vasopresinů^{9,10}). Byl znám značný počet přirozených analogů modifikovaných v této poloze (tab. II). Když tedy Příroda mohla provádět v této poloze strukturní změny, proč ne my. Není bez zajímavosti, že polohu 8 považují někteří autoři za velmi citlivou na strukturní změny¹¹.

Při úvahách o typu strukturních změn jsme vycházeli z plauzibilní představy o interakci vasopresinu se dvěma typy receptorů, antidiuretickým a presorickým. Bylo logické předpokládat, že tyto interakce budou odlišné povahy

a tedy že strukturní změny v poloze 8 ovlivní biologické účinky vasopresinu odlišným způsobem. Občas se nám vytýkalo, že existovala, v nejlepším případě, jen 50% pravděpodobnost, že se tak stane požadovaným způsobem a že pozitivní výsledek, který jsme získali, byl v tomto směru náhodný. Tito glosátoři však přehlédli existenci analogů^{12–17} uvedených v tabulce III. Z jejich vlastností jsme usuzovali na větší citlivost BP na stereochemické strukturní změny v poloze 8 než účinku AD. Na výzkumu dvou ze tří uvedených analogů jsem se podílel, takže jsem měl informace „z prvé ruky“ a dovedl jsem je správně využít. Na základě toho jsem zvolil jako strukturní změnu změnu konfigurace, ve snaze docílit maximální delokalizaci postranního řetězce bazické aminokyseliny v poloze 8.

Změnou konfigurace v poloze 8 jsme se snažili dosáhnout – a také dosáhli – disociace AD a BP, nikoliv prodloužení biologických účinků. Každý, kdo má alespoň elementární představu o enzymatické degradaci vasopresinů v organismu ví, že pokus o prodloužení biologických účinků vasopresinů pouhou změnou konfigurace v poloze 8 je absurdní.

Tabulka II
Přirozené analogy vasopresinů a oxytocinu^a

	S							S		
Arginin vasopresin	Cys	Tyr	Phe	Gln	Asn	Cys	Pro	Arg	Gly-NH ₂	
Lysin vasopresin								Lys		
Arginin vasotocin			Ile					Arg		
Fenypresin		Phe						Lys		
Oxytocin			Ile					Leu		
Mezotocin			Ile					Ile		
Valitocin			Ile					Val		
Izotocin			Ile	Ser				Ile		
Glunitocin			Ile	Ser				Glu		
Aspartocin			Ile	Asn				Leu		
Poloha	1	2	3	4	5	6	7	8	9	

Pozn.: Schematicky je vyznačen disulfidový most mezi Cys¹ a Cys⁶. ^a Další údaje k látkám uvedeným v tabulce lze nalézt v publikacích (cit. 1,4,5,7,10). Zaslouží zmínky, že vasotocin, mezotocin, valitocin a aspartocin byly připraveny synteticky dříve, než byly izolovány z přírodního materiálu

Tabulka III

Oxytocinové a vasopresinové analogy se zvýšenou specifičností antidiuretického účinku syntetizované před DDAVP

Sloučenina	AD	BP	UT	Lit.
[Phe ³]OT ^a	30	3	20	12,14
[D-Leu ⁸]OT	slabý účinek	0	20	15
[Tly ⁸]VP	400±50	35±5	5	16,17

^aOxypresin

3. Od disociace antidiuretického a presorického účinku k DDAVP

Náš přístup byl úspěšný. Hned prvý analog, který jsme podle něj připravili^{18,19} [D-Dab⁸]VP, měl v podstatě vlastnosti, které jsme hledali, tj. měl značný a značně specifický AD (tab. IV). Důvod, proč jsme připravili tento analog jako prvý, byl jednoduchý. V té době, ve druhé polovině 60. let, byla totiž kyselina D-2,4-diaminomáselná jedinou bazickou aminokyselinou konfigurace D, kterou jsme měli k dispozici v dostatečném množství. Zaslouží zmínky, že diastereomerní látku, all-L-sloučeninu, jsme připravili^{18,20} již ve druhé polovině 50. let a referovali²¹ jsme o ní na Kongresu IUPAC v Mnichově (1959). Byl to druhý vůbec připravený vasopresinový analog a prvý se značnými biologickými účinky (tab. IV). Od [D-Dab⁸]VP vedla cesta přímo, přes [D-Lys⁸]VP a [D-Arg⁸]VP (cit.^{22,23}) k DDAVP, tj. k [Mpr¹, D-Arg⁸]VP (cit.²⁴).

4. Základní vlastnosti DDAVP

DDAVP má minimálně o dva řády vyšší AD ve srovnání s AVP, nepatrný BP a snížené reziduální účinky OT (tab. IV). V literatuře se setkáváme s širokým rozpětím hodnot pro AD DDAVP (což závisí na způsobu stanovení AD). Při stanovování AD metodou podle Sawyera²⁵ modifikovanou Pliškou a Rychlíkem²⁶, má závislost účinku na logaritmu dávky exponenční podobu a příslušná křivka není paralelní s křivkou standardu (LVP nebo AVP). Velikost AD DDAVP nelze tedy vyjádřit jedním číslem.

Pro nízké nadprahové dávky jsme udávali pro AD DDAVP hodnotu 870 IU mg⁻¹. Pro terapeutické dávky jsme hodnotu AD DDAVP odhadovali na 50 000 IU mg⁻¹, což později, v nezávislé studii, potvrdil Vávra se spolupracovníky²⁷. Metoda podle Plišky a Rychlíka používá chirurgicky preparované pokusné zvíře (krysa potkan, dále jen krysa), které má zavedenou žaludeční sondu, voperovanou kanylu do močového měchýře a je v alkoholové narkóze. Velký rozptyl výsledků jsme zprvu přičítali nízké kvalitě pokusných zvířat, která jsme měli tehdy k dispozici, a účinkům stresu. Stres ovlivňuje nejen sekreci adrenalinu, ale také vasopresinů²⁸. AD vysokých dávek DDAVP podávaných pacientům při rozsáhlých chirurgických zásazích, se prakticky neprojevuje (viz kapitola DDAVP v chirurgii). A „sawyerovská krysa“, nebo krysa podle Plišky a Rychlíka chcete-li, je operované a narkotizované zvíře. Podle mého názoru nebyla také brána v úvahu existence vodního a solného centra v mezimozku, které je spojeno nervovými drahami s prodlouženou míchou²⁹. Nebyla tedy vzata v úvahu neuronální složka mechanismu antidiurezy, která může být významně ovlivněna chirurgickou přípravou a premedikací pokusného zvířete. Abychom se tomu všemu vyhnuli, obrátili jsme se k metodě podle Burna³⁰, která používá intaktní, nestresované zvíře. Metoda podle Burna nám poskytla mnohem konzistentnější, uspokojivé výsledky. Metoda podle Burna je také podstatně bližší klinickému experimentu a klinické praxi než metoda podle Plišky a Rychlíka. Pacienti by asi protestovali, kdyby měli být připravováni a premedikováni jako „sawyerovská krysa“ při hodnocení biologického účinku antidiuretik vasopresinového typu.

