

Место тиазидных и тиазидоподобных диуретиков в лечении пациентов с ХСН

Н.А. Ткач

ГУ ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является осложнением большинства сердечно-сосудистых заболеваний, не только ограничивающим качество и продолжительность жизни пациентов, но и приводящим к определенным медико-социальным, в том числе экономическим проблемам [30, 31]. Статистические данные свидетельствуют о неуклонном росте распространенности данной патологии в мире [3, 29].

Для любого врача ХСН ассоциируется в первую очередь с наличием отечного синдрома. С избыточным накоплением жидкости связано большинство жалоб пациента (одышка, отеки, сердцебиение, ортопноэ и т.д.). Соответственно, одним из основных принципов терапии ХСН является устранение отечного синдрома, которое достигается путем назначения диуретиков.

Современная база литературных источников, касающихся применения диуретиков при СН, весьма обширна [3, 12, 20, 33]. Несмотря на кажущуюся достаточную изученность данного вопроса, диуретики –

самые неисследованные препараты. С одной стороны, их эффективность и необходимость для лечения больных с сердечной декомпенсацией ни у кого не вызывают сомнений, с другой – проведение плацебо-контролируемых исследований с использованием мочегонных препаратов не представляется возможным по этическим мотивам. Так или иначе, диуретики априори относятся к основным и необходимым препаратам для лечения ХСН [26].

Основная цель терапии мочегонными препаратами заключается в том, чтобы достигнуть и поддержать эуволемическое состояние пациента с помощью их наиболее низких доз. При этом доза диуретика должна регулироваться в соответствии с индивидуальными клиническими потребностями в течение длительного периода (табл. 1). Согласно действующим рекомендациям [26] правильно обученные пациенты могут самостоятельно варьировать дозы мочегонных препаратов, основываясь на данных контроля признаков «застоя» и ежедневного измерения массы тела.

Таблица 1. Диуретики, применяемые при ХСН в Украине

Диуретики	Начальная доза, мг	Диапазон терапевтических доз, мг/сут
Петлевые: фуросемид торасемид	20-40 5-10	40-240* 10-40**
Тиазидные: гидрохлортиазид	12,5-25	25-100
Тиазидоподобные: ксипамид	20-40	40 (80)
Калийсберегающие: спиронолактон, эплеренон	25 – при комбинации с ИАПФ (БРА) 50 – без ИАПФ (БРА)	25-50 – при комбинации с ИАПФ (БРА) 75-150 – без ИАПФ (БРА)

Примечание: ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II.
*При инфузионном введении – 5-40 мг/ч;
**при инфузионном введении – 5-20 мг/ч.

Таблица 2. Исследования с использованием тиазидных диуретиков в лечении и профилактике СН

Автор/год	Название/цель	Пациенты	Лечение	Результат M±m
Dormans, 1996	Открытое исследование Оценка эффективности тиазидов в лечении СН	20 пациентов с тяжелой застойной СН и резистентностью к диуретической терапии, с использованием высоких доз фуросемида	Присоединение гидрохлортиазида к ранее назначенным препаратам	Снижение веса – 6,7±3,3 кг/пац Повышение суточного диуреза – 1166±940 мл (p<0,001) Увеличение натрийуреза – 8±6% (p<0,001) Побочные эффекты – 15/20 пац. с гипокалиемией <3,5 ммоль/л
Davies, 2006	Двойное слепое РКИ Оценка эффективности тиазидов в профилактике СН	33 357 пациентов с АГ с высоким риском в возрасте ≥55 лет	Амлодипин или лизиноприл против хлорталидона	Относительный риск (95% доверительный интервал) Госпитализация в течение 1 года – 2,22 (1,69-2,91) Смерть в течение 1 года – 2,08 (1,58-2,74)

Какому диуретику отдать предпочтение в той или иной ситуации, зависит от фармакокинетики, механизма действия и возможных побочных эффектов [7, 9].

