

УДК 616.61-004-616.12-008



ОСИПЕНКО Е.Д., ДОМБРОВСКИЙ Я.А.
НБУ «Медицинский центр»
Городская клиническая больница № 18

ПРИМЕНЕНИЕ КСИПАМИДА ПРИ ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК

Препараты из группы диуретиков для длительной и краткосрочной терапии пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) применяются с начала 1950-х годов. Они ни разу не покидали лидирующего места среди средств, обязательно входящих в рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и JNC по лечению ГБ у пациентов всех возрастных и этнических групп.

Антигипертензивный эффект препаратов данного класса в основном обусловлен снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) вследствие их мочегонного действия. Последнее возникает из-за влияния препаратов на один из трех процессов мочеобразования (фильтрация, реабсорбция, секреция). Одновременно некоторые из них, в том числе тиазидные и тиазидоподобные (индапамид, ксипамид), обладают непосредственным вазодилатирующим действием, что усиливает или — в малых дозах — определяет их антигипертензивные свойства.

Давайте вспомним, как протекает процесс образования мочи, это поможет лучше понять формирование антигипертензивных свойств диуретиков. Процесс мочеобразования, как известно, начинается с фильтрации плазмы крови через стенки капилляров клубочка и его капсулы. Через стенку в норме проходит почти вся плазма, кроме белков с большой молекулярной массой и липидов.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) зависит от гидростатического давления крови в капиллярах, онкотического давления плазмы и количества функционирующих клубочков.

Данный показатель является одним из основополагающих индикаторов степени поражения почек и определяющим в назначении, коррекции дозы или отмене различных препаратов. Напомним, что в норме у взрослого фильтруется порядка 170 л плазмы в сутки, с мочой выделяется около 1,5 л. СКФ в норме составляет 80–120 мл/мин. Снижение этого показателя менее 60 мл/мин считается началом хронической болезни почек (ХБП).

Процессы реабсорбции и секреции происходят в проксимальных канальцах, петле нефрона (петле Генле), дистальных канальцах и собирательных трубочках. В проксимальных канальцах осуществляется реабсорбция ионов натрия, калия, хлора и, как следствие, воды. Благодаря ферменту карбоангидразе также реабсорбируется гидрокарбонат (HCO_3^-). В целом в данном отделе реабсорбируется около 80 % фильтрата. На данном этапе жидкость в просвете канальцев является изоосмотичной.

В нисходящей части петли нефрона происходит свободная диффузия воды из канальцев, и фильтрат становится гиперосмотическим. Далее в толстом участке восходящей части петли происходит активная реабсорбция ионов натрия и хлора. Внутриканальцевая жидкость по этой причине становится сначала изоосмотичной, а после гипотоничной.

Адрес для переписки с авторами:

Домбровский Я.А.

E-mail: nominoraspis@gmail.com

© Осипенко Е.Д., Домбровский Я.А., 2015

© «Почки», 2015

© Заславский А.Ю., 2015

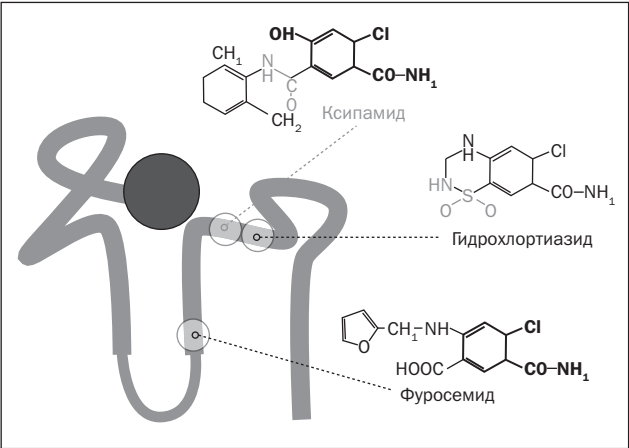


Рисунок 1. Точки приложения диуретиков

В начальной части дистальных канальцев реабсорбция ионов натрия и хлора происходит без реабсорбции воды, что еще больше снижает осмотическое давление фильтрата. В конечном отделе дистальных канальцев он вновь становится изотоничным вследствие реабсорбции воды. В этой части канальца происходит также секреция ионов калия и водорода.

