

Комбінування тіазидоподібного діуретика з петльовим при рефрактерному набряковому синдромі: результати пілотного дослідження ОКСАМИТ (застосування Ксипаміду для подолання декомпенсації при серцевій недостатності)

Л.Г. Воронков, Н.А. Ткач –

від імені колективу дослідників

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

Декомпенсована хронічна серцева недостатність (ХСН) лишається однією з актуальних проблем сучасної кардіології. Становлячи, за різними даними, від 62 до 80% усіх випадків гострої СН [1–3], вона характеризується не тільки високим рівнем внутрішньогоспітальної летальності [4, 5], а й істотними економічними витратами, що насамперед зумовлено вимушеною пролонгацією перебування таких пацієнтів у стаціонарі [6].

З метою подолання рефрактерного набрякового синдрому поряд зі збільшенням дози та внутрішньовенним уведенням петльового діуретика чинні (2016) рекомендації Європейського кардіологічного товариства передбачають перехід на інший петльовий засіб, комбінування останнього з тіазидом або метазолоном, з антагоністом мінералокортикоїдних рецепторів, ультрафільтрацію крові [7]. Додання тіазидного чи тіазидоподібного діуретика до петльового як засіб подолання діуретичної відповіді також закріплене в чинних рекомендаціях із лікування СН Української асоціації кардіологів [8]. Нижче наводимо список діуретиків та їх дози зі згаданого вітчизняного документа, в якому містяться ті сечогінні засоби, що нині мають реєстрацію в Україні (табл. 1).

Серед тіазидних/тіазидоподібних діуретиків, котрі, як згадано вище, виконують роль терапевтичного резерву у відповідних клінічних ситуаціях, пильну увагу привертає до себе ксипамід, що визначається притаманним йому оптимальним балансом діуретичної ефективності

та безпечності в пацієнтів із різним ступенем порушення функції нирок [9]. На відміну від добре відомого в Україні референтного препарату тіазидного ряду гідрохлоротіазиду, ксипамід метаболічно нейтральний, доволі ефективний при низьких значеннях швидкості клубочкової фільтрації ($\text{ШКФ} < 30 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$), чинить лише помірний вплив на екскрецію K^+ [9, 10]. Порівняно з фуросемідом ксипамід характеризується значно повільнішим наростанням натрійуретичної дії та тривалішим діуретичним ефектом, що врешті зумовлює відсутність у нього «рикошетного» ефекту затримки натрію – істотного недоліку, притаманного фуросеміду [11].

Практичне застосування впродовж останніх років у нашій клініці ксипаміду як «діуретика резерву» у хворих на СН із недостатньою ефективністю петльових сечогінних засобів продемонструвало його високу ефективність майже в усіх випадках [12]. Це дослідження було сплановане та виконане з метою наукового обґрунтування доцільності поєднання ксипаміду з петльовим діуретиком у пацієнтів із тяжкою СН та недостатньою діуретичною відповіддю на внутрішньовенну терапію фуросемідом.

Клінічна характеристика пацієнтів та методи їх обстеження

У дослідженні брали участь 50 пацієнтів із декомпенсованою ХСН (III–IV функціональний клас за NYHA), що виникла на тлі ішемічної хвороби серця (ІХС) або дилатаційної кардіоміопатії.

Ксипогама®

Ксипамід 10 мг, 20 мг, 40 мг



ДІУРЕТИК ІЗ ТРИВАЛИМ ЕФЕКТОМ

для лікування пацієнтів із артеріальною гіпертензією й кардіальними, ренальними та гепатогенними набряками¹

- Має виражений діуретичний ефект навіть у пацієнтів із значним зниженням ШКФ²
- Не викликає ефекту рикошету²
- Посилює дію петльових діуретиків²