Большинство работ посвящено исследованию петлевых диуретиков как наиболее хорошо изученных и преимущественно назначаемых пациентам с ХСН. Важную роль играют и калийсберегающие диуретики (антагонисты минералокортикоидных рецепторов – АМР), однако в настоящее время они рассматриваются в первую очередь как средства модификации клинического прогноза, применяемые в малых дозах [8, 16, 20]. Вызывает обоснованный интерес место тиазидных и тиазидоподобных диуретиков в лечении ХСН, поскольку они также включены в рекомендации по лечению пациентов с ХСН [26]. В то же время в литературе им уделяется намного меньше внимания, нежели вышеуказанным группам диуретических средств.

Первый тиазидный диуретик гидрохлортиазид синтезирован в 1952 году, а в 1956 году он был внедрен в клиническую практику и стал широко использоваться. Несмотря на многолетнее применение тиазидных диуретиков, они не потеряли своей актуальности и сегодня. Эти препараты отличаются по силе диуретического эффекта от петлевых диуретиков, однако занимают достаточно очерченную «нишу» в лечении пациентов с ХСН. В ряде клинических исследований тиазидные диуретики продемонстрировали свою эффективность у больных с тяжелой застойной (декомпенсированной) СН [8] (табл. 2).

В 2009 году международный комитет экспертов предложил оставить тиазидные диуретики в перечне ВОЗ основных лекарственных средств, применяемых при ХСН, поскольку «тиазидные диуретики являются препаратами для эффективного, недорогого и в целом хорошо переносимого лечения» [1].

При этом гидрохлортиазид рассматривается в качестве препарата сравнения для всего класса тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. Указано, что другие представители этого класса могут быть использованы как альтернативные препараты, в зависимости от качества, цены и наличия на локальных рынках.

В настоящее время различают тиазидные (гидрохлортиазид, хлортиазид, бендрофлюметиазид, циклопентиазид, метиклотиазид, трихлорметиазид, гидрофлуметиазид, бензтиазид) и тиазидоподобные диуретики (хлорталидон, ксипамид, индапамид). Несмотря на различия фармакокинетических характеристик, все они считаются эффективными в сопоставимых дозах. На сегодняшний день обе вышеуказанные группы препаратов рассматриваются преимущественно как «вспомогательные», для преодоления резистентности к диуретической терапии при ХСН [10, 13, 22, 25, 27].

В течение достаточно длительного периода из этой группы препаратов у пациентов с ХСН в Украине использовался только гидрохлортиазид (как зарегистрированный в нашей стране и экономически доступный). В последние годы на отечественном рынке появился представитель тиазидоподобных диуретиков – ксипамид, который, в отличие от Украины, давно известен и успешно применяется во всем мире [14].

По мишени действия тиазидные и тиазидоподобные диуретики практически не отличаются, однако ввиду некоторых различий фармакодинамических свойств обнаруживают различия в их клинической эффективности.

Особенностью фармакодинамики ксипамида является то, что, воздействуя только на начальный отдел дистального почечного канальца, по выраженности своего диуретического эффекта он сопоставим с петлевыми диуретиками (рис. 1). При этом

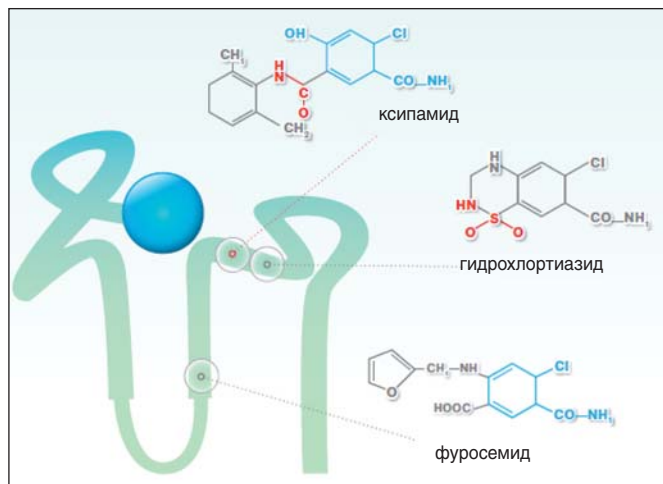


Рис. 1. Химическая структура и мишень действия ксипамида в сравнении с другими диуретиками (J. Greven, 1991)

начало и продолжительность действия соизмеримы с таковыми гидрохлортиазида [11].