Tabulka IV

Analogy připravené na cestě k DDAVP

[X ⁸]VP	AD	BP	UT	Lit.
Dab	120±30	149	3,5	18,20,21
D-Dab	120±30	3,6	0,1	18,19
D-Lys	6–10	0,75	0,4	22,23
D-Arg	114	4,1	0,4	22,23
[Mpr ¹ , D-Arg ⁸]	50445±9840	0,96	5,1	24

5. Zobecnění získaných poznatků

Na papíře to vypadá vše velmi jednoduše a snadno. V počátcích naší práce jsme však nevěděli, jak obecný je vliv změny konfigurace v poloze 8 a není-li rušen dalšími strukturními změnami, což mělo zásadní význam pro cílelou konstrukci vasopresinových analogů. Abychom si tyto otázky objasnili, uskutečnili jsme v létech 1966–1979 dosti rozsáhlou studii, během níž jsme syntetizovali a re-syntetizovali celkem 28 vasopresinových analogů. Získané výsledky jsme shrnuli v přehledu⁴ publikovaném v r. 1985. Vedly k těmto závěrům: Změna konfigurace bazické aminokyseliny v poloze 8 vasopresinové molekuly vede, prakticky obecně, k analogům s výrazně zvýšenou specifíčností AD, způsobenou snížením BP. Změna konfigurace má dominantní postavení, tj. její vliv není rušen zavedením dalších strukturních změn do vasopresinové molekuly. *Změna konfigurace v poloze 8 vede tedy k nové skupině vasopresinových analogů, vyznačující se vysokou specifíčností AD.* Délka postranního řetězce bazické aminokyseliny v poloze 8 ovlivňuje v L-řadě velikost a částečně i specifíčnost AD. V D-řadě ovlivňuje velikost AD a jen nepatrně jeho specifíčnost.

6. Struktura postranního řetězce bazické aminokyseliny v poloze 8 a biologické účinky vasopresinů. 8-D-substituce a 1-desaminace

Nyní, po uplynutí více než 20 let od zveřejnění souhrnné tabulky⁴, doplňujeme naši předchozí studii o korelaci vztahů mezi biologickými účinky analogů obsahujících v poloze 8 bazické aminokyseliny o sudém a lichém počtu uhlíkových atomů.

Srovnávali jsme 6 skupin analogů uvedených

v tabulce V. V jednotlivých skupinách jsme zprůměrovali hodnoty AD analogů obsahujících v poloze 8 bazické aminokyseliny o sudém a lichém počtu uhlíkových atomů v postranním řetězci. Výsledky jsou uvedeny v tab. VI. V L-řadách, jak vyplývá z tab. VI, je AD zřetelně vyšší u analogů obsahujících v poloze 8 bazickou aminokyselinu o sudém počtu uhlíkových atomů, v D-řadách je AD vyšší u analogů obsahujících v poloze 8 bazickou aminokyselinu o lichém počtu uhlíkových atomů. Tento nálezn je nesporně zajímavý a v oblasti biologicky účinných peptidů nový. Odráží, velmi pravděpodobně, rozdíly v prostorovém uspořádání vasopresinových analogů a jejich interakci s V2 receptory v ledvinách.

AD DDAVP a strukturně podobných látek je výsledkem kooperativního působení 8-D-substituce a 1-desaminace. Relativní příspěvek těchto strukturních změn vyplývá ze srovnání změn velikosti průměrného AD a BP při přechodu z amino-L-řady do desamino-L-řady, ze změn biologických účinků pozorovaných při analogických přechodech v D-řadě a při přechodech z L-řad do D-řad (tab. VII). 1-Desaminace způsobuje v L-řadě značné zvýšení AD (ze 125 na 721; 5,8×) a nesignifikantní snížení BP (226–220; 1,03×). Specifíčnost AD vypočtená z poměrů AD/BP pro jednotlivé analogy, vzrostla sice 29× ve srovnání s amino-L-řadou, ale BP zůstává při tom vysoký. 1-Desaminace v D-řadě způsobuje značné zvýšení AD (111–415; 3,7×) a nevýznamné zvýšení BP (5,5–6,2; 1,13×), BP zůstává při tom velmi nízký. 8-D-substituce způsobuje v aminořadě a desaminořadě malé snížení AD (125–111; 1,13× a 721–415; 1,7×) a velké snížení BP (226–5,5; 41× a 220–6,2; 35×) (tab. VII). Hlavním faktorem při disociaci AD a BP je 8-D-substituce. 1-Desaminace má jen malý vliv na poměr mezi AD a BP a při přípravě vasopresinových analogů s vysokým a vysoce specifickým AD má jen podpůrný, potenciační význam.

Tabulka V
Srovnání skupin analogů

Aminokyselina v poloze 8		Řada												
		L			dL ^b			D			dD ^c			
	C ^a	AD	BP	AD/BP	AD	BP	AD/BP	AD	BP	AD/BP	AD	BP	AD/BP	
I	Dap	1	50	109	0,5	1097	14	78	160	21	8	953	23	41
II	Dab	2	120	149	0,8	1373	450	3	120	3,6	33	360	2,0	176
III	Orn	3	88	360	0,2	202	355	0,6	60	0,2	250	590	4,8	123
IV	Lys	4	209	243	0,9	301	126	2,4	8	0,7	11	3,8	1,0	3,6
V	Hly	5	159	267	0,6	634	153	4,1	207	1,8	113	170	0,5	340
VI	Dap(G)	1	--	--	--	7500	49,1	152	--	--	--	43500	2,7	16100
VII	Nar	2	--	--	--	90500	150	60	--	--	--	10000	16,3	613
VIII	Arg	3	400	430	0,9	1300	370	3,5	--	--	--	50000	0,9	52000
IX	Har	4	--	--	--	5500	274	20	--	--	--	1500	0,5	3000

Hodnoty AD a BP uvedené v tabulce, použité pro výpočet dat uvedených v tabulce VI, jsou převzaty z přehledného článku⁴ str. 567.

