

УДК 616.61-002.3-036.1

HUHLE G.¹, LESCHINGER M.I.¹, RITZHAUPT A.¹, KULT J.²¹Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg, Germany²Центр внутренней медицины, Bad Mergentheim, Germany

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ КСИПАМИДА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОТЕЧНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПРИ НАЛИЧИИ ИЛИ ОТСУТСТВИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Резюме. Одним из основных средств специфической терапии отеков, наряду с ограничением употребления в пищу поваренной соли и жидкости, являются диуретики. Диуретики оказывают свое действие путем блокирования транспортных белковых каналов в почках, гормональных рецепторов и ферментов, которые участвуют в реабсорбции натрия. Воздействуя на начальный отдел дистального канальца, ксипамид уменьшает реабсорбцию натрия независимо от скорости клубочковой фильтрации и не влияет на почечную гемодинамику. Пролонгированное действие препарата без феномена рикошета в течение 24 часов дает возможность использовать его при ограниченной функции почек, что особенно важно при лечении пациентов с сахарным диабетом (СД), у которых поражение почек обусловлено основным заболеванием. Целью исследования была проверка ранее подтвержденных научных выводов относительно эффективности и переносимости ксипамида при лечении отеков в условиях повседневной практики. Для анализа были взяты частичные материалы многоцентрового исследования больных с артериальной гипертензией, проведенного в Германии с участием 4093 пациентов. Среди них было 584 пациента с гипертонической болезнью (241 с СД и 343 без СД), которые дополнительно к основному лечению получали ксипамид в дозе от 40 мг в сутки и более. Наблюдение продолжалось в среднем в течение 8 недель. Пациенты зачислялись в группу, получавшую ксипамид, только после их согласия. В начале лечения, а также через 4 и 8 недель оценивались изменение массы тела пациентов и состояние отеков. Из общего числа больных, взятых в наблюдение (601 пациент), окончательно анализу подверглись данные о терапии 584 пациентов, что составило 97,2%. Средняя продолжительность наблюдения составила 64 дня для пациентов с СД и 65 дней для больных без СД. У пациентов в обеих группах на фоне получения ксипамида в дополнение к основной терапии зафиксировано клинически значимое уменьшение массы тела на $2,8 \pm 3,4$ кг (у пациентов с СД) и на $2,6 \pm 2,7$ кг (у больных без СД). Наряду с уменьшением отеков у 428 пациентов отмечено снижение массы тела в среднем на $2,4 \pm 2,3$ кг (95% доверительный интервал $-2,66$; $-2,22$). Использование ксипамида в дозе 40 мг в сутки и более привело к значительному уменьшению отеков у пациентов обеих групп. В процессе наблюдения отмечена хорошая переносимость препарата. Всего было зафиксировано 5 нежелательных явлений у 0,7% (4 из 584) пациентов. Зарегистрировано по одному случаю тошноты и рвоты, которые не были связаны с использованием ксипамида.

В результате исследования был сделан вывод об эффективности ксипамида для лечения отечного синдрома и чрезвычайно хорошем профиле безопасности данного препарата.

Ключевые слова: ксипамид, лечение отеков, масса тела, сахарный диабет, наблюдение при применении.

Эффективность и переносимость сульфаниламидного диуретика ксипамида подтверждена в многочисленных исследованиях, проводимых в течение более 30 лет [4, 19]. Благодаря своему фармакологическому действию ксипамид признан эффективным препаратом для лечения отеков и артериальной гипертензии, а также тяжелой почечной недостаточности и рефрактерных сердечных отеков. Особое положение ксипамида среди диуретиков обусловлено тем, что, воздействуя только на начальный отдел дистального почечного канальца, он тем не менее проявляет свойства петлевых диуретиков [7]. Препарат достигает места воздействия с перитубулярной

стороны и, в противоположность тиазидным диуретикам, не влияет на скорость клубочковой фильтрации. Ксипамид вызывает диурез пролонгированного действия без нарушения регуляции по цепи канальцево-гломерулярной обратной связи и развития эффекта рикошета [16]. Поэтому под влиянием ксипамида достигается высокое кумулятивное выведение натрия в течение 24 часов. Этим данный препарат резко отличается от классических петлевых диуретиков с заметным эффектом рикошета [16]. Не влияя на почечную гемодинамику и скорость клубочковой фильтрации, ксипамид является эффективным средством в том числе и в терминальной стадии почечной

недостаточности [14]. В связи с этим, кроме лечения артериальной гипертензии, он используется в качестве средства для специфической терапии отеков, обусловленных заболеваниями сердца и почек [9].

Ксипамид при отеках, обусловленных заболеваниями сердца

В рамках многокомпонентной антигипертензивной терапии особое значение имеет лечение кардиально обусловленных отеков в целях компенсации сердечной недостаточности [2]. Благодаря повышенному натрийурезу при назначении 40 мг ксипамида в сутки в течение нескольких дней обычно достигается достаточное уменьшение имеющихся отеков [1, 9]. Для дальнейшей длительной терапии в большинстве случаев используется поддерживающая доза 10–20 мг в сутки [3]. При лечении таких пациентов необходимо помнить, что благодаря обусловленной болезнью активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы они имеют предрасположенность к гипокалиемии. Поскольку ксипамид может вызывать или усиливать гипокалиемию, следует учитывать связанную с этим опасность нарушений сердечного ритма.