Выгодной особенностью ксипамида является двойной путь его элиминации (табл. 3.), что позволяет использовать препарат даже у пациентов с терминальной почечной недостаточностью. В то время как гидрохлортиазид не эффективен при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <40 мл/мин, ксипамид проявляет свою диуретическую эффективность у больных с величиной СКФ 10-15 мл/мин [11, 14]. При этом на фоне приема ксипамида отмечается пролонгированный диурез без нарушения регуляции по цепи канальцево-гломерулярной обратной связи и развития синдрома рикошета [15].

Исследование, включившее пациентов с отеками кардиального, почечного или печеночного генеза, показало, что ксипамид в дозе 40 мг/сут и фуросемид 40 мг/сут увеличивают среднесуточное выделение мочи на 70 и 75% соответственно [8], тогда как в другом исследовании с участием эдематозных больных применение равных доз ксипамида и фуросемида сопровождалось увеличением объема выведенной мочи на 10 и 13% соответственно [19]. У пациентов с декомпенсированной ХСН назначение ксипамида в дозе 40 мг/сут обеспечивало диурез, соответствующий таковому на фоне использования

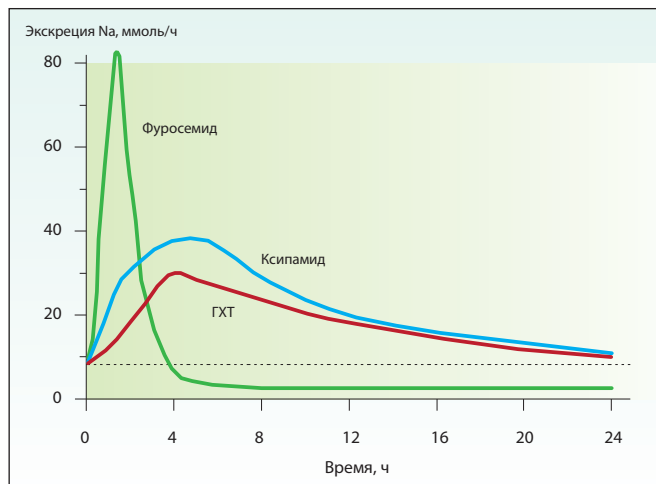


Рис. 2. Уровень экскреции натрия после однократного приема диуретиков

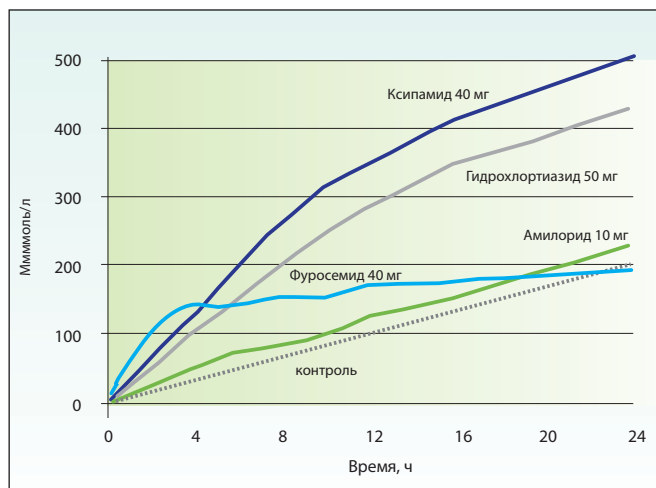


Рис. 3. Кумулятивное суточное выведение натрия на фоне приема различных диуретиков

фуросемида в дозе 25 мг/сут, причем применение обоих препаратов обеспечивало достижение максимального эффекта на третьи сутки регулярного приема [4].