Таблица 1. Применяемые в клинической практике диуретики

Препараты	Биодоступность, % действия	Длительность элиминации, ч	Основной путь
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики			
Гидрохлортиазид	60–80	6–18	Почки
Ксипамид	90	12–24	Почки + печень
Метолазон	50–60	12–24	Почки
Индапамид	40–50	24–36	Почки + печень
Хлорталидон	65	24–72	Почки + печень
Хлортиазид	10	6–12	Почки
Петлевые диуретики			
Буметанид	60–90	2–5	Почки + печень
Торасемид	80–90	6–8	Почки + печень
Фуросемид	10–90	2–4	Почки
Калийсберегающие диуретики			
Амилорид	50	6–24	Почки
Триамтерен	50	8–12	Почки + печень
Спиринолактон	70	3–5 дней	Печень
Эплеренон	80	3–5 дней	Печень

В собирательных трубчатках осуществляется альдостерон-зависимая реабсорбция ионов натрия и секреция ионов калия. Кроме того, воздействие гормона вазопрессина обуславливает повышение проницаемости стенки собирательных трубочек для воды и обеспечивает антидиуретический эффект (рис. 1).

Эффект мочегонных препаратов заключается в основном в снижении реабсорбции осмотически активных ионов, что уменьшает реабсорбцию воды и повышает ее экскрецию. Улучшение фильтрации не дает значимого эффекта, так как 99 % первичной мочи подвергается обратному всасыванию.

Как упоминалось ранее, представители данного класса лекарственных средств всегда находились в первой группе препаратов для лечения гипертонической болезни и являются эффективными не только в комбинации с препаратами других классов, но и в качестве монотерапии, особенно при длительном лечении, у лиц пожилого возраста и этнических групп некавказского происхождения.

В табл. 1 представлены наиболее применяемые диуретики, их основные фармакокинетические свойства.

Как следует из табл. 1, в практике используется несколько групп диуретиков. Главное их отличие друг от друга состоит в том, на каком сегменте нефрона происходит их воздействие.

У каждой подгруппы есть свои недостатки и преимущества, как, например, значительное, но краткосрочное мочегонное действие (фуросемид), и множество связанных с их приемом неблагоприятных эффектов (буметанид, гипотиазид). В связи с этим существует множество аспектов, обуславливающих индивидуальный подход к назначению того или иного препарата каждому пациенту.

Весьма информативным является также влияние на обмен веществ, что важно учитывать в терапии пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом (табл. 2).

Фактически назначение диуретиков в настоящее время свелось к использованию малых доз гипотиазида в фиксированных комбинациях, амилорида, торасемида и тиазидоподобных диуретиков (индапамида и ксипамида). Первый из них мало назначается в монотерапии, обычно — в фиксированной комбинации из-за невыраженного мочегонного эффекта. Второй, ксипамид, является более интересным, о его преимуществах и целесообразности применения ниже остановимся подробнее. Что касается спинолактона и эплеренона, то они успешно используются с основным при сердечной недостаточности и при доказанном гиперальдостеронизме.

Ксипамид — сульфаниламидный диуретик, схожий по своему строению и механизму действия с тиазидными диуретиками и нередко относящийся авторами к этой группе. Также он обладает структурным родством и с петлевыми диуретиками. Од-

ним из важных преимуществ ксипамида является то, что он, в отличие от тиазидных диуретиков, не снижает СКФ, обладает кальцийсохраняющим действием и не теряет своей эффективности при лечении пациентов с терминальной почечной недостаточностью, так как не зависит от состояния клубочковой фильтрации и канальцевой секреции.

По этим причинам все больше авторов предлагают не рассматривать данный препарат в рамках какой-то одной определенной группы [1] или относить к тиазидоподобным.

Механизм действия ксипамида в основном состоит в уменьшении реабсорбции натрия в дистальных извитых канальцах (тем самым он повышает осмолярность фильтрата в просвете) и уменьшении реабсорбции воды собирательными трубочками. Последнее приводит к увеличению экскреции мочи. Ксипамид, в отличие от тиазидных препаратов, достигает этого эффекта с перитубулярной стороны [2]. Также он увеличивает секрецию калия в дистальных канальцах и собирательных трубочках. В повышенных дозах ксипамид ингибирует карбоангидразу, повышая секрецию гидрокарбоната и вызывая ощелачивание мочи.

После перорального приема в дозе 20 мг ксипамид быстро всасывается и достигает пиковой концентрации в 3 мг/л в течение часа. Диуретический эффект наблюдается через час после приема, достигает максимума между 3-м и 6-м часами после приема, длится на протяжении суток. Ксипамид фильтруется при гемодиализе.

Касательно эффективности ксипамида, внимания заслуживает исследование, целью которого было сравнить антигипертензивное действие индапамида и ксипамида, а также профили их безопасности.