^a Počet uhlíkových atomů v postranním uhlíkovém řetězci bazické aminokyseliny v poloze 8, ^b dL = desamino-L, ^c dD = desamino-D

Tabulka VI

Průměrný AD vasopresinových analogů obsahujících v poloze 8 bazické aminokyseliny o sudém nebo lichém počtu uhlíkových atomů v postranním řetězci

Skupina	L ^a	dL ^a	D ^a	DD ^a	dL ^b	DD ^b
lichý počet	99	644	142	571	4400	46 750
sudý počet	164	837	64	182	48 000	5750

^a Analogy lysinového typu (I–V, tab. V), ^b analogy argininového typu (VI–IX, tab. V)

Tabulka VII

Relativní vliv 8-D-substituce a 1-desaminace na průměrnou velikost a specifčnost AD

Biologický účinek	1 L ^a	2 dL ^a	3 D ^a	4 DD ^a	5 dL ^b	6 DD ^b
AD	125	721	111	415	26200	26250
BP	226	220	5,5	6,2	211	5,1
AD/BP	0,6	17,6	83	137	59	1,8·10 ⁴

Vliv 8-D-substituce ilustruje srovnání sloupců 1,3; 2,4 a 5,6. Vliv 1-desaminace srovnání sloupců 1,2 a 3,4; ^a analogy lysinového typu (I–V, tab. V), ^b analogy argininového typu (VI–IX, tab. V)

7. Cesta DDAVP do výroby

Když byly nesporně atraktivní vlastnosti DDAVP nezávisle potvrzeny v tehdejší Výzkumném ústavu pro farmacii a biochemii³¹ a když orientační klinické testy prokázaly jeho vysokou účinnost při substituční terapii *diabetes insipidus*³², bylo rozhodnuto zavést jej urychleně do výroby a lékařské praxe. To je složitá, pracná a zdlouhavá procedura, kterou se zde nemůžeme podrobněji zabývat. Jednotlivé stupně realizačního procesu jsou chronologicky zachyceny v tab. VIII, převzaté z mé přednášky na 28. Peptidovém sympoziu⁸. Jak je z tab. VIII patrné, byl DDAVP vyráběn v České republice asi 28 let. V letech 1973–1975 byl produkován na ÚOCHB ČSAV, poněvadž podnik, který měl zajišťovat výrobu, nebyl na ni včas připraven. Oficiálně byla výroba v České republice zahájena v r. 1976. Preparát byl záhy zařazen mezi společensky nezbytná léčiva a jeho výroba byla subvencována státem. V podniku Léčiva np., závod 03 v Modřanech, byla výroba DDAVP skončena v r. 1989. V období 1976 až 1989 nevyvolal DDAVP v ČR žádnou zvláštní pozornost. Jeho roční produkce nepřesáhla několik set gramů. V r. 1989–1999 vyráběla DDAVP v ČR firma Ferring-Léčiva. Rok 1999 znamená definitivní konec výroby DDAVP v ČR.

V r. 1971 byla licence na výrobu DDAVP prodána švédské firmě Ferring AB, Malmö. Tato firma věnovala DDAVP zaslouženou pozornost. Stimulovala a podporovala klinický výzkum, organizovala konference, sympo-

zia, atd. Není divu, že produkce DDAVP měla u této firmy stále rostoucí tendenci. Jeho roční výroba se v současnosti odhaduje na 30–40 kg. To je, vyjádřeno v korunách, za použití běžných cenových relací, $10,5 \cdot 10^9 - 14 \cdot 10^9$ Kč. Což je velmi slušný výsledek na preparát typu DDAVP.

8. DDAVP v lékařské praxi. Úvodní poznámka

Tuto pasáž koncipuji poněkud šířeji tak, aby umožňovala reálné zhodnocení významu DDAVP. Funkci vasopresinů můžeme ilustrovat jednoduchým způsobem. Ledvinami proteče asi 600 ml plazmy/min. (tj. cca 864 l/24 h). Z 600 ml plazmy se vytvoří asi 120 ml min⁻¹ (tj. cca 173 l/24 h) glomerulárního filtrátu. Z tohoto množství se zhruba 90 %, tj. cca 156 l/24 h vrací do organismu pasivní rezorpcí v ledvinách. Ze zbylých asi 17 l/24 h se zase asi 90 % vrací do organismu, ale rezorpcí řízenou vasopresinem. Zbytek, cca 1,5 l/24 h, odchází z organismu jako moč. Při úplném selhání vasopresinového regulačního mechanismu odtéká z organismu renální cestou minimálně 17 l moče/24 h. Lze si snadno představit, co to znamená, uvážíme-li, že vitální kapacita močového měchýře činí 300 až 600 ml, že ztráta vody vyvolává pocit žízně a že ztrátu vody je nutné nahrazovat*. Vzniká tak velmi nepříjemný stav, který bývá – poněkud naturalisticky – popisován jako život mezi WC a vodovodním kohoutkem. Přesněji řečeno, je to stav vyznačující se polyurií a polydipsií. To jsou symptomy choroby nazývané *diabetes insipidus* (DI), český

* Relevantní údaje lze nalézt v učebnicích lékařské biochemie, fyziologie a anatomie.

Tabulka VIII

Cesta DDAVP do výroby a lékařské praxe

Příhláška patentu:	PV 5996, 15.9.1966.
Patent:	č. 132685, 15.6.1969.
Publikace:	1967 (cit. 24).
Základní farmakologický výzkum:	ÚOCHB ČSAV 1965–1966.
Podrobný farmakologický výzkum:	Výzkumný ústav pro farmacii a biochemii, Praha 1966–1968. Závěrečná zpráva, Praha 1968.
Výrobní předpis:	Adiuretin SD, DDAVP. ÚOCHB ČSAV, Praha 1972.
Předklinické testy:	III. Klinika pro interní medicínu, LF UK Praha, 1966–1968 (cit. 32).
Klinické testy:	tamtéž, 1968–1972.
Rozšířené klinické testy:	tamtéž, 1972–1975.
Prodej licence:	Licence na výrobu a využití DDAVP byla prodána švédské firmě Ferring AB, Malmö, 1972.
Výroba DDAVP v ČSSR a ČR:	ÚOCHB ČSAV Praha, 1973–1975. Léčiva np. závod 03, Praha, 1976–1989. Ferring-Léčiva, Praha, 1989–1999.
Výroba lékové formy:	Ferring-Léčiva, Jesenice u Prahy, 1999–2006.
Výroba DDAVP (desmopressinu) u firmy Ferring AB, Malmö:	1972 až dosud.
Zavedení DDAVP do lékařské praxe:	V ČSSR od r. 1972, komerční název Adiuretin SD-Spofa, od r. 1999 komerční název Adiuretin [FERRING-Léčiva].
Objem výroby:	V ČSSR a ČR nepřekročil množství několika set g rok ⁻¹ . Objem výroby DDAVP (desmopressinu) u firmy Ferring AB se odhaduje na 30–40 kg rok ⁻¹ .