При применении петлевых диуретиков вслед за быстрым и выраженным натрийуретическим эффектом следует затяжной эффект рикошета. У тиазидных диуретиков, воздействующих на дистальный участок канальца, в частности у ксипамида, этот эффект отсутствует, благодаря чему достигается эффективное повышение выведения из организма натрия и воды в течение длительного времени [17]. Так как ксипамид действует в начальном участке канальца, он может применяться при рефрактерных отеках, а также в комбинации с петлевыми диуретиками [18]. Длительная монотерапия последними приводит к компенсаторному усилению реабсорбции натрия в дистальном участке канальца, а благодаря последовательной блокаде реабсорбции натрия в петле нефрона и в дистальном участке канальца наступает не только сочетанное, но и потенцирующее действие [18]. По этой причине рекомендуется начинать такое комбинированное лечение с низких доз ксипамида (5–10 мг в день) и в зависимости от достигаемого эффекта в дальнейшем понижать дозировку петлевых диуретиков и/или повышать дозу ксипамида [5].

Ксипамид при отеках, обусловленных заболеваниями почек

При прогрессировании почечной недостаточности из-за ухудшающейся фильтрационной способности почек наступает уменьшение выведения жидкости и электролитов с развитием отеков [16]. Ксипамид достаточно выраженно

тормозит реабсорбцию натрия даже при значительной степени снижения функции почек и вызывает, таким образом, заметное повышение диуреза и натрийуреза. Также при адекватной дозировке препарат компенсирует влияние уменьшенной фильтрационной способности на водно-электролитный баланс, не ухудшая гломерулярную функцию специфическим действием вещества [16]. Тиазидные диуретики, такие как гидрохлортиазид, при сниженной функции почек имеют терапевтическое ограничение, так как они влияют на механизм канальцево-гломерулярной обратной связи и снижают скорость клубочковой фильтрации (GFR). При использовании ксипамида снижения этого показателя не происходит [15]. Для лечения данной патологии ксипамид можно успешно комбинировать с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонистами кальция [16, 22]. Диуретический эффект ксипамида в дозировке 40 мг был исследован у пациентов с различной степенью нарушения функции почек [14, 16]. Увеличение экскреции натрия происходило пропорционально сохраненной скорости клубочковой фильтрации, причем ксипамид оставался эффективным вплоть до терминальной стадии почечной недостаточности [14].

Наблюдения в процессе длительной терапии показали, что для достижения эффекта (исчезновение отеков, стабильность массы тела) требуется, как правило, 40–60 мг ксипамида в сутки для пациентов со значением показателя креатинина в сыворотке крови от 2 до 3 мг/дл и 60–80 мг — при уровне креатинина выше 3 мг/дл. Ксипамид проявляет выраженное диуретическое действие даже у пациентов со значительным снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ < 10 мл/мин) [16]. Эффективность ксипамида при почечной недостаточности предположительно обусловлена, с одной стороны, гиперрезорбцией хлорида натрия в дистальном участке канальца, которую следует рассматривать как патофизиологическое приспособление, еще более усиливаемое длительным приемом петлевых диуретиков [21], а с другой стороны — перитубулярной кинетикой вещества. У большинства диуретиков экскреция действующего вещества в канальцевую жидкость в проксимальной части является неременным условием для достижения цели. При тяжелой почечной недостаточности из-за накопления конечных продуктов катаболизма и конкурентного торможения экскреции в проксимальной части происходит снижение эффективности препарата, которую можно усилить только соответствующим увеличением дозировки [18]. Ксипамид же, напротив, достигает точки своего действия с перитубулярной стороны, поэтому уменьшение его экскреции в проксимальной части вряд ли может повлиять на его действие, как это было показано

в экспериментах на животных с использованием пробенецида [8]. Этот факт, возможно, объясняет то, что даже при терминальной почечной недостаточности за счет применения 80 мг ксипамида в день можно достичь максимального диуреза.

У пациентов с почечной недостаточностью ренальная экскреция ксипамида ограничена в зависимости от степени нарушения функции почек [14]. Однако, так как ксипамид выводится почками только частично, время полувыведения у пациентов с почечной недостаточностью увеличивается всего на 2 часа и клинически значимого накопления вещества в организме не происходит [14]. Ксипамид имеет очень умеренную способность к диализу [12].

Переносимость ксипамида

Проведено три когортных исследования с использованием 10, 20 и 40 мг ксипамида у пациентов с артериальной гипертензией и отеками, с сохраненной функцией почек и страдающих почечной недостаточностью. Побочные действия составляли 4,8, 2,3 и 1,3 % соответственно. Эти низкие значения указывают на хорошую переносимость ксипамида. Наиболее частые нежелательные явления, зарегистрированные в рамках указанных наблюдений, либо имели неспецифический характер, например желудочно-кишечные расстройства, либо были реакциями на увеличение диуреза или на снижение артериального давления, т.е. представляли собой типичные побочные эффекты применения диуретиков. Среди нежелательных явлений, вызванных диуретиками, можно назвать следующие симптомы: головокружение, гипотония, головные боли, судороги икроножных мышц, повышенная утомляемость, синусовая тахикардия, нарушения сна, сухость во рту и жажда.