Таблица 2. Влияние диуретиков на обмен веществ

Группа	Препарат	Углеводный обмен	Липидный обмен
Тиазиды	Гипотиазид, хлортазид	↓↓	↓
Тиазидоподобные	Индапамид, ксипамид	±	±
Петлевые	Фуросемид, этакриновая кислота	↓	↓
Калийсберегающие	Спиронолактон, триамтерен	±	±
Осмотические	Маннитол	±	±
Ингибиторы карбоангидразы	Ацетазоламид	±	±

Примечания: ↓↓ — дозозависимый негативный эффект; ↓ — слабый негативный эффект; ± — нейтральный эффект.

По результатам данного исследования можно заключить, что существенной разницы в гипотензивном действии между двумя препаратами не наблюдается. Оба препарата эффективно снижали систолическое и диастолическое давление. Было отмечено меньшее количество побочных эффектов в группах с ксипамидом [3].

Другое исследование прекрасно иллюстрирует множество положительных эффектов ксипамида, которые выгодно отличают его от других диуретиков. По его данным авторы пришли к выводу, что у пациентов с заболеваниями печени понижение внепочечного клиренса ксипамида приводило к возрастанию почечного клиренса препарата. Почечный клиренс возрастает прямо пропорционально концентрации прямого билирубина у пациента. С фармакологической и клинической точки зрения Ксипамид ведет себя как тиазидный диуретик. Как было показано также на других тиазидах, ксипамид является эффективным не только у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и у пациентов с запущенной почечной недостаточностью [1].

Кроме того, кальцийсохраняющее действие ксипамида делает его препаратом выбора у больных с остеопорозом.

Касательно побочных эффектов стоит упомянуть данные исследования, результаты которого показали отсутствие у ксипамида фототоксичного эффекта, свойственного многим мочегонным препаратам [4].

Одним из положительных эффектов ксипамида также является снижение степени клеточной ацидификации на примере миокардиоцитов, что приводит к лучшему кровенаполнению левого желудочка сердца у больных с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка [5].

Помимо прочего, многие исследования, опираясь на принципы доказательной медицины, предоставляют данные применения ксипамида у здоровых людей с оценкой всех физических показателей, изменений в гормональном статусе и физиологических функций [6]. Их данные показывают действенный антигипертензивный эффект препарата, его низкую токсичность и дают возможность оценить все звенья фармакодинамической цепи ксипамида.

В исследовании Knauf H., Gerok W. было продемонстрировано, что у пациентов с циррозом печени и асцитом ксипамид не теряет своей эффективности, также не происходит его чрезмерного накопления в организме, почечный клиренс препарата снижается незначительно [7].

Результаты еще одного исследования показали множество благоприятных эффектов ксипамида на функцию миокардиоцитов и сохранение нормального электролитного баланса [8].

Исследование Owens C.W. et al. также показывает впечатляющие результаты, согласно которым

у пациентов наблюдались значительное снижение систолического и диастолического артериального давления, снижение содержания кальция в моче, положительный эффект на функцию сердца у пациентов с гипертрофией левого желудочка. Вместе с тем не было отмечено повышения уровня холестерина, которое наблюдается при применении диуретиков [9].

Множество других исследований, метаанализов и постмаркетинговых наблюдений также приводят убедительные данные в пользу ксипамида как наиболее приемлемого препарата из группы диуретиков при ведении пациентов с ГБ, в особенности ассоциированной с ХБП.

Также стоит помнить, что ксипамид хоть и обладает структурным родством с тиазидоподобными диуретиками, но с другой стороны, учитывая сопоставимые структурные свойства (например, с производным бензойной кислоты — фуросемидом) и сохраняющуюся даже на терминальных стадиях почечной недостаточности эффективность, занимает особое место в этом классе лекарственных средств.

Как назначается ксипамид? Каков портрет пациента? Препарат имеет три терапевтических интервала. В дозе 5–10 мг он обладает слабым, длительно не сохраняющимся мочегонным эффектом, но за счет вазодилатирующих свойств (вероятно, более выраженных в сравнении с индапамидом) и меньшей токсичности (в сравнении с гипотиазидом) является препаратом выбора для хронической терапии мягкой артериальной гипертензии, а в комбинации с ИАПФ/БРА, кальциевыми блокаторами, бета-блокаторами или Моксогаммой — для артериальной гипертензии 2-й степени. Ксипамид в дозе 20–40 мг обладает выраженным мочегонным эффектом, может назначаться в режимах: 6 дней прием, один перерыв, или через день — длительно. Обычное его сочетание с ИАПФ/БРА не требует коррекции калия сыворотки крови, резистентность к препарату формируется редко, приниматься может в любое время суток. И, наконец, доза 40–80 мг назначается при хронической почечной недостаточности, когда функционирующая часть нефрона или их количество уменьшены. Примечательно, что чем ниже СКФ, тем большая доза препарата может быть эффективно использована. Режим назначения может быть таким: два дня прием, два перерыв, или 4–5 дней прием, один-два — перерыв.

