

Оптимальный выбор диуретического препарата в практике



В.Ю. Приходько

Клиническую практику семейного врача невозможно представить без использования мочегонных препаратов. Эти лекарственные средства, увеличивающие диурез, уже много десятилетий успешно применяются в медицине с целью уменьшения симптомов и улучшения качества жизни пациентов при отечном синдроме, сердечной недостаточности, асците, артериальной гипертензии (АГ). Многообразие диуретических препаратов, сила диуретического эффекта, влияние некоторых из них на тонус сосудов, гуморальные регуляторные системы позволяют использовать эти лекарственные средства при различных внутренних заболеваниях. Быстрое и мощное действие петлевых диуретиков используется при неотложных состояниях с целью усиления эффекта кардиотонических препаратов, тогда как более мягкое действие, сопровождаемое влиянием на сосудистый тонус, тиазидных и тиазидоподобных средств позволяет эффективно контролировать артериальное давление (АД).

Основное действие диуретиков заключается в угнетении реабсорбции натрия и воды, а следовательно, увеличении объема экскретируемой жидкости, т. е. диуреза. Показаниями к назначению этих препаратов являются АГ, отеочный синдром, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), острая и хроническая почечная недостаточность (ОПН и ХПН), асцит при циррозе печени. В зависимости от выраженности отеочного синдрома и нозологической патологии предпочтение отдается тем или иным лекарственным средствам: петлевым диуретикам — при ОПН и ХПН, при асците, ХСН; тиазидным — при ХСН, АГ; антагонистам альдостерона — при ХСН; тиазидоподобным — при АГ.

Диуретические препараты отличаются по химической структуре, механизму действия на реабсорбцию натрия и воды, фармакокинетике. Характеристика различных диуретиков представлена в таблице (Д.В. Преображенский и соавт., 2000).

Таблица. Фармакокинетические параметры диуретических препаратов			
Препарат	Биодоступность, %	T _{1/2} , ч	Основной путь элиминации
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики			
Гидрохлортиазид	60-80	10-12 (2,5)	Почки
Индапамид	90-100	15-25	Почки + печень (30%)
Клопамид	?	4-6	Почки
Ксипамид	70-90	5-7 (14)	Почки + печень
Метолозон	50-60	8-14	Почки + печень
Хлорталидон	60-65	24-50	Почки + печень
Хлортиазид	33-65	15-27 (1,5)	Почки + печень
Петлевые диуретики			
Буметанид	60-90	0,3-1,5	Почки + печень
Пиретанид	80-90	0,6-1,5	Почки + печень
Торасемид	80-90	0,8-6,0	Почки + печень
Фуросемид	10-90	0,3-3,4	Почки + печень (40%)
Этакриновая кислота	30-35	12	Почки + печень
Калийсберегающие диуретики			
Амилорид	50	6-9 (18-22)	Почки + печень (50%)
Спиронолактон	60-90	14 (1,5)	Почки + печень (20%)
Триамтерен	50	3-5	Почки + печень

T_{1/2} — период полувыведения из плазмы крови; в скобках иные значения T_{1/2}, если они резко отличаются от приведенных.

Диуретическими свойствами обладают также препараты, которые формально диуретиками не являются, но влияют на гемодинамику почек. Воздействуя на клубочек нефрона, эти лекарственные средства усиливают клубочковую фильтрацию, что реализуется в увеличении диуреза. При использовании сердечных гликозидов, ксантиновых производных (эфиллина, пентоксифиллина, кофеина), дофамин, антагонистов кальция, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), сартанов также может наблюдаться увеличение диуреза. Начиная принимать гипотензивные средства, большинство пациентов отмечают повышение частоты мочеиспускания, которое нивелируется к концу 1-й недели приема препаратов. Под воздействием вазоактивных препаратов клубочковая фильтрация увеличивается, но за счет согласованного возрастания реабсорбции этот эффект нейтрализуется; прирост выделения мочи

составляет ≤10% и может остаться незамеченным пациентом.

К основным мочегонным средствам относятся препараты, влияющие на проницаемость канальцев для натрия и воды и блокирующие процессы реабсорбции, — салуретики. Наименее выражен данный эффект у представителей этой группы, действующих на проксимальный отдел канальцев нефрона: они ингибируют обратную реабсорбцию натрия всего на 2-5%. На проксимальный отдел воздействуют ингибиторы карбоангидразы ацетазоламид и осмотические диуретики (маннитол). Ацетазоламид назначается при черепно-мозговой травме, глаукоме в течение 3-4 дней, может использоваться короткими курсами для усиления действия других диуретиков (петлевых) в условиях алкалоза (рис. 1).