Кроме этого, вследствие увеличенного выделения жидкости и электролитов при лечении ксипамидом могут наступать изменения водно-электролитного баланса. Вначале это может проявляться ортостатической гипотонией, снижением уровня электролитов крови и увеличением содержания мочевой кислоты, обусловленным повышенной проксимально-тубулярной реабсорбцией. Затем в связи с компенсаторным понижением скорости клубочковой фильтрации содержание креатинина и мочевины в сыворотке повышается [10, 23], а также повышается риск тромбозов и эмболий [10].

Наиболее частым электролитным нарушением, которое наблюдается при применении ксипамида, является гипокалиемия. Она может оставаться асимптомной или проявляться судорогами икроножных мышц, нарушениями сердечного ритма и мышечной слабостью [10, 23]. Также с характерными симптомами или без них могут развиваться гипонатриемия, гипомагниемия или

гипохлоремический алкалоз. Электролитные нарушения могут стать причиной нарушения зрения. Кроме того, у предрасположенных к этому пациентов возможны нарушения углеводного и липидного обмена [11].

С учетом этой информации было проведено настоящее исследование. Аналоги тиазидных диуретиков, к которым относится ксипамид, в длительной терапии наиболее часто применяются в комбинации с другими препаратами. Ксипамид, ввиду его особых свойств, предлагается для широкого применения. Он может использоваться даже при терминальной почечной недостаточности и ввиду своего выраженного и длительного диуретического эффекта часто назначается для лечения отеков. У здоровых людей заметное увеличение выведения воды и электролитов может отмечаться уже при назначении ксипамида в минимальной дозе 5 мг в сутки [20]. Начиная с 40 мг у здоровых субъектов достигается феномен площадки, в то время как у пациентов с отеками или с тяжелой почечной недостаточностью при увеличении дозы ксипамида до 80 мг в день диуретическое действие продолжает возрастать [8, 16].

Методы

В рамках данного когортного исследования были задействованы в общей сложности 853 врача (специалисты по общей медицине, терапевты, эндокринологи) и наблюдались 4093 пациента. Анализ эффективности применения ксипамида для лечения отеков проводился на основании данных подгруппы пациентов, которые получали в качестве начальной дозы не менее 40 мг препарата. Исследовались состояние отеков, изменение массы тела и переносимость ксипамида.

Отбор пациентов

В настоящем исследовании участвовали взрослые пациенты мужского и женского пола с эссенциальной артериальной гипертензией, которые ранее не лечились ксипамидом. Для включения в группу отбирались пациенты, у которых, по оценке врача, не был достигнут достаточный антигипертензивный или диуретический эффект от приема ранее назначавшихся медикаментов, в связи с чем принималось решение об использовании ксипамида в качестве дополнительной терапии.

Данные больных с наличием СД и без него рассматривались отдельно.

Из группы наблюдения исключались пациенты, получавшие ксипамид ранее, а также имеющие противопоказания к его применению. По возрастным критериям ограничений не было.

План наблюдения

До начала лечения, а также во время промежуточного и заключительного обследования через

4 и 8 недель терапии соответственно фиксировались назначенное антигипертензивное лечение, дозировка ксипамида и других используемых препаратов, а также изменение массы тела и состояние отеков.

При начальном обследовании учитывались возраст, пол, масса тела, рост, курение, употребление алкоголя, наличие диабета (с указанием используемых антидиабетических препаратов), наличие сердечной недостаточности (с указанием сердечных заболеваний по классификации NYHA), семейный анамнез (известные сердечно-сосудистые заболевания, диабет), а также предшествующее антигипертензивное лечение пациентов. Эти факторы оказывают существенное влияние на возникновение артериальной гипертензии и ее течение.

Кроме того, при начальном обследовании проводился опрос относительно всех параметров, которые требуются для стратификации рисков согласно директивам ВОЗ (WHO) по изолированной систолической артериальной гипертензии (ISH). При этом пациентам задавали вопросы, которые позволяли выяснить наличие или отсутствие у них различных факторов риска. При оценке определялась степень артериальной гипертензии: умеренная, средней тяжести или тяжелая; изолированная систолическая артериальная гипертензия. Также оценивалась стратификация факторов риска (легкий, средний, высокий или очень высокий общий сердечно-сосудистый риск). Дополнительно фиксировались все нежелательные события.

Статистика

В оценку вошли только данные, зафиксированные в течение периода наблюдения в трех точках, то есть в момент начального, промежуточного и завершающего обследования (T1, T2, T3). Пациенты, у которых информация о каких-либо из указанных параметров отсутствовала, не учитывались в таблице результатов. Для подведения итогов использовалась описательная статистика с применением критерия Стьюдента и критерия рангов Уилкоксона. Значения $p < 0,05$ расценива-

лись как статистически значимые. Для изменения систолического и диастолического артериального давления, а также частоты пульса рассчитывались двусторонние 95% доверительные интервалы.

