

Л.Г. Воронков, д. мед. н., професор, Н.А. Ткач – від імені колективу дослідників ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України», м. Київ

# Комбінування петльового й тіазидоподібного діуретиків при тяжкій серцевій недостатності: стаціонарний та амбулаторний етапи пілотного дослідження ОКСАМИТ (застосування Ксипаміду для подолання декомпенсації при серцевій недостатності)

Незважаючи на певні досягнення останніх десятиріч у галузі дослідження патогенезу та пошуків ефективних шляхів лікування, хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається одним із найтяжчих і прогностично несприятливих кардіоваскулярних станів.

Тяжка ХСН (III-IV функціональний клас, ФК за NYHA) в більшості випадків асоціюється з набряковим синдромом, унаслідок чого діуретична терапія є одним зі стандартних підходів у зазначеній категорії пацієнтів. У чинних рекомендаціях Європейського кардіологічного товариства (ESC, 2016) з діагностики та лікування ХСН діуретичні засоби рекомендовані для застосування в усіх пацієнтів із ХСН і суб'єктивними й об'єктивними ознаками затримки рідини в організмі (табл. 1) [1].

У клінічній практиці майже в кожного третього пацієнта з тяжкою ХСН спостерігається відсутність або низький приріст діурезу у відповідь на застосування діуретиків у адекватних дозах – тобто резистентність до діуретичної терапії [2, 10, 14]. Виникнення останньої сприяють артеріальна гіпотензія, ниркова недостатність, що прогресує, гіпоальбумінемія, метаболічний алкалоз, застосування медичних препаратів, які можуть спричинити затримку рідини в організмі (насамперед нестероїдних протизапальних засобів) [4, 6]. Подолання резистентності

до діуретиків є базовою передумовою для реалізації наступних завдань, спрямованих на покращення клінічного прогнозу пацієнта з ХСН.

У 2014 році ESC оприлюднило алгоритм дій для подолання резистентності до діуретичної терапії при гостро декомпенсованій СН (рис. 1) [13].

На жаль, у багатьох випадках не вдається досягнути належної діуретичної відповіді тільки на збільшення дози петльового діуретику, внаслідок чого виникає потреба в його комбінованому застосуванні з тіазидним або тіазидоподібним сечогінним засобом, а також з АМР у середніх/великих (діуретичних) дозах [1].

Незважаючи на певні відмінності фармакокінетичних характеристик тіазидних і тіазидоподібних діуретиків, вони є ефективними в зіставних дозах. Водночас за рахунок певних фармакологічних відмінностей результати їх застосування можуть розрізнятися з позицій співвідношення ефективності та безпечності. У чинні рекомендації Асоціації кардіологів України з лікування СН внесені як тіазидний діуретик гідрохлортіазид, так і тіазидоподібні – ксипамід

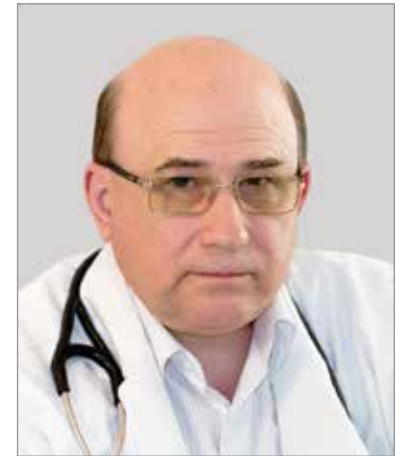
та індапамід [15]. Тоді як у пацієнтів із СН індапамід із діуретичною метою практично не застосовують, інший сечогінний засіб цієї групи – ксипамід – використовують у країнах Європи [7, 12]. Особливістю останнього є те, що, впливаючи виключно на початковий відділ дистального ниркового каналця, він за вираженості свого діуретичного ефекту є зіставним із петльовими діуретиками; водночас початок і тривалість його дії зіставні з такими гідрохлортіазиду [7]. На відміну від гідрохлортіазиду, ксипамід є метаболічно нейтральним, ефективний при низьких значеннях швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ <30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) і чинить лише помірний вплив на екскрецію К<sup>+</sup> [9, 16]. 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 «діуретику резерву» у хворих на СН із резистентністю до петльових діуретиків продемонструвало його високу ефективність майже в усіх випадках і стало відповідною точкою для планування та проведення дослідження ОКСАМИТ [17]. Метою останнього стало наукове обґрунтування доцільності комбінованого застосування ксипаміду з петльовим діуретиком у пацієнтів із тяжкою СН і недостатньою діуретичною відповіддю на внутрішньовенну (в/в) терапію фуросемідом.