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату КСИПОГАМА®. **Склад:** діюча речовина: ксипамід: 1 таблетка містить ксипаміду 10 мг, або 20 мг, або 40 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Нетіазидні діуретики з помірно вираженою активністю. Сульфаміди, прості препарати. Код АТС C03B A10. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Артеріальна гіпертензія. Кардіальні, ренальні та гепатогенні набряки. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до ксипаміду, до інших сульфонамідних дериватів або тіазидів чи до інших компонентів препарату; тяжкі порушення функції печінки (прекома та *Coma hepaticum*); важка ниркова недостатність; гіпокаліємія, що не піддається лікуванню; тяжка гіпонатріємія; гіперкальціємія; гіповолемія; подагра; спадкова непереносимість галактози, дефіцит лактази мальабсорбції, глюкози та галактози. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим приймати 1 раз на добу 10–20 мг ксипаміду, як при артеріальній гіпертензії, так і при набряках. Для лікування набряків доза може становити 40 мг ксипаміду. У разі високого ступеня обмеження функції нирок добову дозу ксипаміду можна підвищити до 80 мг. Не рекомендується підвищення дози понад 80 мг ксипаміду на день. **Побічні реакції.** **З боку центральної нервової системи та органів зору:** головний біль, запаморочення, підвищена втомлюваність, незначне порушення зору, посилення існуючої короткозорості. **З боку серцево-судинної системи:** ортостатична гіпотензія, відчуття серцебиття, при високому дозуванні, зокрема при венозних захворюваннях, зростає ризик тромбозу та емболії. **З боку травного тракту:** спастичний біль у животі, діарея, сухість у роті, запор; геморагічний панкреатит, гострий холецистит при існуючій жовчокам'яній хворобі, жовтуха. **З боку шкіри:** алергічні реакції, підвищене потовиділення, анафілактичний шок. **Інші:** тромбоцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз; гіпомагнезіємія; гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпомагнезіємія та гіпохлоремічний алкалоз. **Фармацевтичні характеристики.** **Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки по 10 мг: жовті, круглі таблетки зі «снеп-таб» на одній стороні, практично без запаху; таблетки по 20 мг: білі круглі таблетки зі «снеп-таб» на одній стороні, практично без запаху; таблетки по 40 мг: світло-зелені, круглі таблетки зі «снеп-таб» на одній стороні, практично без запаху. **Р.л. МОЗ України №** UA/6557/01/01, UA/6557/01/02, UA/6557/01/03 від 15.04.2013 р. **Термін придатності.** 5 років. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі +25 °С, в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці! **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері, по 3 або 5, 10 блистерів у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

1. Інструкція для медичного застосування препарату. 2. Huhle G., Leschinger A., Rutzhaupt A., Kult J. Effektive Odemtherapie bei Patienten mit oder ohne Diabetes mittels Xipamid//PERFUSION.— 2003.— 15.— 430–436.



Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для працівників охорони здоров'я. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

Представництво компанії «Вюрваг Фарма ГмбХ і Ко.КГ», Німеччина. 04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62.
E-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua | www.woerwagpharma.kiev.ua

Таблиця 1. Дози діуретиків, які зазвичай призначають хворим на СН

Діуретик	Стартова доза, мг	Звичайна добова доза, мг		
Петльові діуретики				
Фуросемід	20-40	40-240		
Буметанід*	0,5-1,0	1-5		
Торасемід	5-10	10-20		
Тіазидні діуретики				
Гідрохлоротіазид	25	12,5-100		
Метопразол*	2,5	2,5-10		
Індапамід	2,5	2,5-5		
Ксипамід	10	10-40		
Калійзберігаючі діуретики				
	+	-	+	-
	ІАПФ/БРА	ІАПФ/БРА	ІАПФ/БРА	ІАПФ/БРА
Спіронолактон/еплеренон	12,5-25	50	50	100-200
Амilorид*	2,5	5	5-10	10-20
Тріамтерен*	25	50	100	200

Примітки. *Станом на 2017 рік реєстрація в Україні відсутня.
ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II.

Таблиця 2. Клінічна характеристика та структура базисної терапії обстежених пацієнтів

Показник	I група (фуросемід, n=25)	II група (ксипамід, n=25)	p
Чоловіки, n (%)	20 (80)	19 (76)	0,59
Вік, років (M±m)	62,42±2,142	63,52±2,24	0,66
Перенесений інфаркт міокарда, n (%)	11 (44)	10 (40)	0,62
Постійна/персистуюча фібриляція передсердь, n (%)	12 (48)	13 (52)	0,09
Анасарка, n (%)	11 (44)	12 (48)	0,12
Цукровий діабет, n (%)	10 (40)	12 (44)	0,08
САТ, мм рт. ст.	107,917±2,29	108,043±2,52	0,46
Бета-блокатори, n (%)	22 (88)	21 (84)	0,16
ІАПФ, n (%)	9 (36)	10 (40)	0,31
Спіронолактон, n (%)	25 (100)	25 (100)	1,0
Середня добова доза, мг (M±m)	48,96±1,042	49,12±3,81	0,09

Пацієнти перебували на лікуванні у відділі серцевої недостатності ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України».