Результаты

В исследовании принимали участие 853 врача (специалисты по общей медицине, терапевты, эндокринологи) и 4093 пациента. Из общего числа пациентов была идентифицирована подгруппа, включающая 601 пациента, которым для начальной фазы лечения отеков был назначен ксипамид в дозировке не менее 40 мг в сутки. При заключительном обследовании подлежали оценке в общей сложности 584 пациента (97,2 %), 17 пациентов не были учтены в анализе в связи с ретроспективно зафиксированными данными. Продолжительность наблюдения составила у больных с СД и без него в среднем 64 и 65 дней соответственно. В общей сложности у 14 пациентов (5 с СД и 9 без него) наблюдение было закончено досрочно. У 3 пациентов — в связи с невозможностью дальнейшего наблюдения из-за утраты связи с ними, у 1 пациента — в связи с нежелательным событием, у 5 пациентов — в связи с изменением назначенного лечения и у 4 больных — по другим причинам либо беспричинно.

Демографические данные и основные заболевания

Из 584 пациентов в возрасте от 26 до 85 лет, данные которых оценивались, 43,8 % были мужского пола. Средний возраст в группе составил 67,5 года (пациентов с СД — 68,3 года, больных без СД — 67 лет), средний рост — 168,8 см (у пациентов с СД — 167,4 см, у больных без СД — 169,8 см), средняя масса тела составляла 84,4 кг (у пациентов с СД — 87,6 кг, у больных без СД — 82,1 кг). Обобщение демографических данных представлено в табл. 1. Анамнез пациентов и их основные и сопутствующие заболевания приведены в табл. 2. Более чем у половины пациентов диагностирована сердечная недостаточность, которая наиболее часто отно-

Таблица 1. Демографические данные участвующих в исследовании пациентов к началу исследования (пациенты с СД, $n = 241$, пациенты без СД, $n = 343$)

Показатель	Больные с СД				Больные без СД				Все пациенты			
	n	Среднее арифм. значение	Среднекв. отклонение	Среднее значение распр.	n	Среднее арифм. значение	Среднекв. отклонение	Среднее значение распр.	n	Среднее арифм. значение	Среднекв. отклонение	Среднее значение распр.
Возраст (лет)	239	68,3	11,0	69,0	343	67,0	13,5	66,0	582	67,5	12,4	68,0
Рост (см)	236	167,4	7,7	168,0	342	169,8	10,2	170,0	578	168,8	9,4	169,0
Масса (кг)	240	87,6	18,7	86,0	335	82,0	14,8	81,0	575	84,4	16,8	83,0

Примечание: пациенты с частично отсутствующими данными в таблице не учтены.

силась к классу II по NYHA. Распределение сердечной недостаточности среди пациентов обеих групп было однородным.

Назначение антигипертензивных лекарственных препаратов

В качестве антигипертензивного лечения в обеих группах пациентов наиболее часто назначались иАПФ: до 65,1 % у пациентов с СД и 54,5 % у больных, не страдающих СД. Кроме того, использовались бета-блокаторы (45,6 % больных с СД и 39,4 % пациентов без СД), диуретики (50,2 % пациентов с СД и 31,2 % пациентов без СД) и антагонисты кальция (30,7 % больных с СД и 25,1 % больных без СД). Все пациенты получали ксипамид в качестве дополнительной терапии. Как и в начале исследования, во время фазы наблюдения чаще всего при-

менялись иАПФ (у 63,9 % больных с СД и 54,8 % больных без СД) в сочетании с бета-блокаторами (у 44,8 % больных с СД и 39,4 % больных без СД), диуретиками (у 27,0 % больных с СД и 14,3 % пациентов без СД) и антагонистами кальция (у 32,4 % больных с СД и 24,2 % больных без СД). Корректировалось только назначение диуретиков, которые применялись в значительно меньших дозировках, чем в начале исследования, остальное сопутствующее медикаментозное лечение в течение 8 недель наблюдения изменялось несущественно.

Масса тела, индекс массы тела и состояние отеков

При анализе динамики массы тела через 8 недель после начала лечения (Т3) установлено, что пациенты потеряли в среднем $2,7 \pm 3,0$ кг. По-

Таблица 2. Анамнез пациентов и другие факторы (пациенты с СД, n = 241; без СД, n = 343)

Показатель		Больные с СД		Больные без СД		Все пациенты	
		n	%	n	%	n	%
Курильщики	Не определено	1	–	1	–	2	–
	Да	31	12,9	78	22,8	109	18,7
	Нет	209	87,1	264	77,2	473	81,3
Печеночная недостаточность	Не определено	3	–	1	–	4	–
	Да	19	7,9	17	5,0	36	6,2
	Нет	222	92,1	325	95,0	547	93,8
Сердечная недостаточность	Не определено	–	–	1	–	1	–
	Да	155	64,3	163	47,7	318	54,5
	Нет	86	35,7	179	52,3	265	45,5
Класс по схеме NYHA	Не определено	1	–	1	–	2	–
	I	26	16,9	27	16,7	53	16,8
	II	72	46,8	84	51,9	156	49,4
	III	51	33,1	46	28,4	97	30,7
	IV	5	3,2	3	3,1	10	3,2
Почечная недостаточность	Не определено	–	–	1	–	1	–
	Да	57	23,7	34	9,9	91	15,6
	Нет	184	76,3	308	90,1	492	84,4
Заболевание вен	Не определено	–	–	1	–	1	–
	Да	65	27,0	87	25,4	152	26,1
	Нет	176	73,0	255	74,6	431	73,9
Тип диабета	1	14	5,8	–	–	–	–
	2	226	94,2	–	–	–	–
Нейропатия	Да	96	40,2	–	–	–	–
	Нет	135	56,5	–	–	–	–
	Неизвестна	8	3,3	–	–	–	–
Ретинопатия	Да	55	23,4	–	–	–	–
	Нет	166	70,6	–	–	–	–
	Неизвестна	14	6,0	–	–	–	–