У дослідженні ОКСАМИТ включено 50 пацієнтів із декомпенсованою ХСН (III-IV ФК за NYHA) на ґрунті ішемічної хвороби серця (ІХС) або дилатативної кардіоміопатії. Пацієнти перебували на лікуванні у відділі серцевої недостатності ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України.

Критеріями включення в дослідження були: 1) гостро декомпенсована СН за наявності раніше діагнованої ХСН; 2) вік від 18 до 80 років; 3) ШКФ >15 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, але <60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>; 4) рівень систолічного АТ (САТ) >90 мм рт. ст.

У дослідження не включали пацієнтів: 1) I-II ФК за NYHA; 2) віком менше 18 та більше 80 років; 3) із ШКФ <15 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> та >60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>; 4) із гострими формами ІХС, гострим порушенням мозкового кровообігу; 5) із САТ <90 мм рт. ст.; 6) із гострими інфекційними захворюваннями; 7) зі зловідомими новоутвореннями; 8) із гострими та хронічними захворюваннями нирок і сечовидних шляхів; 9) із наявністю аденоми простати ≥II стадії; 10) із протипоказаннями до призначення петльових і тіазидних діуретиків; 11) таких, що беруть участь у іншому дослідженні.

Кожен з учасників дослідження дав інформовану згоду на участь у ньому. В усіх пацієнтів були проведені загальноклінічне обстеження, стандартна електрокардіографія й ехокардіографія, лабораторні тести (клінічна гемограма, загальний аналіз сечі, стандартні біохімічні тести



Л.Г. Воронков

(в тому числі на рівень сечової кислоти – СК), проведений розрахунок ШКФ за формулою СКД-ЕПІ). Щоденно всім пацієнтам, які брали участь у дослідженні, проводили оцінку загального клінічного стану, АТ, добового діурезу, маси тіла (показники фіксувалися в листок спостереження) та розраховували індекс маси тіла (ІМТ). Двічі на тиждень у пацієнтів контролювали такі показники: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові (калій, креатинін, АСТ, АЛТ, глюкоза), на першу та десятю добу – рівень СК. Пацієнти приймали стандартну терапію ХСН, при цьому всі, як правило, отримували АМР (спіронолактон).

Усім пацієнтам, які надходили до стаціонару та відповідали критеріям включення в дослідження, з метою активної діуретичної терапії був призначений фуросемід (перорально та в/в) за нижченаведеною схемою, потім пацієнтів ділили на групи спостереження відповідно до протоколу дослідження (рис. 2).

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

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

На стаціонарному етапі спостереження комбінування фуросеміду з ксипамідом 20-40 мг починаючи з третьої доби спостереження дало змогу досягнути кращої діуретичної відповіді порівняно зі збільшенням доз фуросеміду (рис. 3). Причому достовірно більший об'єм добової сечі спостерігався з моменту приєднання до схеми лікування ксипаміду.

У пацієнтів першої групи, в яких поступове збільшення доз фуросеміду до субмаксимальних не давало змоги досягнути ефективної діуретичної відповіді, приєднання (на 5-ту добу лікування) ксипаміду 20-40 мг спричинило нівелювання резистентності до діуретичної терапії та дало змогу знизити дози фуросеміду, що були застосовані (рис. 4, 5).

У групі ксипаміду спостерігалася менш виражене зниження рівня САТ (можливо, пов'язане

**Таблиця 1. Рекомендації щодо застосування діуретиків у пацієнтів із симптомами СН (II-IV ФК за NYHA) та зниженою ФВ ЛШ**

Рекомендації	Клас рекомендації	Рівень доказів
Діуретики показані всім пацієнтам із фізикальними ознаками та/або скаргами, пов'язаними із застоєм. Мета – покращення суб'єктивної симптоматики та здатності до фізичних навантажень	I	B
Слід розглянути призначення діуретиків хворим із фізикальними ознаками та/або скаргами, пов'язаними із застоєм. Мета – зниження ризику госпіталізацій, спричинених СН	IIa	B

Примітка. ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка.