úplavice žíznivá, lidově žíznivka. Pro orientační informaci viz např.³³. Polyurie je ovšem různá, podle stupně rozvoje choroby. Za polyurii se považuje stav, kdy je množství vyloučené moče vyšší než 3–4 l/24 h. Pro informaci: z 59 pacientů sledovaných na III. Interní klinice Fakultní nemocnice UK v Praze během testování DDAVP, mělo 30 pacientů (51 %) diurézu 4–10 l/24 h a 29 pacientů (49 %) diurézu 10–20 l/24 h a vyšší. Z toho 6 pacientů mělo diurézu vyšší než 20 l/24 h.

Sekrece vasopresinu není v průběhu dne konstantní. V nočních hodinách je vyšší než ve dne. V nočních hodinách se proto tvoří menší množství moče, což je z fyziologického hlediska důležité. Pokud je cirkadiánní rytmus sekrece vasopresinu porušen, tj. když se v nočních hodinách uvolňuje do krevního řečiště méně vasopresinu, tvoří se větší množství moče, které pak přesahuje vitální kapacitu močového měchýře a vznikají tak podmínky pro velmi nepříjemnou chorobu, pro noční pomočování dětí (*enuresis nocturna*, EN), která ale postihuje i asi 1 % dospělé populace. Jak DI tak EN jsou choroby, které neohrožují přímo život pacienta, ale způsobují mu vážné psycho-

logicko-sociální problémy (k EN viz např.^{34–36}).

8.1. Terapie diabetes insipidus

DI není našťástí příliš časté onemocnění. Podle starších údajů připadá 15–16 nemocných na 100 000 obyvatel. Nyní jsou tato čísla podstatně vyšší, díky rostoucímu počtu dopravních nehod nezřídka spojených s poraněním hlavy a poškozením hypotalamo-neurohypofyzární oblasti. Hlavní způsob léčby DI spočívá, podobně jako u *diabetes mellitus* (úplavice cukrová), v substituční terapii, tj. do organismu dodáváme chybějící hormon. Až do zavedení DDAVP, používaly se k tomuto účelu preparáty založené na LVP a AVP nebo na směsi obou hormonů. Všechny tyto preparáty měly řadu nevýhod. Především nízký a krátkodobý účinek (2–3 h u LVP a 4–6 h u AVP) a vedlejší účinky, vysoký účinek na krevní tlak a reziduální účinky oxytocinové. Vysoký presorický účinek AVP a LVP je nebezpečný pro pacienty s refrakterním kardiovaskulárním systémem a prakticky znemožňuje potřebné zvyšování terapeutických dávek. Podobně je tomu u reziduálních

účinků oxytocinových, které jsou nebezpečné pro těhotné ženy. Problém substituční terapie DI vyřešil teprve DDAVP. 1–2 kapky vodného roztoku DDAVP obsahujícího 0,1–0,2 mg DDAVP v 1 ml roztoku normalizují polyurii a polydipsii u většiny pacientů po dobu 12–24 h. DDAVP má jen nepatrný presorický účinek a velmi snížené reziduální účinky oxytocinové. Lze jej tedy aplikovat i u pacientů s oběhovými poruchami a u těhotných žen. U preparátů DDAVP nedochází také k postupné ztrátě účinnosti, která se vyskytuje u preparátů obsahujících LVP a AVP. DDAVP terapie DI je velmi účinná. Ještě dnes, po více než 30 letech DDAVP terapie DI, je DDAVP v této oblasti stále považován za preparát první volby. Je možné namítnout, že počet pacientů trpících DI je nízký. To je pravda z regionálního hlediska, ale ne z hlediska globálního. A současný svět se rychle globalizuje. Pak máme co dělat s počty pacientů zajímavých nejen z humánního, ale také z komerčního hlediska. Vedle vodného roztoku DDAVP jsou dnes na trhu k dispozici i preparáty pro použití *per os*.

8.2. Terapie enuresis nocturna

EN lze definovat jako samovolné pomočování dětí starších 5 let, s frekvencí 1–3× týdně. Příčina EN zůstává dlouho v oblasti dohadů a spekulací. S oblibou bývala spojována s různými psychosomatickými faktory. Dětské enuretice končovali často v psychiatrických léčebnách, kde jim byla aplikována různá, i toxická psychofarmaka, např. tricyklická antidepresiva, což nebyl zrovna nejšetrnější přístup. Není bez zajímavosti, že teprve pozitivní výsledky DDAVP terapie^{37–40} EN obnovily zájem o velikost noční produkce moče u enuretiků⁴¹ a o cirkadiální rytmus vylučování vasopresinu. Tak původně symptomatická DDAVP terapie EN byla vlastně kauzální terapií a přispěla k objasnění příčiny EN. Podobně jako u DI je v současné době DDAVP považován za lék první volby i u EN. Velmi úspěšná je DDAVP terapie EN v akutních případech, jako jsou výlety, zájezdy, krátkodobé pobyty, ap. Při krátkodobé aplikaci (kratší než 3 měsíce) však dochází k recidivám choroby³⁴. Tomu lze zabránit dlouhodobou (více než 8 měsíční) kontrolovanou léčbou⁴⁴. Doporučuje se rovněž kombinace DDAVP terapie se zvukovou signalizací³⁴. DDAVP terapie EN má dva aspekty. Kromě, v podstatě substituční terapie zaměřené na snížení produkce moče v nočních hodinách, jde o vytvoření a fixaci podmíněného „antidiuretického reflexu“. V tomto případě se patrně uplatňuje i pozitivní vliv DDAVP na paměť.