Критеріями включення в дослідження були: 1) гостро декомпенсована СН за наявності раніше діагностованої ХСН; 2) вік від 18 до 80 років; 3) ШКФ > 15 мл/хв/1,73 м², але <60 мл/хв/1,73 м²; 4) систолічний артеріальний тиск (САТ) >90 мм рт. ст.

У дослідження не були включені пацієнти: 1) I-II функціонального класу за NYHA; 2) у віці <18 та >80 років; 3) із ШКФ <15 мл/хв/1,73 м²

та >60 мл/хв/1,73 м²; 4) з гострими формами ІХС, гострим порушенням мозкового кровообігу; 5) із САТ <90 мм рт. ст.; 6) із гострими інфекційними захворюваннями; 7) зі злоякісними новоутвореннями; 8) із гострими та хронічними захворюваннями нирок і сечовивідних шляхів; 9) з аденомою простати ≥II стадії; 10) із протипоказаннями до призначення петльових і тіазидних діуретиків; 11) які беруть участь у іншому дослідженні.

Кожен з учасників дослідження дав інформовану згоду на участь у ньому. Всім пацієнтам були проведені:

загальне клінічне обстеження, стандартна електрокардіографія та ехокардіографія, лабораторні тести (клінічна гемограма, загальний аналіз сечі, стандартні біохімічні тести (в тому числі сечова кислота – СК), розрахунок ШКФ за формулою СКD-EPI). Щодня всім пацієнтам, які брали участь у дослідженні, проводили оцінку: загального клінічного стану, АТ, добового діурезу, маси тіла (показники фіксували в листок спостереження). Двічі на тиждень у пацієнтів контролювали показники: загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові (калій, креатинін, АСТ, АЛТ, глюкоза), на 1-шу та 10-ту добу оцінювали показник рівня СК. Пацієнти приймали стандартну терапію ХСН, при цьому всі, як правило, отримували антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон).

Усім пацієнтам, які надходили до стаціонару та відповідали критеріям включення в дослідження, з метою активної діуретичної терапії був призначений фуросемід (перорально та внутрішньовенно)

за нижченаведеною схемою. За відсутності адекватної діуретичної відповіді (сумарно <2,5 л за перші 48 год) при збільшенні дози фуросеміду пацієнти були поділені на дві рівні групи випадковим методом:

I група – пацієнти, яким продовжували титрування доз фуросеміду до отримання адекватної діуретичної відповіді;

II група – пацієнти, яким дозу фуросеміду не змінювали, а до схеми лікування (починаючи з 3-ї доби) додавали пероральний прийом ксипогама (Ксипогама) 20-40 мг/добу (рис. 1).

Якщо в пацієнтів I групи вказане поступове збільшення доз фуросеміду до субмаксимальних не приводило до ефективної діуретичної відповіді на 5-ту добу лікування, їм також призначали ксипамід 20-40 мг (підгрупа Ia). Відповідно, до підгрупи Ib увійшли пацієнти із задовільною діуретичною відповіддю на титрування доз фуросеміду.



Рис. 1. Схема проведення дослідження

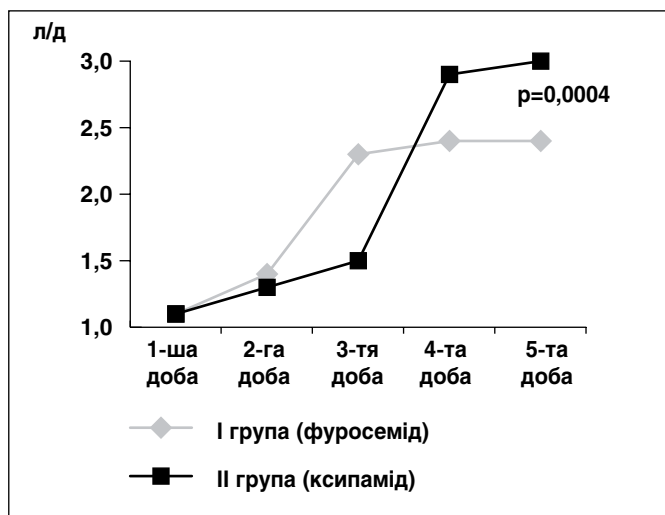


Рис. 2. Динаміка добового діурезу впродовж перших 5 днів спостереження в основних групах обстежених