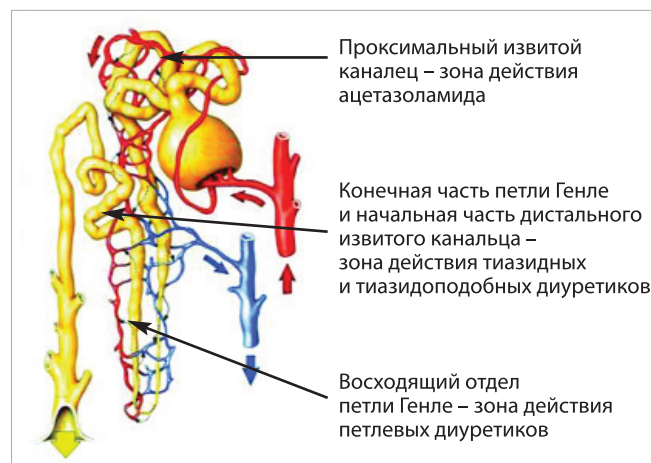


Рис. 1. Зоны действия диуретиков

Препараты, влияющие на петлю Генле и дистальные извитые канальцы нефрона, занимают ведущее место в лечении пациентов с АГ, застойной СН, почечной недостаточностью, циррозом печени, отеочным синдромом. В восходящей части петли Генле реабсорбируется до 30% натрия, поэтому влияние на этот участок сопровождается наиболее выраженным диуретическим эффектом. Широкое распространение получили петлевые диуретики, действующие на уровне широкого восходящего отдела петли Генле и препятствующие реабсорбции от 15 до 30% отфильтрованного натрия. К этим лекарственным средствам относятся фуросемид, торасемид, буметанид, этакриновая кислота. Петлевые диуретики блокируют активность транспортера Na⁺/2Cl⁻/K⁺ в клетках канальцев на протяжении всего восходящего сегмента петли Генле. Прирост диуреза при адекватной дозе этих препаратов может превышать 100% от исходного и сохраняется даже при сниженной функции почек (при клиренсе креатинина не ниже 5 мл/мин). К дополнительным свойствам петлевых диуретиков относятся умеренное снижение активности карбоангидразы и возможность стимуляции синтеза простагландина E₂. Классический представитель этой группы, фуросемид обладает мощным, но непродолжительным диуретическим эффектом, положительно влияет на гемодинамику при СН (обеспечивает снижение давления в малом круге кровообращения, конечно-диастолического давления в левом желудочке, уменьшение преднагрузки), но не позволяет контролировать АД при АГ. Сфера применения фуросемида — это сердечная и почечная недостаточность, отеочный синдром. При АГ (в том числе при кризах) препарат назначается только в сочетании с базисной антигипертензивной терапией для устранения отеочного синдрома, уменьшения задержки жидкости в организме.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики (гидрохлортиазид, хлорталидон, клопамид, индапамид, ксипамид, метолозон) действуют на конечный сегмент петли Генле и в начальной области дистальных канальцев, блокируя активность натриево-хлорного транспортера. Эффект

тиазидных диуретиков на реабсорбцию натрия и, следовательно, диурез умеренный (увеличение на 30-50% от исходного) и наблюдается лишь при сохраненной функции почек (при клиренсе креатинина >30 мл/мин).