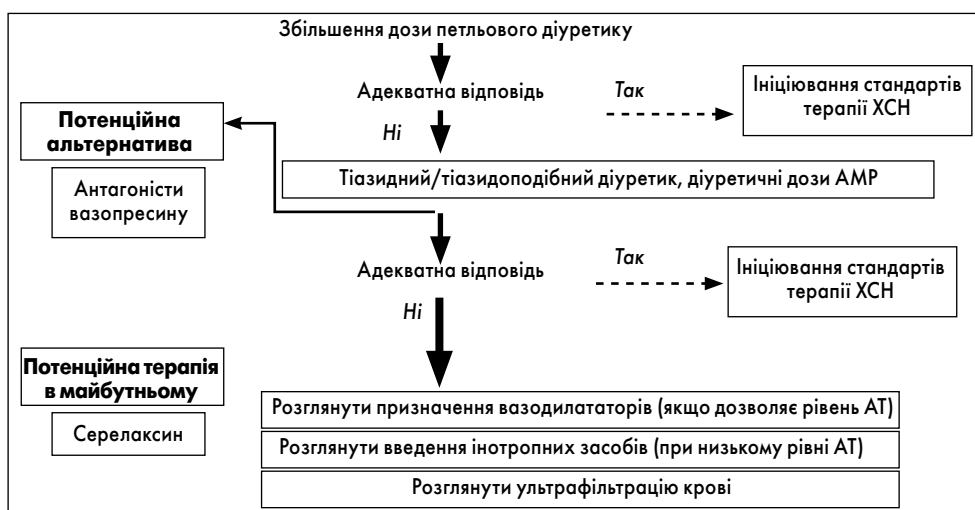


Рис. 1. Алгоритм лікування резистентної декомпенсованої СН

Примітки. АМР – антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів; АТ – артеріальний тиск.

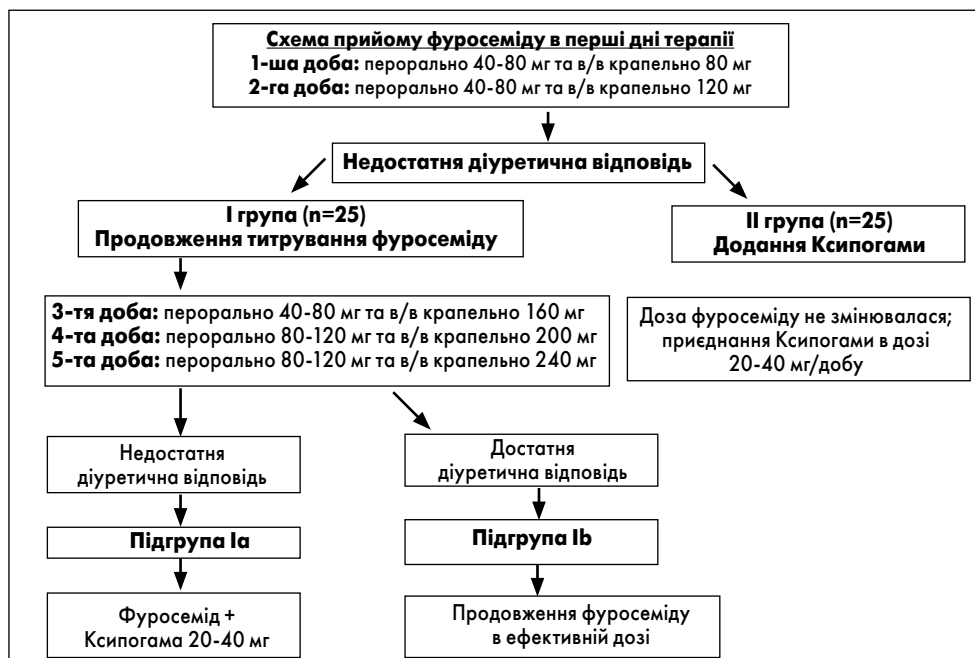


Рис. 2. Схема проведення дослідження

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., n (%)	107,917±2,29	108,043±2,52	0,46
β-блокатори, n (%)	22 (88)	21 (84)	0,16
Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, 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