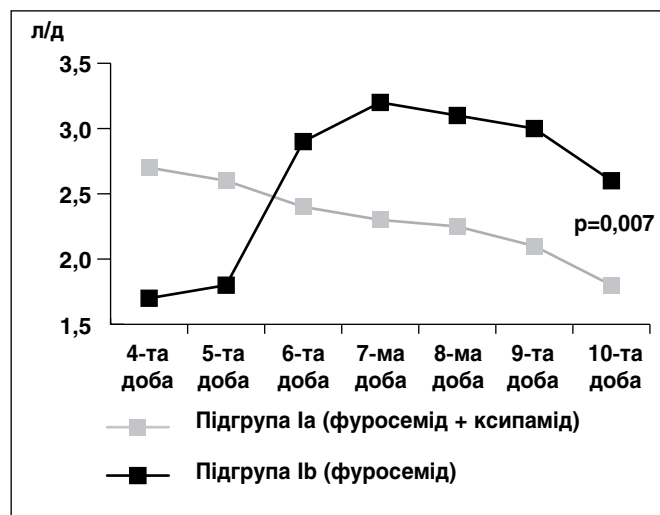


Рис. 3. Динаміка добового діурезу, починаючи з 5-ї доби спостереження, в підгрупах Ia та Ib

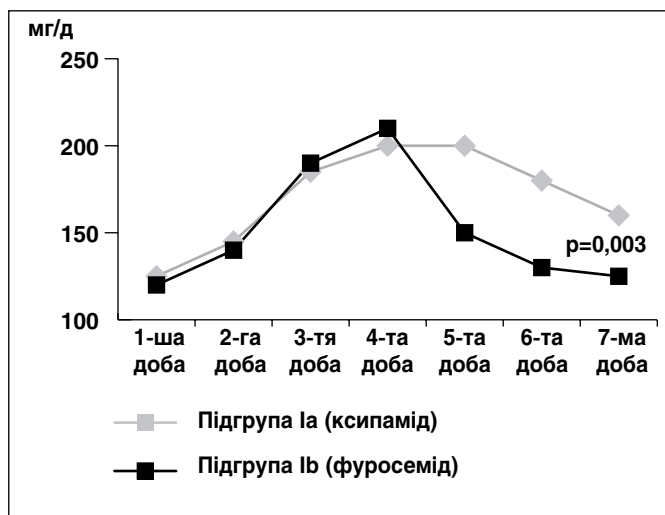


Рис. 4. Дози фуросеміду в підгрупах Ia та Ib упродовж першого тижня спостереження