Как известно, выраженность мочегонного эффекта диуретических средств определяется их способностью стимулировать натрийурез. Высокий натрийуретический эффект фуросемида непродолжителен и существенно снижается к 4-му часу от момента приема препарата, после чего возможно наступление «рикошетного» эффекта задержки

Таблица 3. Сравнительная фармакокинетика ксипамида и гидрохлортиазида

Препарат	Начало действия, ч	Максимальный эффект, ч	Биодоступность, %	Время полувыведения, ч	Путь элиминации
Гидрохлортиазид	1-2	4	60-80	10-16	95% почки 5% печень
Ксипамид	1	3-6	90	15-25	30-40% почки 60-70% печень, кишечник

Таблица 4. Влияние диуретиков на углеводный и липидный обмены

Группа	Препарат	Углеводный обмен	Липидный обмен
Тиазиды	Гидрохлортиазид	↓↓	↓
Тиазидоподобные	Ксипамид	+ -	+ -
Петлевые	Фуросемид, торасемид, этакриновая кислота	↓	↓
Калийсберегающие	Спиронолактон	+ -	+ -
Осмотические	Маннитол	+ -	+ -

Примечание: ↓↓ – дозозависимый негативный эффект; ↓ – слабый негативный эффект; + - – нейтральный эффект.

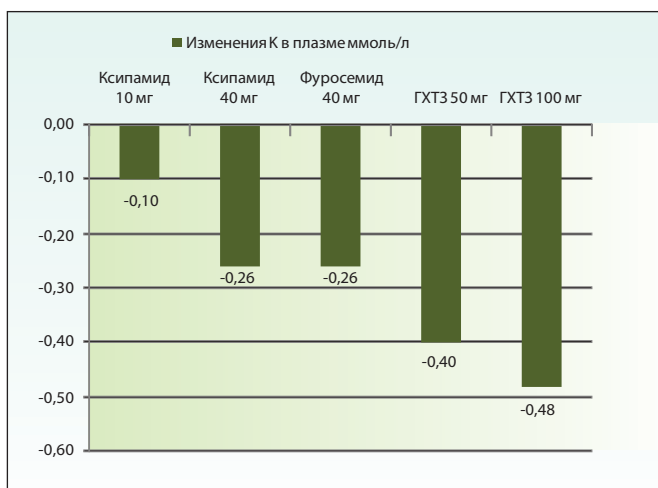


Рис. 4. Влияние диуретиков на уровень калия в плазме крови

ионов Na^+ , перекрывающего достигнутый перед этим натрийурез [11, 16], что может потребовать введения повторной дозы лекарственного средства.

В отличие от фуросемида, у ксипамида и гидрохлортиазида пик натрийуреза не столь значителен, однако продолжительность данного эффекта существенно больше (рис. 2). При этом суммарное выведение натрия в течение суток достоверно выше в сравнении с фуросемидом [14] (рис. 3).

У пациентов с отеками, обусловленными застойной СН, применение ксипамида в дозе 40 мг/сут через день в течение 2 недель приводило к увеличению диуреза, максимум которого достигался в первый и третий дни. Экскреция натрия была самой высокой в первый день, а экскреция калия – на седьмой [2].

При рассмотрении проблемы переносимости диуретической терапии необходимо коснуться соответствующих различий между тиазидными и тиазидоподобными диуретиками. Так, в отличие от тиазидных диуретиков, оказывающих потенциально негативный эффект на углеводный и липидный обмены, тиазидоподобные мочегонные средства в данном аспекте «нейтральны» [32] (табл. 4).

Хорошо известным побочным эффектом тиазидных диуретиков является повышенное выведение калия (рис. 4). В отношении абсолютного количества экскретируемого калия ксипамид в два раза более безопасен в сравнении с гидрохлортиазидом и сопоставим с фуросемидом [14]. Однако равномерное на протяжении суток действие ксипамида за счет длительного периода полувыведения позволяет активизировать процессы его компенсаторного физиологического пополнения из тонкого кишечника по электрохимическому градиенту концентрации [28, 34] и избежать развития осложнений, ассоциированных с гипокалиемией.