8.3. Test na maximální koncentrační kapacitu ledvin

Používá se při diagnostice ledvinových chorob. Fyziologicky nejpřirozenější je postup založený na žíznění. Pacient nepřijímá tekutiny a sleduje se množství a koncentrace (osmolalita) vylučované moče. Test je dlouhodobý (14–36 h) a pro pacienty nepříjemný a náročný. Problema-

tický je u malých dětí. U batolat a kojenců je prakticky neproveditelný. Dobu testu se podařilo zkrátit aplikací pitressin tannátu⁴⁵ (suspenze tannátu vasopresinů v podzemnicovém oleji). Olejové injekce však byly velmi nepříjemné. Komplikujícím faktorem byl rovněž vysoký BP preparátu. Tyto problémy byly odstraněny náhradou Pitressin tannátu DDAVP. Test založený na použití DDAVP byl zaveden v pediatrii^{46–48}. Byl standardizován a kvantifikován Jandou a spol.⁴⁹ a jeho aplikační možnost byla rozšířena i na batolata a kojence. V těchto případech je nutno provádět test za pečlivé kontroly. Předávkování může vést k vážným komplikacím (intoxikace vodou). V současné době lze DDAVP test použít ve všech věkových kategoriích pacientů^{46–51} a je považován za nejlepší metodu pro stanovení maximální koncentrační kapacity ledvin⁵².

8.4. Terapie hemofilie A a von Willebrandova syndromu

Hemofilie je vážné, především dědičné, ale také získané onemocnění, způsobené poruchami srážlivosti krve. Srážlivost krve je složitý, mnohastupňový proces, na němž se podílí řada faktorů. U klasické hemofilie A chybí v krvi pacienta faktor VIII (antihemofilní globulin), u hemofilie B faktor IX (Christmas factor), u von Willebrandovy choroby faktor von Willebrandův (vWF), který hraje klíčovou roli při adhezi krevních destiček k subendotelové pojivové tkáni. Mírné formy hemofilie se vyskytují mnohem častěji než těžké formy.

Bylo známo, že intravenózní aplikace vasopresinů, pitressinu a AVP, zvyšuje aktivitu aktivátoru plasminogenu^{53–55} a tak ovlivňuje krvácivost. Toto působení se přisuzovalo jednak vasokonstrikčnímu účinku vasopresinů, jednak jejich nespecifickému působení, především schopnosti vyvolávat silnou abdominální bolest. Bylo proto dosti překvapivé, když se ukázalo, že DDAVP, který má jen nepatrný vasokonstrikční účinek a nevyvolává abdominální bolesti, výrazně ovlivňuje aktivátor plasminogenu, faktor VIII a von Willebrandův faktor vWF (cit.⁵⁶). Tento poznatek otevřel pro DDAVP cestu do oblasti terapie krvácivosti⁵⁷.

Standardní způsob terapie hemofilie A, před vstupem DDAVP do této oblasti, spočíval v aplikaci plazmatických koncentrátů faktoru VIII a kryoprecipitátů. Tento postup je nákladný a rizikový. Pacientovi při něm hrozí nebezpečí infekce takovými chorobami, jako jsou hepatitida B a C a AIDS. Riziko přenosu těchto virálních onemocnění se sice postupně snižuje, ale stále zůstává. Kromě toho, další problém aplikace koncentrátů faktoru VIII a kryoprecipitátů, spočívá v omezených zdrojích plazmy, v nízkých výtěžcích při přípravě obou preparátů a v jejich nákladnosti. Využití DDAVP v oblasti krvácivosti byla proto věnována značná pozornost. Souborné základní informace lze nalézt např. ve Sborníku pracovní sekce (workshop) věnované použití desmopresinu (DDAVP) při poruchách krvácivosti²⁸. V současné době se DDAVP doporučuje pro terapii mírných forem hemofilie A a typu 1 von Willebrandova

syndromu. DDAVP terapie je méně nákladná ve srovnání s používáním koncentrátů faktoru VIII a kryoprecipitátů a pacienti nejsou vystaveni riziku infekce. DDAVP lze použít nejen k terapii, ale také k přípravě koncentrátů faktoru VIII a kryoprecipitátů. Spotřeba výchozí plazmy se v tomto případě snižuje zhruba o 1/2 (cit.²⁸, str. 227).

8.5. DDAVP při uremiích

Ke krvácivosti dochází i při akutním i chronickém selhání funkce ledvin. Krvácivost komplikuje řadu lékařských ošetření a vyšetření nemocných, jako jsou chirurgické zásahy, trháni zubů, biopsie ap. Má značný podíl na celkové úmrtnosti mezi uremickými pacienty. Příčina krvácivosti u uremiků je komplexní povahy. Etiologie choroby není dosud dostatečně známa.

K částečnému zlepšení poruch hemostázy dochází po dialyzách^{58,59}, které jsou součástí celkové terapie uremiků, ale neodstraňuje se tak nebezpečí krvácivosti. Pozitivní efekt mají transfuze červených krvinek^{60,61} a podávání erythropoietinu⁶². Velmi dobré výsledky byly získány při aplikaci kryoprecipitátů⁶³, které obsahují velké množství vyšemolekulárních von Willebrandových multimerů. Nevýhodou tohoto postupu je obtížná reprodukovatelnost výsledků a nebezpečí přenosu hepatitidy B a C a AIDS na pacienta. DDAVP nemá tyto nevýhody^{64,65} a je účinný i v případech, kdy kryoprecipitáty selhávají. Ve srovnání s nimi je tedy DDAVP výhodnější. Nevýhodou DDAVP je relativně krátkodobý účinek a pokles účinnosti při opakovaném podávání⁶⁶. Jako nejvýhodnější se dosud jeví aplikace konjugátů estrogenů⁶⁷. Účinek nasazuje sice až po několika hodinách, ale je dlouhodobý, trvá až 14 dnů. DDAVP je vhodný pro zvládnutí akutních stavů, konjugátů estrogenů pro dlouhodobou terapii.

8.6. DDAVP v chirurgii

Při rozsáhlých, nicméně poměrně často prováděných chirurgických zásazích, jako jsou srdeční operace (bypass) a náhrady kyčelního kloubu (totální endoprotéza), dochází ke značné ztrátě krve. Bylo logické pokusit se využít v těchto případech hemostatických účinků DDAVP. Výsledky této aplikace se očekávaly se značným optimismem. Klinická realita byla střizlivější (cit.²⁸, str. 177, 191, 203). V případech, kdy zmíněné chirurgické zásahy probíhaly bez komplikací, premedikace pacienta DDAVP nesnížila ztrátu krve, v řadě případů ji dokonce zvýšila. Jinak tomu bylo u operací srdce s komplikovaným průběhem, kdy byl pacient např. delší dobu zapojen na mimotělní oběh. U těchto případů docházelo k významnému snížení ztráty krve. U diskutovaných rozsáhlých chirurgických zásahů nelze používat DDAVP paušálně, nýbrž je nutné pečlivě volit jeho aplikaci případ od případu. V tomto kontextu zaslouží zmínky, že antiuretický účinek vysokých dávek DDAVP, které se používaly při rozsáhlých chirurgických zásazích, se prakticky neprojevoval a nevyvolával komplikace.