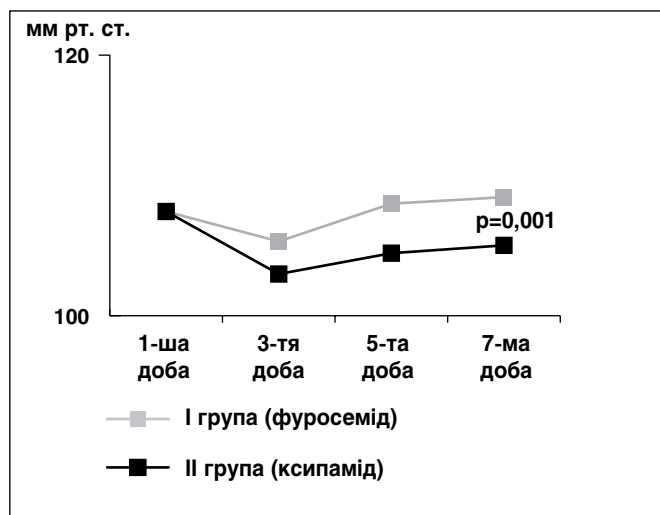


Рис. 5. Динаміка САТ в основних групах досліджених

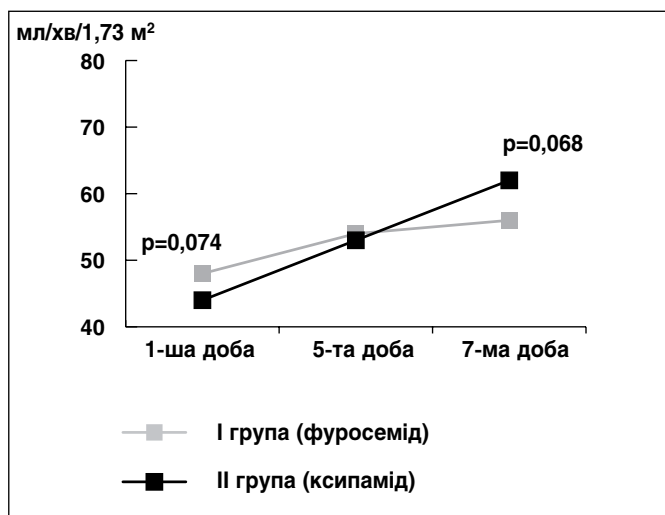


Рис. 6. Динаміка ШКФ у основних групах

Основні групи були зіставні за головними клініко-демографічними показниками та схемами основного лікування (табл. 2).

Статистичний аналіз даних проводився за допомогою програмних засобів – табличного процесора Excel та пакета прикладних програм Statistica v. 6.0, США (розділи Descriptive Statistics, Non-parametric Statistics).

Результати та їх обговорення

Комбінування фуросеміду з ксипамідом 20-40 мг починаючи з 3-ї доби спостереження дало змогу досягти кращої діуретичної відповіді порівняно зі збільшенням доз фуросеміду (рис. 2). Причому достовірно більший об'єм добової сечі спостерігався з моменту приєднання до схеми лікування ксипаміду (рис. 2, 3).

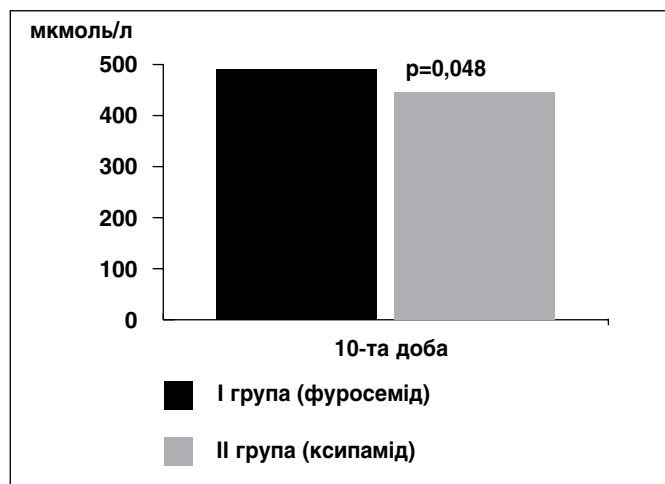


Рис. 7. Рівень СК у крові в основних групах спостереження

У групі ксипаміду спостерігалось менш виражене зниження рівня САТ (рис. 5) під час активної діуретичної терапії, що, можливо, пов'язано з використанням менших внутрішньовенних доз фуросеміду в цій групі пацієнтів.

Покращення ниркової функції (за показником ШКФ) спостерігалось в обох групах, але більш виражене в абсолютних величинах – у групі ксипаміду. Втім, ця різниця не виявилася достовірною (рис. 6).

Наприкінці дослідження рівень СК був достовірно нижчим у групі комбінування ксипаміду зі стабільною дозою фуросеміду порівняно з групою титраційного підвищення доз фуросеміду (рис. 7), попри відсутність достовірної різниці цього показника у вихідному стані ($p=0,089$). Цей факт може розглядатись як підтвердження метаболічної «нейтральності» ксипаміду, продемонстрованої раніше [9]. Подібним чином можна трактувати й відсутність достовірної відмінності між рівнями глюкози крові в основних групах (I та II), обстежених на тлі лікування (рис. 8).

Висновки

Стратегія приєднання ксипаміду до фуросеміду в пацієнтів із тяжкою декомпенсованою СН і недостатньою діуретичною відповіддю на фуросемід є ефективнішою порівняно зі стратегією подальшого нарощування внутрішньовенних доз фуросеміду.

Порівняно з внутрішньовенною монотерапією фуросемідом комбінування останнього з ксипамідом є безпечнішим, оскільки супроводжується меншим ступенем зниження системного АТ, нижчим рівнем СК у крові, а також застосуванням менших добових доз фуросеміду, що є потенційним чинником зниження ризику побічних ефектів останнього, в тому числі ототоксичного.