теря массы была почти одинаковая у лиц с СД ($2,8 \pm 3,4$ кг) и у пациентов без СД ($2,6 \pm 2,7$ кг). Пропорционально изменению массы тела происходило также заметное уменьшение среднего индекса массы тела (ИМТ) на $0,9 \pm 1,1$ кг/м² от начала наблюдений до завершающего наблюдения (Т1-Т3). И здесь также изменение ИМТ у пациентов с СД ($1,0 \pm 1,2$ кг/м²) и у больных без СД ($0,9 \pm 1,0$ кг/м²) оказалось почти одинаковым.

Состояние отеков и динамика массы тела отображены в табл. 3. В начале наблюдения у 69 пациентов отеки отсутствовали. Во время заключительного обследования через 8 недель выраженность отеков у них не изменилась. У 108 пациентов в начале лечения отеки были выражены незначительно, у 82 из них к концу периода наблюдения было зафиксировано полное исчезновение отеков. Из 259 пациентов с умеренными отеками в начальной стадии исследования у 152 в конце 8-недельного периода отеки также исчезли полностью, а у 96 пациентов уменьшились до незначительной степени. Из 129 больных с тяжелыми отеками вначале у 35 состояние улучшилось до полного отсутствия отеков, у 51 пациента — до незначительной, а у 35 — до умеренной степени выраженности отеков. Лишь у 8 пациентов состояние отеков осталось без изменений. Это распределение было сходным в обеих группах пациентов.

Уменьшение массы тела во всех исследованных подгруппах было статистически значимым с $p < 0,01$. Лечение было эффективным как в группе пациентов с СД, так и у больных, у которых диагноз СД отсутствовал. Обе группы различались между собой статистически незначимо. Как отражено в табл. 3, у всех пациентов произошло заметное уменьшение массы тела и индекса массы тела в соответствии со степенью тяжести исходных отеков. Как и предполагалось, у пациентов с тяжелыми отеками имела место наибольшая потеря массы тела.

В то время как масса тела учитывалась количественно, классификация состояния отеков в моменты времени Т1, Т2 и Т3 производилась качественно по следующей градации: отсутствие

отека, незначительный отек, умеренный отек и тяжелый отек. Далее была исследована взаимосвязь между уменьшением массы тела и состоянием отеков. Результаты отображены в табл. 3 и на рис. 1 и 2. У 428 пациентов с уменьшением отеков наблюдалось также уменьшение массы тела в

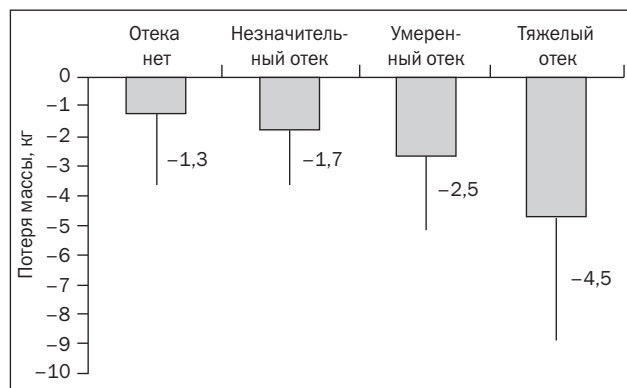


Рисунок 1. Уменьшение массы тела от момента Т1 до момента Т3 (после 8 недель лечения ксипамидом) у всех пациентов в зависимости от состояния отеков



Рисунок 2. Изменение состояния отеков от момента Т1 до момента Т3 (после 8 недель лечения ксипамидом). Пациенты, данные которых частично отсутствуют и дозировки у которых выходили за пределы указанных значений, не учтены

Таблица 3. Состояние отеков и изменение массы тела (больные с СД, n = 241; больные без СД, n = 343)

Состояние отеков в момент Т1	Изменение от Т1 до Т3	Больные СД	Больные без СД	Все пациенты
Нет отеков	Масса тела (кг)	$-1,6 \pm 2,4$	$-1,2 \pm 2,4$	$-1,3 \pm 2,3$
	Индекс массы тела (кг/м ²)	$-0,5 \pm 0,7$	$-0,4 \pm 0,7$	$-0,4 \pm 0,7$
Небольшой отек	Масса тела (кг)	$-1,5 \pm 2,0$	$-1,9 \pm 1,7$	$-1,7 \pm 1,8$
	Индекс массы тела (кг/м ²)	$-0,5 \pm 0,7$	$-0,7 \pm 0,6$	$-0,6 \pm 0,7$
Умеренный отек	Масса тела (кг)	$-2,6 \pm 2,9$	$-2,5 \pm 2,1$	$-2,5 \pm 2,5$
	Индекс массы тела (кг/м ²)	$-0,9 \pm 1,2$	$-0,9 \pm 0,9$	$-0,9 \pm 1,0$
Тяжелый отек	Масса тела (кг)	$-4,8 \pm 4,6$	$-4,3 \pm 3,6$	$-4,5 \pm 4,1$
	Индекс массы тела (кг/м ²)	$-1,7 \pm 1,6$	$-1,5 \pm 1,2$	$-1,6 \pm 1,4$