8.7. Další aplikace DDAVP

Kromě lékařské praxe a klinické diagnostiky, zmíněné v předchozím, využívá se DDAVP jako standard ve farmakologii a jako selektivní agonista při výzkumu vasopresinových receptorů. Nesporně velmi zajímavé a atraktivní jsou neurotropní a psychotropní účinky DDAVP. Ten, podobně jako LVP, AVP, OT a některé jejich analogy, aktivuje prvky učení a paměti. DDAVP má zřejmě pozitivní vliv na posttraumatickou amnézii a retrogradní amnézii při elektrošokové terapii. Mohl by se také uplatnit při odvykací terapii alkoholismu a při terapii Korsakovova syndromu. V oblastech, zmíněných v předchozím, však DDAVP soustavněji užíván nebyl. Touto problematikou se proto zde nebudeme zabývat.

9. Inovace DDAVP

Historie DDAVP by nebyla úplná bez zmínky o jejím pokračování. V polovině 80. let (20. století) vyslovila tehdejší SPOFA zájem o inovaci DDAVP. To bylo v té době něco tak neobvyklého, a tak nás to příjemně překvapilo, že jsme se rozhodli projevenému zájmu vyhovět, i když se již tehdy těžiště našeho zájmu přesouvalo do jiné oblasti (imunologie). Při této příležitosti jsme obrátili pozornost na druhý konec vasopresinové molekuly, na její *N*-konec, který obsahuje druhou klíčovou polohu, polohu 3. Výsledky orientačních pokusů, které jsme v této poloze uskutečnili, nebyly bez zajímavosti, ale nebyly v souladu s naším záměrem. Pozornost jsme proto přesunuli k sousední poloze, k poloze 2, interakci (stacking) svázané s polohou 3. Změnu konfigurace v této poloze uskutečnil již V. Hruby a spol.⁶⁸ Podle nich má [D-Tyr²]AVP značný AD a BP, přičemž oba účinky jsou v poměru zhruba 1:1. V našich rukách však [D-Tyr²]AVP (I) vykazoval značně vysoký a značně specifický^{4,69} AD (tab. IX, cit.⁴). Tento poznatek se stal východiskem pro naši další práci. Abychom získali základní informaci, zda lze získat kombinaci 2-D-Tyr substituce s dalšími strukturálními změnami látky požadovaných vlastností, připravili jsme [Mpr¹, D-Tyr²]AVP (II) (cit.⁴). Když jsme získali pozitivní výsledek, (tab. IX), připravili jsme 5 analogů DDAVP: [D-Tyr²]DDAVP (III), [D-Tyr², Abu⁴]DDAVP (IV) a carbaanalogy [Car¹, D-Tyr²]DDAVP (V), [Car¹, D-Tyr², Val⁴]DDAVP (VI) a [Car⁶, D-Tyr²]DDAVP (VII) (cit.⁶⁹) (tab. IX). Analog III má zřetelně vyšší AD než DDAVP, více než o řád nižší BP a má nízký, ale dobře patrný inhibiční účinek na UT. Analogy IV–VII představují nový typ vasopresinových analogů. Mají vysoký (IV, VII) až mimořádně vysoký a zcela specifický AD (V, VI). Působí dokonce jako slabé, ale zcela zřetelné kompetitivní inhibitory BP a UT. Nejméně 2 z uvedených analogů (V, VI) přicházely v úvahu jako nástupci DDAVP, především v preparátech pro použití *per os*. Ve srovnání s DDAVP mají až o řád vyšší a zcela specifický AD. Jejich relativně nízké inhibiční účinky proti BP a UT by se neměly v praxi negativně projevit. Do lékařské praxe se však tyto nesporně perspek-

Tabulka IX

Aktivity vasopresinových analogů obsahujících aminokyseliny konfigurace D v poloze 2 a v polohách 2 a 8

Sloučenina	AD	BP	UT	AD/BP	Lit.
I. [D-Tyr ²]AVP	207±10 10% ^a	194±11 39,5	1,53±0,09 0,01	1,1 126	68 4,69
II. [Mpr ¹ , D-Tyr ²]AVP	100% ^a	483	0,045	104	4,69
III. [D-Tyr ²]DDAVP	120–150% ^a	0,1	inh.	7,1·10 ⁵	4,69
IV. [D-Tyr ² , Abu ⁴]DDAVP	40–60% ^a	inh.	inh.	–	4,69
V. [Car ¹ , D-Tyr ²]DDAVP ^b	790% ^a	pA ₂ 7,2	pA ₂ 7,5	–	69
VI. [Car ¹ , D-Tyr ² , Val ⁴]DDAVP	1000% ^a	pA ₂ 6,8	pA ₂ 7,9	–	69
VII. [Car ⁶ , D-Tyr ²]DDAVP	100–200% ^a	pA ₂ 6,8	pA ₂ 7,8	–	69

^a % účinku DDAVP, ^b Car = Carba

tivní látky bohužel nedostaly.

10. Závěr

V lékařské praxi se využívá především homeostatických a hemostatických účinků DDAVP. DDAVP poprvé uspokojivě vyřešil starý problém, substituční terapii *diabetes insipidus centralis*. I dnes, po více než 30 letech od zavedení DDAVP do této oblasti, je zde DDAVP stále považován za lék první volby. Podobně je tomu u terapie *enuresis nocturna*, kde se DDAVP velmi dobře osvědčil, zvláště při zvládání akutních situací. Dobré výsledky byly získány i při dlouhodobé léčbě, zaměřené na snížení výskytu recidiv. Léčebný význam DDAVP v oblasti hemofilii dobře vystihuje výrok Světové federace pro hemofilii, který označil desmopressin (DDAVP) za první, oficiálně doporučený preparát pro terapii mírných forem hemofilie A a von Willebrandova syndromu. DDAVP se osvědčil také při léčbě krvácivosti při uremiích. U rozsáhlých chirurgických zásahů (bypass, totální endoprotéza) s komplikovaným průběhem, DDAVP výrazně snižuje ztrátu krve. V klinické diagnostice DDAVP slouží jako pomůcka k rozlišení typu onemocnění. Zavedení DDAVP do testu pro stanovení maximální koncentrační kapacity ledvin umožnilo zrychlení a zjednodušení testu, takže jej lze použít i u dětí nejútlejšího věku. Ve farmakologii se DDAVP používá jako standard, jako selektivní agonista se využívá při výzkumu vasopresinových receptorů, atd. Pod heslem desmopressin (DDAVP) obsahuje odborná literatura přes 3000 citací. Desmopressin (DDAVP) byl řazen mezi 15 nejvýznamnějších vyráběných léků. A to plným právem.