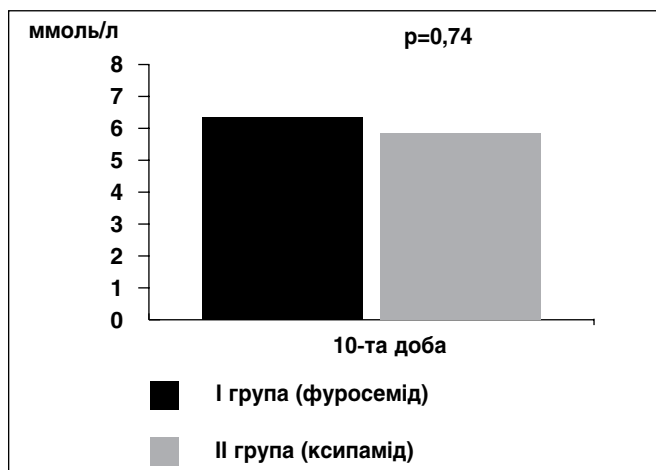


Рис. 8. Рівень глюкози в крові в основних групах спостереження

Результати виконаного дослідження дають змогу рекомендувати ксипамід (Ксипогаму) для більш широкого застосування в лікуванні пацієнтів із СН та рефрактерним набряковим синдромом.

Література

1. Harjola V.P., Follath F., Nieminen M.S., et al. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure // *Europ. J. Heart Failure*. – 2010. – Vol. 12. – P. 239-248.
2. Oliva F., Mortara A., Cacciatore G., et al. Acute heart failure patient profiles, management and in-hospital outcome: results of the Italian Registry on Heart Failure Outcome // *Europ. J. Heart Failure*. – 2012. – Vol. 14. – P. 1208-1217.
3. Logeart D., Isnard R., Resche-Rigon M., et al. Current aspects of the spectrum of acute heart failure syndromes in a real-life setting: the OFICA study // *Europ. J. Heart Failure*. – 2013. – Vol. 15. – P. 465-476.
4. Gheorghiadu M., Vaduganatham M., Bonow R.O., et al. Recognizing hospitalized heart failure as an entity and developing new therapies to improve outcomes // *Heart Failure Clin.* – 2013. – Vol. 9. – P. 285-290.
5. Амосова К.М., Безродний А.Б., Горда І.І. та ін. Клінічна характеристика хворих із гострою некомпенсованою серцевою недостатністю, ефективність стаціонарного лікування, найближчі та віддалені наслідки в умовах реальної клінічної практики: ретроспективне одноцентрове дослідження // *Серце і судина*. – 2015. – № 1. – С. 47-54.
6. Cowie M.R., Anker S.D., Cleland J.G.F., et al. Improving care for patients with acute heart failure: before, during and after hospitalization // *Heart Failure*. – 2014. – Vol. 1. – P. 110-145.
7. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *European Heart Journal Advance Access published*, May 2016 (<http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2016/05/19/eurheartj.ewh128>).
8. Діагностика та лікування серцевої недостатності // *Серцева недостатність*. – 2016. – Додаток № 2.
9. Knauf H., Mutschler E. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of xipamide in patient with normal and impaired kidney function // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 1984. – Vol. 26/4. – P. 513-520.
10. Ткач Н.А. Место тиазидных и тиазидоподобных диуретиков в лечении пациентов с ХСН // *Сердечная недостаточность*. – 2015. – № 3. – С. 71-75.
11. Leary W., Asmal A., Reyes A. Time-courses of the diuretic, natriuretic and kaliuretic effects of xipamide // *Current therapeutic Researcher*. – 1980. – Vol. 27. – P. 16-21.
12. Ткач Н.А. Шляхи подолання тяжкого набрякового синдрому (усна доповідь) // *Науково-практична школа: «Сучасне фармакологічне лікування серцевої недостатності»*. – Запоріжжя. – 7 листопада 2017 р.

Список дослідників – учасників випробування ОКСАМИТ:

Воронков Л.Г. – д. мед. н., професор, завідувач відділу серцевої недостатності ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України» (керівник);
Ткач Н.А. – к. мед. н., ст. н. с. того самого підрозділу (відповідальний виконавець);
Ляшенко А.В. – к. мед. н., ст. н. с. того самого підрозділу;
Парашенюк Л.П. – к. мед. н., ст. н. с. того самого підрозділу;
Дюдін І.О. – к. мед. н., н. с.;
Ліпкан Н.Г. – м. н. с.; **Філатова О.Л.** – м. н. с.,
Солонович А.С. – м. н. с.; **Горбачова В.В.** – аспірант;
Дудник А.Є. – аспірант. ■