Таблиця 4. Дозировка и изменение состояния отека (больные с СД, n = 241; больные без СД, n = 343)

Дозировка к моменту ТЗ	Изменение отека от момента Т1 к моменту ТЗ	Больные с СД		Больные без СД		Все пациенты	
		n	%	n	%	n	%
10–20 мг	Отек уменьшен	43	93,5	93	88,6	136	90,1
	Без изменения	3	6,5	12	11,4	15	9,9
	Состояние отека ухудшено	–	–	–	–	–	–
40–80 мг	Отек уменьшен	142	77,2	168	75,7	310	76,4
	Без изменения	40	21,7	54	24,3	94	23,2
	Состояние отека ухудшено	2	1–1	–	–	2	0,5

Примечание: пациенты, данные которых частично отсутствуют и дозировки у которых выходили за пределы указанных значений, в таблице не учтены.

среднем на $2,4 \pm 3,2$ кг (95% доверительный интервал $-2,66; -2,22$). У 234 пациентов без изменения степени выраженности отека наблюдалось уменьшение массы тела в среднем на $1,6 \pm 2,5$ кг (95% доверительный интервал $-1,77; -1,44$). Ухудшение состояния отека было отмечено всего у 4 пациентов, у которых одновременно наблюдалось увеличение массы тела на $0,5 \pm 4,0$ кг (95% доверительный интервал $-3,46; 4,46$). Рис. 1 отображает связь между уменьшением массы тела и состоянием отеков к началу лечения ксипамидом. У всех групп пациентов происходило уменьшение массы тела. Наиболее выраженное снижение массы тела отмечалось у пациентов с наибольшей степенью отека. На рис. 2 графически изображено изменение выраженности отека. Обнаруживается заметное уменьшение степени тяжести отеков во всех группах, проходивших лечение. В общей сложности у 151 пациента доза ксипамида была уменьшена до 10–20 мг. В среднем уменьшение отека отмечено более чем у 90% пациентов этой группы (табл. 4). К концу наблюдения дозу ксипамида не менее 40 мг получали в общей сложности 406 больных. У 76,4% этой группы состояние отеков на фоне лечения ксипамидом улучшилось (табл. 4).

Переносимость

Во время исследования были отмечены всего 5 случаев нежелательных событий у 4 из 584 пациентов, что составило 0,7%. Одно из них наблюдалось у пациента с СД и 4 — у больных без диагноза СД. Эти события встречались по одному разу (у 0,2% пациентов): артериальная окклюзия, гастроэнтерит, гипертонический криз, тошнота и рвота. Связь тошноты и рвоты с лечением ксипамидом установлена не была. Новые, неизвестные ранее побочные действия ксипамида не наблюдались. Тяжелые нежелательные события возникли в двух случаях (у 0,3% пациентов): атриовентрикулярная блокада у пациента с СД и гипертонический

криз у больного, не страдающего СД. Развитие этих тяжелых состояний не было связано лечением врачом с применением ксипамида. Смертельных случаев не наблюдалось.

Обсуждение

Диуретики необходимы при лечении отека синдрома, обусловленного почечной, сердечной или печеночной недостаточностью [13]. Настоящее исследование с анализом по подгруппам в общей сложности 584 пациентов-гипертоников показывает, что ксипамид при применении его в обычной дозе демонстрирует высокую эффективность в отношении отеков и снижения связанной с ними массы тела, а также великолепную переносимость. Это исследование не было плацебо-контролируемым, поэтому в анализе вывод об эффективности ксипамида делался на основании изменений по сравнению с исходным обследованием. Как и планировалось, лечение ксипамидом проводилось в сочетании с другими лекарственными средствами. 65% лиц с СД и 54% больных без СД дополнительно назначались иАПФ. Кроме того, применялись бета-блокаторы и антагонисты кальция. Другие диуретики назначались лишь 27% пациентов с СД и 14,3% больных без диабета. Все пациенты после исходного обследования получали ксипамид в качестве дополнительной терапии. Как и в клинической практике, эффективность терапии диуретиками отеков различного генеза оценивалась преимущественно по изменению массы тела [6], оценка состояния отеков проводилась по критериям: отсутствие отека, незначительный отек, умеренный отек и тяжелый отек. В рамках восьминедельного исследования после начального лечения ксипамидом в дозе не менее 40 мг отекаемость и масса тела у пациентов заметно снижались. Эффективность терапии у больных с СД и без него в течение периода наблюдения оказалась сходной. У 151 из 584 больных в ходе лечения доза ксипамида была

знижена до 10–20 мг в день. Ефективність терапії отеков у цих пацієнтів составила 90 %. У 76 % пацієнтів при довготривалій терапії ксипамідом в дозуванні не менше 40 мг в день було отмечено зменшення отеков.

В заключительній загальній оцінці даних дослідження висока ефективність препарату в лікуванні отеков у 76–90 % пацієнтів при дуже низькій частоті небажаних подій (0,7 %) і дуже малої частоті припинення лікування (всього 2,2 %) в період спостереження свідчить про високий профіль ефективності і безпеки ксипаміду.