з використанням менших в/в доз фуросеміду в цій групі пацієнтів) та більш виражене покращення ниркової функції (за показником ШКФ) в абсолютних величинах, але останнє не було достовірним. Наприкінці стаціонарного етапу спостереження рівень СК виявився достовірно нижчим у групі комбінування ксипаміду зі стабільною дозою фуросеміду, попри відсутність достовірної різниці цього показника у вихідному стані – цей факт може розглядатись як підтвердження метаболічної «нейтральності» ксипаміду, продемонстрованої раніше. Подібним чином можна трактувати й відсутність достовірної відмінності між рівнями глюкози крові в пацієнтів основних груп (I та II), обстежених на тлі лікування.

Зважаючи на те що головною метою терапії сечогінними препаратами є не тільки досягнення,

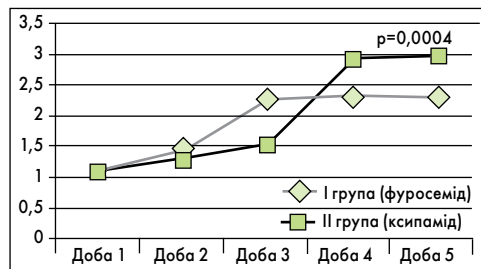


Рис. 3. Динаміка добового діурезу впродовж перших 5 діб спостереження в основних групах обстежених

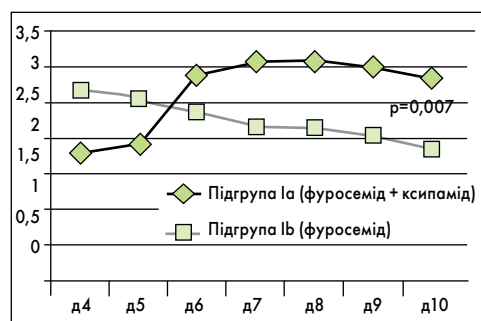


Рис. 4. Динаміка добового діурезу починаючи з 5-ї доби спостереження в підгрупах Ia та Ib

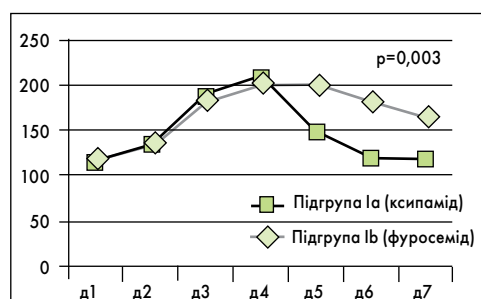


Рис. 5. Дози фуросеміду в підгрупах Ia та Ib впродовж першого тижня спостереження