Použité zkratky

V textu jsou použité obvyklé třípísmenné zkratky aminokyselin. Další zkratky:

Mpr	kyselina 3-merkaptopropionová
Dap	kyselina 2,3-diaminopropionová
Dab	kyselina 2,4-diaminomásečná
DapG	kyselina 2-amino-3-guanidinopropionová
Nar	norarginin
Har	homoarginin
Hly	homolysin
Tly	thialysin, thiozin, S-(2-aminoethyl)cystein
Car ^x	náhrada jednoho atomu S disulfidového můstku methylenovou skupinou, v poloze vyznačené indexem
VP	vasopresin
AVP	arginin vasopresin
LVP	lysin vasopresin
OT	oxytocin
AD	antidiuretický účinek
BP	presorický účinek
UT	uterotonický účinek
DI	diabetes insipidus
EN	enuresis nocturna

Pokud není uvedeno jinak, jsou aminokyseliny konfigurace L. All-L vasopresinové analogy jsou považovány za členy L-řad, ty, které obsahují v poloze 8 aminokyselinu konfigurace D, za členy D-řad. Údaje biologických účinků jsou vyjádřeny v mezinárodních jednotkách (IU mg⁻¹), případně jsou vztaženy k aktivitě DDAVP jako standardu.

LITERATURA

1. Zaoral M.: *Doktorská dizertace*, str. 9. Ústav organické chemie a biochemie ČSAV, Praha 1968.
2. Zaoral M.: *Vesmír* 51, 100 (1970).
3. Zaoral M.: *Adiuretin. Závěrečná zpráva*, ÚOCHB ČSAV, Praha 1972.
4. Zaoral M.: *Int. J. Peptide Protein Res.* 25, 561 (1985).
5. Zaoral M. v: *Vztahy mezi strukturou látek a jejich biologickou účinností*. Edice Macro, řada N-

- Monografie, sv. N-13, cyklus Organická chemie sv. 12 (Bláha K., Tichý M., ed.) str. 143. Ústav organické chemie a biochemie ČSAV a Ústav makromolekulární chemie ČSAV, Praha 1985.
6. Zaoral M.: *Chemistry and Biotechnology of Biologically Active Natural Products, 4th Int. Conf.*, str. 1, Budapest 1987.
 7. Zaoral M.: *Česko-Slovenská Pediatrie* 53, 506 (1998).
 8. Zaoral M.: *PEPTIDES 2004, Proceedings of the Third International and Twenty-Eight European Peptide Symposium, Prague 5 – 10 September* (Flegel M., Fridkin M., Gilon Ch., Slaninová J., ed.), str. 113. Kenes International, Geneva 2005.
 9. Schwartz I. L., Livingston L. M.: *Vitamins and Hormones* 22, 261 (1964).
 10. Walter R., Rudinger J., Schwartz I.L.: *Symposium on Antidiuretic Hormones*. *Am. J. Med.* 42, 653 (1967).
 11. Hruby V. J., Smith C. W., v: *The Peptides, Analysis, Synthesis, Biology* (Smith C. W., ed.), sv. 8, str. 77. Academic Press, New York 1987.
 12. Boissonnas R. A., Guttman S., Jaquenoud P. A., Waller J. P.: *Helv. Chim. Acta* 39, 1421 (1956).
 13. Katsoyannis P. G.: *J. Am. Chem. Soc.* 79, 109 (1957).
 14. Rudinger J., Honzl J., Zaoral M.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 21, 770 (1956).
 15. Schneider C.H., du Vigneaud V.: *J. Am. Chem. Soc.* 84, 3005 (1962).
 16. Hermann P., Stalla K., Zaoral M.: *PEPTIDES 1964, Proceedings of the 7th European Peptide Symposium, Budapest* (Bruckner V., Medzihradsky K., ed.), str. 219. Akadémiai Nyomda, Budapest 1965.
 17. Hermann P., Zaoral M.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 30, 2817 (1965).
 18. Zaoral M., Šorm F.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 30, 611 (1965).
 19. Zaoral M., Šorm F.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 31, 310 (1966).
 20. Zaoral M., Šorm F.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 31, 90 (1966).
 21. Zaoral M., Jošt K., Šorm F., Rudinger J.: *Symposium on the Structure, Biogenesis and Synthesis of Biologically Important Oligopeptides. XVIIth Internat. Congress of Pure and Applied Chemistry*, Munich 1959.
 22. Zaoral M., Kolc J., Šorm F.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 31, 382 (1966).
 23. Zaoral M., Kolc J., Šorm F.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 32, 1242 (1967).
 24. Zaoral M., Kolc J., Šorm F.: *Collect. Czech. Chem. Commun.* 32, 1250 (1967).
 25. Sawyer W. H.: *Endocrinology* 63, 694 (1958).
 26. Pliška V., Rychlík I.: *Acta Endocrinol.* 54, 129 (1967).
 27. Vávra I., Machová A., Krejčí J.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 188, 241 (1974).
 28. Grant P. J., v: *Desmopressin in Bleeding Disorders* (Mariani G., Mannucci P. M., Cattaneo M., ed.). NATO ASI Series, Vol. 242, str. 2. Plenum Press, New York 1993.
 29. Hamsík A., Šantavý F.: *Biochemie*, str. 602. Stát. zdrav. nakl., Praha 1962.
 30. Burn J. H., Finney D. J., Goodwin L. C.: *Biological Standardization*, 2. vyd., str. 187. Oxford University Press, Oxford 1950.
 31. Vávra I., Machová A.: *Farmakologie desamino-D-arginin vasopresinu. Závěrečná zpráva*. Výzkumný ústav pro farmacii a biochemii, Praha 1967.
 32. Vávra I., Machová A., Holeček V., Cort J. H., Zaoral M., Šorm F.: *Lancet* 1 1968, 948.
 33. Schück O.: *Poruchy metabolismu vody a elektrolytů v klinické praxi*, str. 53. GRADA, Praha 2000.
 34. Kovács L.: *Detský lékař* 1, 154 (1994).
 35. Kolektiv autorů.: *Česko-Slovenská Pediatrie* 50, (3), 1 (1995).
 36. *Poruchy močení u dětí* (Kovács L., Valanský L., ed.). Osveta, Martin 2001.
 37. Lichardus B., Némethová V., Lehotská V.: *Sov. Med.* 1976(10), 106.
 38. Dimson S.B.: *Lancet* 1 1977, 1260.
 39. Birkášová M., Birkáš O., Flynn M. J., Cort J. H.: *Pediatrics* 62, 970 (1978).
 40. Aladjem M., Wohl R., Boichis H., Orda S., Lotan D., Freeman S.: *Arch. Dis. Child.* 57, 137 (1982).
 41. Poulton E. M.: *Lancet* 2 1952, 906.
 42. Norgaard J. P., Pedersen E. B., Djurhuus J. C.: *J. Urol.* 134, 1029 (1985).
 43. Rittig S., Knudsen U. B., Norgaard J. P., Pedersen E. B., Djurhuus J. C.: *Am. J. Physiol.* 25, 664 (1989).
 44. Lehotská V., Lichardus B., Némethová V.: *Bratislav. Lek. Listy* 72, 670 (1979).
 45. Jones R. V. H., Wardener H. E.: *Brit. Med. J.* 1956, 271.
 46. Aronson A. S., Svenningsen N. W.: *Arch. Dis. Child.* 49, 654 (1974).
 47. Némethová V., Lichardus B., Lehotská V.: *Monatschr. Kinderheil.* 125, 165 (1977).
 48. Helin I.: *J. Urol.* 127, 78 (1982).
 49. Janda J., Marek V., Reitspiesová K., Šikut M., Korous J.: *Česko-Slovenská Pediatrie* 37, 285 (1982).
 50. Nádvořníková H., Schück O., Cort J. H.: *Clin. Nephrol.* 14, 142 (1980).
 51. Delin K., Aurell M.: *J. Urol. Nephrol.* 20, 143 (1986).
 52. Andersson K.-E., Bengtsson B., Paulsen O.: *Drugs of Today* 24, 509 (1988).
 53. Schweck S. A., von Kaula K. N.: *Neurology* 11, 959 (1961).
 54. Mannucci P. M., Barbi G. L.: *Eur. Clin. Invest.* 3, 253 (1973).
 55. Cash J. D., Bader A. M. A., Da Costa J.: *Brit. J. Haematol.* 27, 363 (1974).
 56. Mannucci P. M., Aberg M., Nilsson I. M., Robertson B.: *Br. J. Haematol.* 30, 81 (1975).
 57. Mannucci P. M.: *Blood* 72, 1449 (1988).
 58. Castaldi P. A., Rozenberg M. C., Stewart J. H.: *Lancet* 2 1968, 66.
 59. Remuzzi G., Livio M., Marchiaro G., Mecca G., de Gaetano G.: *Nephron* 22, 347 (1978).