Список літератури

1. Acosta-Barríos T., Reyes A.J., Leary W.P., van der Byl K. Effects of xipamide in hypertensive patients with cardiac insufficiency: a clinical appraisal // *Curr. Therap. Res.* — 1983. — 13. — 855-859.
2. Bach B. et al. Rekomensarion bei chronischer Linksherzinsuffizienz durch Zusaemodifikation von Xipamid // *Z. Allg. Med.* — 1992. — 68. — 918-920.
3. Castro M. Xipamide (Diurexan®) in essential hypertension: a 24-month study // *Curr. Med. Res. Opin.* — 1980. — 6. — 416-422.
4. Dies R. Die Monotherapie der arteriellen Hypertonie mit Xipamid // *Therapiewoche.* — 1981. — 3. — 5783-5785.
5. Fischer R., Lenhartz A. Erfahrungen mit einem neuen Diuretikum // *Med. Welt.* — 1970. — 7. — 270-273.
6. Flasch Cl., Dics R. Die Behandlung des kardialen Ödems mit der neuen Diuretikakombination Neotri® // *Therapiewoche.* — 1982. — 5005-5016.
7. Grevea J., Farjum A. Characterization of the renal effects of xipamide in rats // *Puschert I.B., Greenberg A. (eds). Diuretics III Chemistry, pharmacology, and clinical applications.* — New-York; Amsterdam; London: Elsevier Science Publishing, 1990. — P. 339-343.
8. Greven J. Microperfusion studies on the tubular reabsorption of Xipamide // *Puschert J.B., Greenberg A. (eds). Diuretics III: Chemistry, pharmacology and clinical applications.* — New-York; Amsterdam; London: Elsevier Science Publishing, 1990. — P. 339-343.
9. Grohmann H.W. Diuretika-Therapie des kardialen Ödems und der arteriellen Hypertonie // *Pharmakother.* — 1979. — 2. — 21-24.

10. Heimsoth V.H. Studies covering combined treatments with xipamide. Results of a long-term antihypertensive treatment // *Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm.* — 1977. — 15. — 260-256.

11. Heimsoth V.H., Graffe Achelis C. Lipid metabolism disorders caused by saluretics // *Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med.* — 1977. — 15. — 260-266.

12. Hempelmann F.W., Dieker P. Untersuchungen mit Xipamid. Teil II. Pharmacoinetikon beim Menschen, Arzneimitteleinsatz // *Drug. Res.* — 1977. — 27. — 2143-2151.

13. Levne N., Veiel C.I., Eriey C.M., Risler T. Ecruelle Diuretikatherapie // *Internist. Berl.* — 2000. — 41. — 768-775.

14. Knauf H., Mutschler E. Pharmacodynamics and pharmacokinetics; of xipamide patients with normal end impaired kidney function // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1984. — 26. — 513-520.

15. Knauf H., Wenk E., Scholmerich J., Goerg J., Gerok W., Leser H.G., Mutschler E. Prediction of diuretic mobilization of irritable ascites by pretreatment fractional sodium excretion // *Klin. Wschr.* — 1990. — 8. — 545-551.

16. Kult J., Larrat V. Xipamid bei chronischem Nierenversagen: Therapeutische Erfahrungen // *Nieren- und Hochdruckkrankheiten.* — 1995. — 24. — 1-11.

17. Kult J., Menzer T. Aquipocente perorale Linmgabe verschiedener Diuretika // *Klinikerzt.* — 2000. — 2 (29). — 15-19.

18. Kult J., Ruppel G. Kombinationstherapie lurchbricht Schleifendiuretika-Resistenz // *Klinikerzt.* — 2000. — 3 (29). — 2-7.

19. Pasquel R., Wright Tribble P., Simon A. Hypotensive effects of xipamide in essential hypertension. Crossover comparison with hydrochlorothiazide // *J. Clin. Pharmacol.* — 1981. — 21. — 316-322.

20. Reyes A., Leary W.P. 24-hour urine volume, urinary electrolyte outputs and plasma potassium concentration as functions of xipamide dose // *Curr. Therap. Res.* — 1981. — 19. — 120-125.

21. Ritz E. Kombinationstherapie mit Diuretika bei terminaler Niereninsuffizienz. 18 Nephrologisches Seminar. — Heidelberg, 1994.

22. Steffgen J., Müller G.A. Diuretika bei Herzinsuffizienz // *Internist. (Berl.).* — 1998. — 39. — 320-327.

23. Weber J.C.P., Bird H., Cosh J., Davies P.S., Dixon Ast. J., Lister J., Petts H.V., Prichard B.N.C., Raftery E.B. Once daily treatment of mild to moderate hypertension with xipamide: a controlled study // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 1977. — 4. — 283-288.