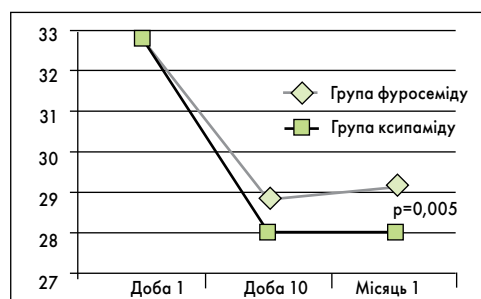


Рис. 6. Динаміка ІМТ у основних групах спостереження

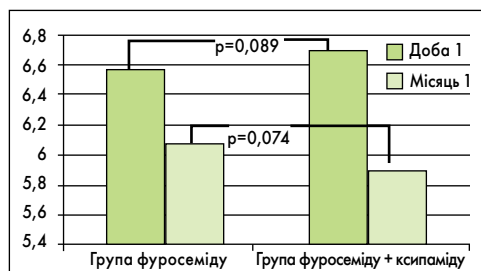


Рис. 7. Динаміка показників глюкози в основних групах спостереження

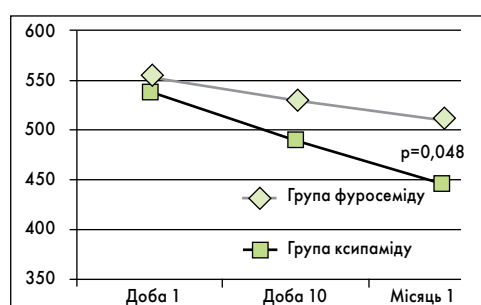


Рис. 8. Динаміка показника СК у основних групах спостереження

а й утримання еуволемічного стану пацієнта, нами надалі був здійснений амбулаторний етап спостереження за пацієнтами протягом 4 тиж після їх виписки зі стаціонару. Метою цього етапу стало визначення доцільності та безпечності застосування комбінованої терапії фуросеміду 40-80 мг/добу та ксипаміду в дозі 20 мг порівняно з монотерапією фуросемідом для підтримання еуволемічного стану. Наприкінці зазначеного 4-тижневого періоду в пацієнтів контролювали: загальний клінічний стан, показники АТ, маси тіла та ІМТ, загального аналізу крові, рівні калію, креатиніну, АСТ, АЛТ, СК і глюкози, показник ШКФ, розрахований за формулою СКД-ЕРІ.

У групі пацієнтів, що приймали комбіновану терапію, ми спостерігали достовірно кращі результати утримання еуволемічного стану за показниками ІМТ (рис. 6).

Виявлена на стаціонарному етапі тенденція до нижчих величин глюкози крові в групі комбінованого лікування зберігалася й при подальшому спостереженні, але не досягла статистичної значущості (рис. 7).

Рівень СК після 4 тиж спостереження продовжував знижуватися в обох групах, але достовірно нижчим виявився в групі комбінованої терапії фуросемідом і ксипамідом (рис. 8). Цей феномен вбачається клінічно значущим з огляду на відомі дані щодо прогностичного значення рівня СК при серцево-судинних захворюваннях [3, 5], але його причини в цьому випадку потребують подальшого уточнення.

Рівень калію в обох основних групах перебував у межах нормальних значень як на момент виписки зі стаціонару, так і через 4 тиж спостереження. Втім, достовірно вищим він був у групі комбінованої терапії, що вбачається потенційним з огляду на безпечність застосування цієї терапії в амбулаторних хворих.

#### Висновок

Дослідження продемонструвало, що комбінування петльового діуретику з тiazидоподібним сечогінним засобом ксипамідом має переваги перед монотерапією самим лише петльовими діуретиком із позицій ефективності та потенційної

безпеки при подоланні тяжкого набрякового синдрому в пацієнтів із ХСН як на стаціонарному, так і на амбулаторному етапі їх лікування.

#### Список дослідників – учасників випробування

##### ОКСАМІТ:

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

Список літератури знаходиться в редакції.



# Ксипогама®

Ксипамід 10 мг, 20 мг, 40 мг

## ДІУРЕТИК ІЗ ТРИВАЛИМ ЕФЕКТОМ

для лікування пацієнтів із артеріальною гіпертензією й кардіальними, ренальними та гепатогенними набряками<sup>1</sup>

- Має виражений діуретичний ефект навіть у пацієнтів із значним зниженням ШКФ<sup>2</sup>
- Не викликає ефекту рикошету<sup>2</sup>
- Посилює дію петльових діуретиків<sup>2</sup>



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. Фармако-терапевтична група. Нетiazидні 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 тiazидів чи до інших компонентів препарату; тяжкі порушення функції печінки (прекома та Сота heraticum); важка ниркова недостатність; гіпокаліємія, що не піддається лікуванню; тяжка гіонатріємія; гіперкаліємія; 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 дозову 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, підвищення втомлюваності, 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 жовчакій зній хворобі, жовтуха. З боку шкіри: алергічні реакції, підвищене потовиділення, анафілактичний шок. Інші: тромбоцитопенія, лейкопенія, агранулоцитоз; гіпомієгезурия; гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпомієгезурия 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. Термін придатності. 5 років. Умови зберігання. Зберігати при температурі +25°C, 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., Kull 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 «Вьорва Фарма ГмбХ І Ко.КГ», Німеччина. 04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62.  
E-mail: info@woerwapharma.kiev.ua | www.woerwapharma.kiev.ua