Тиазидоподобные диуретики второго поколения (например, индапамид) реализуют эффект и при более низких показателях клубочковой фильтрации, что расширяет сферу их применения у пациентов старшего возраста с хроническими заболеваниями почек. Тиазидные и тиазидоподобные препараты отличаются по механизму действия от петлевых диуретиков: тиазидные диуретики влияют как на конечную часть петли Генле, так и на начальную часть дистальных канальцев (на них действие петлевых мочегонных средств не распространяется); точкой приложения этих двух групп диуретиков в эпителиальных клетках канальцев являются различные электролитные транспортеры, что позволяет в некоторых случаях сочетать применение петлевых и тиазидных диуретиков. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики действуют в течение 24 ч и при длительном приеме снижают периферическое сосудистое сопротивление, что позволяет применять их в качестве антигипертензивных препаратов. Механизм антигипертензивного действия этой группы связан со следующими эффектами: уменьшением объема циркулирующей крови и внеклеточной жидкости; вазодилатирующим действием, опосредованным стимуляцией синтеза простаглицлина в сосудистой стенке (при длительном приеме); повышением чувствительности сосудистой стенки к дилаторным воздействиям из-за уменьшения содержания натрия в миоцитах; снижением общего периферического сопротивления. В рекомендациях по АГ Европейского общества кардиологов (2007, 2009) указывается, что диуретики при АГ предпочтительны при наличии изолированной систолической гипертензии (ИСГ) у лиц пожилого возраста и при застойной сердечной недостаточности. Неблагоприятные метаболические эффекты тиазидов не позволяют использовать их у больных подагрой и ограничивают применение при метаболическом синдроме, гиперлипидемии и нарушенной толерантности к углеводам. Некоторые авторы считают, что индапамид и хлорталидон имеют преимущество перед гидрохлортиазидом, которое ассоциируется не только с большей метаболической нейтральностью, но и с выраженностью антигипертензивного эффекта и более значимым влиянием на прогноз (NICE 127, 2011).

Регулярный длительный прием салуретиков (и тиазидных, и петлевых) сопровождается неблагоприятными эффектами, требующими контроля и коррекции:

- электролитными расстройствами (дефицитом калия и магния);
- метаболическим алкалозом (коррекция — назначение ингибиторов карбоангидразы, устраняющих алкалоз);
- активацией нейрогормональных систем (прежде всего ренин-ангиотензин-альдостероновой) после обильного диуреза, что чревато возникновением повторной задержки жидкости в организме;
- развитием гиперурикемии и увеличением риска подагры;
- ослаблением эффекта при постоянном применении.

Ионообмен (натрия на калий) в дистальных канальцах регулируется воздействием альдостерона на специфические рецепторы. Прием диуретиков, влияющих на дистальные канальцы (калийсберегающие), сопровождается незначительным увеличением диуреза (+20% к исходному) за счет блокады реабсорбции натрия. Они представлены конкурентными антагонистами альдостерона (спиронолактоном, эплереноном) и прямыми блокаторами натриевых каналов в апикальных клетках

препарата в практике семейного врача

дистальных почечных канальцев (триамтереном и амилоридом). Антагонисты альдостерона улучшают прогноз у пациентов с застойной СН, поэтому входят в схемы терапии пациентов с ХСН наряду с ИАПФ и β -адреноблокаторами. Диуретическое действие этих препаратов незначительное, поэтому их назначают чаще в комбинации с петлевыми диуретиками, что позволяет корректировать нежелательное действие последних в виде увеличения экскреции калия.

У пациентов с АГ используются как петлевые (чаще при сопутствующей СН и отеком синдроме), так и тиазидные (в качестве собственно антигипертензивных средств) мочегонные средства (рис. 2). Среди петлевых диуретиков стойкий антигипертензивный эффект, сопоставимый с таковым тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, продемонстрировал торасемид. Тиазидоподобные диуретики (индапамид, ксипамид) обладают вазодилаторными свойствами.

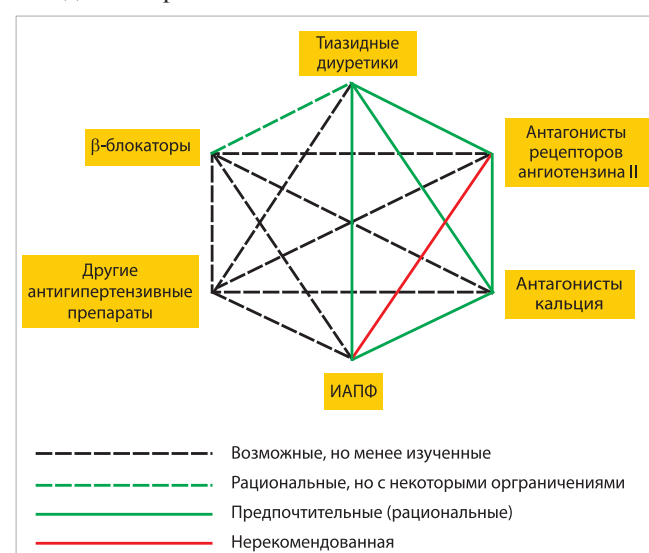


Рис. 2. Рекомендовані комбінації антигіпертензивних препаратів (ESM/ESC, 2012)

Основними відмінностями петлевих і тиазидних/тиазидоподібних диуретиків являються наступні.