Вперше опубліковано в журналі «Перфузіон», 2003, № 16 ■

Huhle G.¹, Leschinger M.I.¹, Ritzhaupt A.¹, Kult J.²

¹Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg, Germany

²Центр внутрішньої медицини, Bad Mergentheim, Germany

ДОКАЗИ ЕФЕКТИВНОСТІ КСИПАМІДУ ПРИ ЛІКУВАННІ НАБРЯКОВОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ПРИ НАЯВНОСТІ АБО ВІДСУТНОСТІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Резюме. Одним з основних засобів специфічної терапії набряків, поряд з обмеженням уживання в їжу кухонної солі й рідини, є діуретики. Діуретики діють шляхом блокування транспортних білкових каналів у нирках, гормональних рецепторів і ферментів, що беруть участь у реабсорбції натрію. Впливаючи на початковий відділ дистального каналця, ксипамід зменшує реабсорбцію натрію незалежно від швидкості клубочкової фільтрації і не впливає на ниркову гемодинаміку. Пролонгована дія препарату без феномена рикошету протягом 24 годин дає можливість використовувати його при обмеженій функції нирок, що особливо важливо при лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД), у яких ураження нирок обумовлено основним захворюванням. Метою дослідження була перевірка раніше підтверджених наукових висновків щодо ефективності та переносимості ксипаміду при лікуванні набряків в умовах повсякденної практики. Для аналізу були

взяті часткові матеріали багаточетрового дослідження хворих з артеріальною гіпертензією, проведеного в Німеччині за участю 4093 пацієнтів. Серед них було 584 пацієнта з гіпертонічною хворобою (241 з ЦД і 343 без ЦД), які додатково до основного лікування отримували ксипамід у дозі від 40 мг на добу і більше. Спостереження тривало в середньому протягом 8 тижнів. Пацієнти зраховувалися до групи, що отримувала ксипамід, лише після їх згоди. На початку лікування, а також через 4 і 8 тижнів оцінювалися зміна маси тіла пацієнтів і стан набряків. Із загального числа хворих, узятих до спостереження (601 пацієнт), остаточному аналізу піддалися дані про терапію 584 пацієнтів, що склало 97,2 %. Середня тривалість спостереження становила 64 дні для пацієнтів із ЦД і 65 днів для хворих без ЦД. У пацієнтів в обох групах на фоні отримання ксипаміду на додаток до основної терапії зафіксовано клінічно значиме зменшення маси тіла на $2,8 \pm 3,4$ кг (у пацієнтів із ЦД) і на $2,6 \pm 2,7$ кг

(у хворих без ЦД). Поряд зі зменшенням набряків у 428 пацієнтів відзначено зниження маси тіла в середньому на $2,4 \pm 2,3$ кг (95% довірчий інтервал $-2,66; -2,22$). Використання ксипаміду в дозі 40 мг на добу і більше призвело до значного зменшення набряків у пацієнтів обох груп. У процесі спостереження відмічена добра переносимість препарату. Усього було зафіксовано 5 небажаних явищ у 0,7 %

(4 з 584) пацієнтів. Зареєстровано по одному випадку нудоти і блювання, що не були пов'язані з використанням ксипаміду.

У результаті дослідження було зроблено висновок про ефективність ксипаміду для лікування набрякового синдрому і надзвичайно хороший профіль безпеки даного препарату.

Ключові слова: ксипамід, лікування набряків, маса тіла, цукровий діабет, спостереження при застоюванні.

Huhle G.¹, Leschinger M.I.¹, Ritzhaupt A.¹, Kult J.²

¹Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg, Germany

²Center of Internal Medicine, Bad Mergentheim, Germany

EVIDENCE OF XIPAMIDE EFFECTIVENESS IN THE TREATMENT OF EDEMA SYNDROME IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH OR WITHOUT DIABETES MELLITUS

Summary. Besides saline and fluid restriction, diuretics are the main means for specific edema therapy. Diuretics act by inhibiting renal protein-transport channels, hormone receptors, and enzymes, which are involved in the reabsorption of sodium. Xipamide acts on the predistal tubule by inhibiting sodium reabsorption, independent of the glomerular filtration rate and without influencing renal hemodynamics. The delayed effect without rebound effect within 24 hours, as well as the applicability of the substance in patients with limited renal function, offers unique advantages in the treatment of diabetic patients with a tendency for edemas, since these patients already have dysfunctional kidneys. The current observational study was started to extend knowledge about xipamide, its effectiveness and tolerability in the treatment of edemas in current clinical practice. As part of a multicenter hypertension study (4,093 patients) with xipamide as «add-on» therapy, 584 patients (241 diabetics and 343 non-diabetics) with essential hypertension, who were treated with xipamide as «add-on» therapy (≥ 40 mg daily), were observed for a period of 8 weeks in Germany. Parameters, such as edema status, tolerability, were of interest and were documented at baseline, at

4 and 8 weeks. Only patients, who were treated with xipamide for the first time, were documented. Overall, 601 patients were documented, of which 584 patients (97.2 %) were eligible for analysis. The median duration of observation was 64 days for diabetics and 65 days for non-diabetics. Patients, who received xipamide as «add-on» therapy, experienced a clinically relevant mean reduction in weight of 2.8 ± 3.4 kg (diabetics) and 2.6 ± 2.7 kg (non-diabetics). 428 patients, who showed a reduction in edema status, also reduced their weight on average by 2.4 ± 2.3 kg (95% CI: $-2.66; -2.22$). The increased dosage of xipamide (≥ 40 mg daily) led to an increased reduction in edemas in both patient groups. Xipamide was well tolerated during the entire observational period. Overall, 5 adverse events occurred in 4 patients (4/584, 0.7 %). A possible reaction to xipamide was documented by physicians for nausea and vomiting (both detected only once). In summary, in the current observational study, xipamide proved to be effective and tolerable, based on the results of edema status, body weight and the occurrence of adverse events.

Key words: xipamide, edema therapy, body weight, diabetes, observational study.