На украинском рынке ксипамид представлен препаратом Ксипогамма, производимым только в Германии, в дозах 10, 20 и 40 мг в одной таблетке. Хороший терапевтический эффект, различия в эффективности доз и гарантированное качество препарата определяют его привлекательность в терапевтической практике, в том числе у пациентов с артериальной гипертензией на фоне хронической болезни почек.

Список литературы

1. Knauf H., Mutschler E. Mechanism of action of xipamide and its classification as a «low ceiling diuretic». *Pharmacodynamic-pharmacokinetic studies in healthy volunteers and in kidney and liver patients* // *Arzneimittelforschung*. 2005; 55(1): 1-14.
2. Jasek W., ed. *Austria-Codex (in German) 1 (2007/2008 ed.)*. — Vienna: Österreichischer Apothekerverlag, 2007: 600-603.
3. Baehre M., Mimran A., Orsetti A., Mion C. Double-blind, randomized, multicenter study of the safety and antihypertensive efficacy of xipamide vs indapamide // *Curr. Ther. Res.* 1989; 46 (3): 484-494.
4. Selvaag E.I., Anholt H., Moan J., Thune P. Inhibiting effects of antioxidants on drug-induced phototoxicity in cell cultures. Investigations with sulphonamide-derived oral antidiabetics and diuretics // *J. Photochem. Photobiol. B*. 1997 Mar; 38(1): 88-93.
5. Taouil K., Féray J.C., Brunet J., Christen M.O., Garay R.P., Hannaert P. Inhibition by xipamide of amiloride-induced acidification in cultured rat cardiocytes // *Eur. J. Pharmacol.* 1997 Apr 18; 324(2-3): 289-94.
6. Lijnen P., Fagard R., Staessen J., Amery A. Hormonal effects of the diuretic xipamide in healthy men // *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1991 Aug; 5(4): 741-6.
7. Knauf H., Gerok W., Mutschler E., Schölmerich J., Spahn H., Wietholtz H. Xipamide disposition in liver cirrhosis // *Clin. Pharmacol. Ther.* 1990 Dec; 48(6): 628-32.
8. Hannaert P., Christen M.O., Wierzbicki N., Garay R. Beneficial effects of xipamide on pH and Ca²⁺ ions of cardiac cells // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 1990 Jul; 83(8): 1271-4.
9. Owens C.W., Tomlinson B., Liu J.B., Graham B.R., Gillham C., Smith C.C., Betteridge D.J., Prichard B.N. A log-dose-response study of xipamide and its effect on metabolic parameters // *J. Hypertens. Suppl.* 1989 Dec; 7(6): S320-1.
10. Opie Z.H. *Drugs for the heart*. 4th ed. — Philadelphia, 1995.
11. Kaplan N.M. *Clinical hypertension*. 5th ed. — Baltimore, 1990.
12. *The sixth report of the joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*. Bethesda, 1997.
13. Warram J.H., Zaffel Z.M.B., Valsania P. et al. Excess mortality associated with diuretic therapy in diabetes mellitus // *Arch. Intern. Med.* 1991; 151 (7): 1350-6.
14. Psaty B.M., Smith N.Z., Siskovick D.S. et al. Health outcomes associated with antihypertensive agents. A systematic review and meta-analysis // *JAMA* 1997; 277 (9): 739-45.
15. Curb J.D., Pressel Sz., Cutler J.A. et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension // *JAMA* 1996; 276 (23): 1886-92.
16. Materson B.J., Reda D.J., Cushman W.C. et al. Department of Veterans Affairs single-clung therapy of hypertension study // *Amer. J. Hypertens.* 1995; 8 (2): 189-92.
17. Yottdiener J.S., Reda D.J., Massic B.M. et al. Effect of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension // *Circulation* 1997; 95 (8): 2007-14.
18. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Фармакотерапия гипертонической болезни. Часть II. Диуретики как антигипертензивные препараты // *РМЖ* 1998; 6(15): 1228-1237.
19. *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology*. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) // *Eur. Heart J.* 2008; 29: 2388-2442.
20. Johnston C.J. The place of diuretics in the treatment of hypertension in 1993: Can we do better? // *Clin. and Exper. Hypertension* 1993; 15 (6): 1239-55.
21. Boelke T., Achhammer I., Meyer-Sabellek W.A. Blutdrucksenkung und metabolische Veränderungen bei essentiellen Hypertoniem nach Langzeitgabe unterschiedlicher Diuretika // *Hochdruck*. 1990; 9: 40-41.

Консультант: проф. Д. Иванов
Получено 15.03.15 ■