60. Livio M., Marchesi D., Remuzzi G., Gotti E., Mecca G., de Gaetano G.: *Lancet* 2 1982, 1013.
61. Fernandez F., Goudable C., Sic P.: *Br. J. Haematol.* 59, 139 (1985).
62. Moia M., Mannucci P. M., Vizzotto L., Casatis S., Cattaneo M., Ponticelli C.: *Lancet* 2 1987, 1227.
63. Jason P. A., Jubelier S. J., Weinstein M. J., Deykin O.: *N. Engl. J. Med.* 303, 1318 (1980).
64. Mannucci P. M., Remuzzi G., Pusineri F., Lombardi R., Valsecchi C., Mecca G., Zimmermann T. S.: *New Engl. J. Med.* 308, 8 (1983).
65. Vigano G., Mannucci P. M., Lattuada A., Harris A., Remuzzi G.: *Am. J. Haematol.* 32, 31 (1989).
66. Canavese C., Salomone M., Pacitti A., Magiarotti G., Calitri V.: *Lancet* 1 1985, 867.
67. Livio M., Mannucci P.M., Vigano G., Mingardi G., Lombardi R., Mecca G., Remuzzi G.: *New Engl. J. Med.* 315, 731 (1986).
68. Hruby V., Yamamoto D. M., Smith C. W., Walter R.: *J. Am. Chem. Soc.* 101, 2717 (1979).
69. Zaoral M., Bláha I., Lebl M., Barth T.: *PEPTIDES 1986, Proceedings of the 19th European Peptide Symposium, Porto Carras Chalkidiki, Greece, August 31 – September 5* (Theodoropoulos D., ed.), str. 465. Walter de Gruyter, Berlin – New York 1987.

M. Zaoral (1949–1989 *Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Czechoslovak Academy of Sciences, 166 10 Praha 6, Flemingovo nám. 2. Present address: Na Loukotě 12, 160 00 Praha 6*): **DDAVP – 40 Years of the First Superactive Vasopressin. Discovery and Contemporary Importance**

The change of configuration of the basic amino acid in position 8 of the vasopressin molecule (8-D-substitution) impressively shifts the ratio of antidiuretic/

pressor activity in favor of the first one. Vasopressin analogues are thus formed possessing strongly increased specificity of AD. A number of structural parameters of the amino acid side chain in position 8, such as its size, shape, space location and the presence of even and odd numbers of C atoms in it, exert influence on the magnitude and specificity of AD. The combination of 8-D-substitution with additional structural changes yields vasopressin analogues with very high and highly specific AD – even analogues with extremely high and entirely pure AD. One of such compounds [Mpr¹,D-Arg⁸]VP (known worldwide under the commercial name Desmopressin and abbreviation DDAVP) proved useful in medical practice. Both homeostatic and hemostatic properties of DDAVP are exploited. DDAVP satisfactorily solved the old problem of substitution therapy of diabetes insipidus centralis for the first time. For over 30 years it has been considered the drug of first choice in this field. For nearly quarter of a century DDAVP has also been successfully used as the drug of first choice for the treatment of enuresis nocturna in children as well as in adult patients. Hemostatic properties of DDAVP are employed for the therapy of bleeding disorders. The World Organization for Hemophilia declared Desmopressin the first recommended drug for the treatment of milder forms of hemophilia A and von Willebrand's disease. DDAVP corrects bleeding in uremic patients and prevents excessive blood loss in complicated, extensive surgeries. In clinical diagnostics DDAVP helps to differentiate between the types of diabetes insipidus. The frequently performed test on the maximum concentrating capacity of the kidney, based on DDAVP, is considered the best for the purpose. As a selective vasopressin agonist, DDAVP is often used in studies on vasopressin receptors. In pharmacology DDAVP serves as a standard, etc. The key words DDAVP and Desmopressin cover thousands of citations. DDAVP has been included among the 15 most important drugs so far produced.