В настоящее время тиазидные и тиазидоподобные диуретики продолжают рассматриваться как полезное дополнение к петлевым диуретикам и АМР. Их назначение оправдано с целью преодоления резистентности к диуретической терапии у пациентов с ХСН. Применение комбинации петлевых диуретиков для устранения резистентности к диуретической терапии считается нежелательным [17, 21]. В практической работе следует учитывать, что присоединение к петлевым диуретикам гидрохлортиазида ограничено при клиренсе креатинина < 40 мл/мин (что, к сожалению, наблюдается у декомпенсированных пациентов с ХСН в 60-70% случаев).

Резюмируя вышеизложенное, можно отметить, что добавление в схему лечения тиазидных или тиазидоподобных диуретиков является важным элементом стратегии преодоления рефрактерного отека при ХСН. В отличие от гипотиазида ксипамид не оказывает существенного влияния на почечную гемодинамику и СКФ и является эффективным средством даже в случаях терминальной почечной недостаточности. 24-часовой натрийуретический эффект ксипамида в дозе 40 мг превышает таковой как при приеме фуросемида 40 мг, так и гидрохлортиазида 50 мг. При этом, в отличие от фуросемида, ксипамид не вызывает развития «рикошетного» эффекта задержки натрия.

Література

- 17th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines: Review of the available evidence on Thiazides Diuretics in the management of Heart Failure for the who model list of essential medicines. Geneva, 2009.
- Antonelli S., di Napoli M., Leone G. Ricerche cliniche sulla titata diuretica della xipamide // Policlinico – 1979. – 86/1; 34-42.
- Bleumink G.S. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study / G.S. Bleumink, A.M. Knetsch, M.C. Sturkenboom, S.M Straus, A. Hofman, J.W. Deckers, J.C. Witteman, B.H. Stricker // Europ. Heart J. – 2004. – Vol. 25(18). – P. 1614-9.
- Bonaduce D., Ferrara N., Canonico V. et al. Xipamide treatment in congestive heart failure: double-blind trial with furosemide // Curr Ther Res. – 1982. – 31; 293-301.
- Christ M., Ludwig N., Maisch B. Value of aldosterone receptor blockade in diuretic therapy of patients with chronic heart failure // Herz. – 2002. – 27: 135-49.
- Costanzo M.R., Johannes R.S., Pine M., Gupta V., Saltzberg M., Hay J. et al. The safety of intravenous diuretics alone versus diuretics plus parenteral vasoactive therapies in hospitalized patients with acutely decompensated heart failure: a propensity score and instrumental variable analysis using the Acutely Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) database // Am. Heart J. – 2007. – 154: 267-77.
- Faris R., Flather M., Purcell H., Henein M., Poole-Wilson P., Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials // Int. J. Cardiol. – 2002. – 82: 149-58.
- Fischer R., Lenhartz A. Experience with a new diuretic // Med. Welt. – 1970. – 21; 270-273.
- Futterman L.G., Lemberg L. Diuretics, the most critical therapy in heart failure, yet often neglected in the literature // Am. J. Crit Care. – 2003. – 12: 376-80.
- Guntheroth W.G. Decompensated heart failure and diuretic resistance // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – 48:1059-60.
- Henness D., Wenig T. Single-dose evaluations of xipamide: a comparison study with furosemide and hydrochlorothiazide // Clinical Therapeutics. – 1979. – 2; 277-286.
- Iyengar S., Abraham W.T. Diuretics for the treatment of acute decompensated heart failure // Heart Fail. Rev. – 2007. – 12: 125-30.
- Iyengar S., Abraham W.T. Diuretic resistance in heart failure // Curr. Heart Fail. Rep. – 2006. – 3: 41-5.
- Knauf H., Mutschler E. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of xipamide in patient with normal and impaired kidney function // European Journal of Clinical Pharmacology – 1984. – 26/4; 513-520.
- Kult J., Larrat V. Xipamid bei chronihem Nierenversagen: Therapeutische irfahrungen // Nieren – und Hochdruckkrankheiten. – 1995. – 24; 1-11.