1. Тиазидні і тиазидоподібні диуретики застосовуються для довготривалого лікування АГ, тоді як петлеві використовуються при АГ тільки в якості додаткових засобів при отечном синдромі.
2. Ефективність тиазидів зменшується і навіть утрачується при стійкому зниженні швидкості клубочкової фільтрації, тоді як петлеві диуретики зберігають своє діяння.
3. В відмінності від петлевих диуретиків тиазиди мають вазодилаторний діяння.
4. Тиазидні диуретики зменшують екскрецію кальцію, а петлеві її збільшують (Н. Мухін, В. Фомін, 2009).

В лікуванні АГ традиційно застосовуються тиазидні і тиазидоподібні диуретики. Ці препарати входять в п'ять основних груп лікарських засобів для контролю АД. Ці диуретики по їх здатності надавати диуретичне діяння в залежності від наявності ниркової недостатності умовно розділяють на два покоління. Так, препарати першого покоління (гідрохлортиазид, хлорталидон) надають натрійуретичне і диуретичне діяння при швидкості клубочкової фільтрації >30 мл/мін.

Препарати другого покоління (индапамид, ксипамид) ефективні при будь-якій ступені ниркової недостатності. В цьому аспекті їх диуретичне діяння схоже з таковим петлевих диуретиків, хоча суттєво менше виражено.

Благодаря способности реализовывать клинический эффект в условиях существенного снижения скорости клубочковой фильтрации и относительной метаболической нейтральности тиазидоподобные диуретики второго поколения занимают важное место в схемах комбинированной терапии АГ. Представителем этой группы является индапамид. Применение данного препарата в дозе 2,5 мг практически не увеличивает суточное количество мочи и не демонстрирует выраженный диуретический эффект — диурез возрастает при использовании его в дозе 5 мг (очень редко применяется в клинической практике). Индапамид 2,5 мг оказывает вазодилаторное действие,

опосредованное стимуляцией синтеза простаглицина и простаглицина E2, блокадой кальциевых каналов в гладкомышечных клетках, активацией калиевых каналов, повышением активности NO-синтазы. При лечении данным препаратом общее периферическое сопротивление сосудов снижается на 10-18%.

В исследовании J.P. Emeleau и соавт. (2001) было показано, что индапамид оказывает антигипертензивный эффект, сходный с таковым амлодипина, кроме того, при длительном приеме индапамид (в течение года) его эффективность не снижается.

В крупном исследовании PATS (1995) у 5665 пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, терапия индапамидом 2,5 мг в течение 3 лет приводила к снижению АД на 5/2 мм рт. ст. и уменьшала количество инсультов на 29% случаев ($p < 0,001$). Таким образом, индапамид может эффективно использоваться в комплексной вторичной профилактике нарушений мозгового кровообращения. Средний возраст больных, включенных в исследование PATS, составил 60 лет, что позволяет рекомендовать применение данной стратегии при цереброваскулярных заболеваниях у пациентов среднего и пожилого возраста.

Индапамид продемонстрировал значимую клиническую эффективность и у пациентов старческого возраста. В исследовании HUYET ($n=3845$) изучалось влияние индапамид SR на риск развития инсульта у пациентов с АГ в возрасте >80 лет. Возраст пациентов существенно ограничивал возможности увеличить продолжительность их жизни. Тем не менее терапия индапамидом в дозе 1,5 мг/сут (у части пациентов с присоединением периндоприла 2-4 мг/сут) в течение 4 лет снижала общую смертность на 21%. Был сделан вывод, что индапамид позволяет предотвратить 1 смерть среди 40 пациентов, 1 инсульт среди 94 пациентов, 25 тыс. летальных исходов на миллион пожилых людей. Таким образом, терапия индапамидом показала высокую прогностическую эффективность у людей старческого возраста.

Индапамид является эффективной составляющей комбинированной терапии ИАПФ или сартанами. В исследовании PROGRESS было показано, что комбинированная терапия индапамидом и периндоприлом способствует снижению относительного риска инсульта на 28%. Получено существенное уменьшение вероятности геморрагического инсульта (на 50%), что не зависело от наличия у пациента АГ или сахарного диабета 2 типа. В указанном исследовании использовался индапамид в дозе 2,5 мг.