- Leary W., Asmal A., Reyes A. Time-courses of the diuretic, natriuretic and kaliuretic effects of xipamide // Current therapeutic Researcher. – 1980. – 27; 16-21.
- Neuberg G.W, Miller A.B, O'Connor C.M., Belkin R.N., Carson P.E., Cropp A.B. et al. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure // Am. Heart J. – 2002. – 144: 31-8.
- Paul S. Balancing diuretic therapy in heart failure: Loop diuretics, thiazides, and aldosterone antagonists // Congestive Heart Fail. – 2002 – 8: 307-12.
- Piyasena K., Havard C., Weber J. Xipamide – a potent new diuretic // Current medical research and Opinion. – 1975. – 3; 121-125.
- Rationale and design of a randomized trial to assess the effects of diuretics in heart failure: Japanese Multicenter Evaluation of Long- vs Short-Acting Diuretics in Congestive Heart Failure (J-MELODIC) // Circ.J. – 2007; 71: 1137-40.
- Ravnan S.L., Ravnan M.C., Deedwania P.C. Pharmacotherapy in congestive heart failure: diuretic resistance and strategies to overcome resistance in patients with congestive heart failure // Congest. Heart Fail. – 2002. – 8: 80-5.
- Rosenberg J., Gustafsson F., Galatius S., Hildebrandt P.R. Combination therapy with metolazone and loop diuretics in outpatients with refractory heart failure: an observational study and review of the literature // Cardiovasc. Drugs Ther. – 2005. – 19: 301-6.
- Sica D.A. Pharmacotherapy in congestive heart failure: drug absorption in the management of congestive heart failure: loop diuretics // Congest. Heart Fail – 2003. – 9: 287-92.
- Spannheimer A., Muller K., Falkenstein P., Reitberger U., Gutzwiller F., Follath F. Long-term diuretic treatment in heart failure: are there differences between furosemide and torasemide? // Schweiz. Rundsch. Med. Prax. – 2002. – 91: 1467-75.
- Sun W.Y., Reiser I.W., Chou S.Y. Risk factors for acute renal insufficiency induced by diuretics in patients with congestive heart failure // Am. J. Kidney Dis. – 2006. – 47: 798-808.
- The 2012 ESC Guidelines on Heart Failure. The latest Guidelines feature new evidence on diagnosis, drugs, and devices // European Heart Journal. – 2012 (33). – 1703-17111.
- Tuma P., Hrdy P. Diuretics in therapy of diuretic resistance by patients with congestive heart failure // Vnitr. Lek. – 2006. – 52: 782-9.
- Бабский Е.Б. Физиология человека // Медицина. – 1985. – 370-371.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. – М.: Гэотар-Медиа, 2006. – С. 94-108; 165-192.
- Воронков Л.Г. Пацієнт із ХСН в Україні: аналіз усієї популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS // Серцева недостатність. – 2012; 1: 8-13.
- Воронков Л.Г. Хронічна серцева недостатність: практ. посіб. – 2004. – С. 131-134.
- Мамедов М.Н., Метельская В.А., Перова Н.В. Метаболический синдром: пути реализации атеротромбогенного потенциала // Кардиология. – 2000. – Т. 40. – № 2. – С. 83-89.
- Несукай Е.Г., Савустьяненко А.В. Сравнение наименьших эффективных пероральных доз торасемида и фуросемида в лечении хронической сердечной недостаточности // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 19 (342).
- Шмидт В., Тевс Г. Физиология человека // Мир. – 1996. – Т. 3; 748-752. ■

Ксипогама®

Ксипамід 10 мг, 20 мг, 40 мг

ДІУРЕТИК ІЗ ТРИВАЛИМ ЕФЕКТОМ

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



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 С03В А10. **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 *Stoa 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; гіпомagneзіурія; гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпомagneзіємія 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.п. 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 блістері, по 3 або 5, 10 блістерів у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

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 препарату.

* Інструкція для медичного застосування препарату.



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