Результаты исследования ADVANCE (2007) развеяли опасения врачей по поводу индапамидом декомпенсации заболевания, повышения уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина у больных сахарным диабетом 2 типа. В исследовании были включены 11 140 пациентов с АГ, сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском. Комбинированная терапия индапамидом и периндоприлом в течение в среднем 4,3 года приводила к снижению риска смерти от сердечно-сосудистых причин на 18%, риска смерти от всех причин на 14%, риска

развития микроальбуминурии на 21%; негативные метаболические эффекты не зарегистрированы.

В исследовании российских ученых ЭПИГРАФ (2005) была продемонстрирована антигипертензивная эффективность индапамид в комбинации с эналаприлом: удалось достичь целевых значений АД у 70% больных АГ. В течение 12 нед лечения нефиксированная комбинация индапамид с эналаприлом позволила снизить АД на 38,8/17,5 мм рт. ст., причем антигипертензивный эффект на зависел от пола, возраста и генеза АГ (эссенциальная или вторичная гипертензия).

Учитывая, что индапамид продемонстрировал высокую эффективность как в качестве монотерапии, так и в комбинации с ИАПФ, следует чаще использовать этот препарат для создания нефиксированных антигипертензивных комбинаций у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Несмотря на отсутствие специальных исследований, логично предположить, что результаты комбинации индапамид с различными ИАПФ (лизиноприлом, эналаприлом, рамиприлом и др.) и сартанами (лосартаном, валсартаном, кандесартаном) будут столь же эффективными в лечении пациентов с АГ, как и исследованные комбинации с периндоприлом.

Таким образом, индапамид относится к препаратам пяти основных групп, рекомендованных для лечения АГ. Данное лекарственное средство обладает выраженной антигипертензивным действием при минимальных негативных метаболических эффектах (нарушение углеводного обмена, гиперурикемия). Индапамид продемонстрировал высокую эффективность и существенное улучшение прогноза при комбинации с антагонистами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

В клинической практике мы используем индапамид 2,5 мг в виде нефиксированных комбинаций с ИАПФ и сартанами у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с метаболическими расстройствами (метаболическим синдромом, сахарным диабетом, дислипидемией, нарушениями пуринового обмена), ограничивающими использование тиазидных диуретиков. Хорошо переносится и, соответственно, обеспечивает высокую приверженность пациентов к лечению индапамид в капсульной форме — Индап 2,5 мг.

Список литературы находится в редакции.

Індап

індапамід

Препарат першої лінії для лікування АГ згідно Рекомендацій Європейського товариства кардіологів (Клас рекомендацій I та Рівень доказовості A)¹

Зменшує гіпертрофію лівого шлуночка²

Не впливає на метаболізм ліпідів та вуглеводів²

Індап
30 капсул
1 капсула містить 2,5 мг індапаміду

Індап
Форма випуску: капсули. Склад: 1 капсула містить 2,5 мг індапаміду. Фармакологічні властивості: нетіазідний діуретик з помірно диуретичною активністю. Код АТС С03В А11. Показання: артеріальна гіпертензія. Побічні реакції. Під час застосування препарату можуть спостергатися побічні дії з боку системи кровообігу та лімфатичної системи; нервової, респіраторної, серцево-судинної, системи зору, органів слуху; ШКТ; шкіри та підшкірної тканини; системи м'язів; нирок та сечовивідних шляхів; лабораторних показників. Протипоказання: підвищена чутливість до сульфамідів або до будь-якого допоміжного компонента препарату, тяжка ниркова недостатність, печінкова енцефалопатія та тяжкі захворювання печінки, період вагітності або годування груддю, гіпокаліємія, дитячий вік. Категорія відпуску: за рецептом. Повна інформація про лікарський засіб знаходиться в інструкції для медичного застосування. Перед застосуванням ознайомтеся, будь ласка, з інструкцією. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

¹ 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehs151; ² Інструкція для медичного застосування препарату Індап.

За додатковою інформацією звертайтеся в Представництво «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.с.» в Україні.

04655, м. Київ, вул. Богатирська, 1А, 2 поверх, Тел.: (044) 251 71 65, office@promedcs.ua, www.promedcs.ua