

УДК 616.12-008.331.1:616.379-008.64:616.12-008.64-036.12:615.254.1

И.М. ФУШТЕЙ, С.Л. ПОДСЕВАХИНА, Е.С. ЧАБАННАЯ, О.В. ТКАЧЕНКО

/ГЗ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»/

Диуретическая терапия хронической сердечной недостаточности у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа

Резюме

Целью исследования явилось изучение влияния ксипамида на клинические проявления хронической сердечной недостаточности, уровень артериального давления, показатели углеводного и липидного обмена, электролитов крови, показатели функции почек у пациентов на фоне гипертонической болезни в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа.

Материалы и методы исследования. Обследовано 35 больных (19 женщин и 16 мужчин) с хронической сердечной недостаточностью II–III функционального класса по классификации NYHA, средний возраст которых составил $60,6 \pm 1,2$ года. Сердечная недостаточность была обусловлена гипертонической болезнью (средняя длительность заболевания – $10,7 \pm 6,3$ года, II–III степени) в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа (средняя длительность – $9,5 \pm 3,2$ года). Ксипамид назначали на фоне базисной терапии обоих заболеваний в начальной дозе 10–20 мг однократно после еды в утренние часы. При необходимости дозу удваивали. Для дальнейшей терапии назначали ксипамид в поддерживающей дозе 10–20 мг в сутки. Через 3 месяца оценивали клиническую картину, показатели углеводного и липидного обмена, функцию почек.

Результаты исследования. В ходе исследования выявлено, что ксипамид (Ксипогамма) является эффективным и безопасным средством активного лечения больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне гипертонической болезни в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и признаками сердечной недостаточности в фазе декомпенсации, а также в качестве поддерживающей терапии при достижении фазы компенсации сердечной недостаточности.

Выводы. Включение ксипамида в состав базисной терапии хронической сердечной недостаточности позволяет значительно улучшить клинический и гемодинамический статус больных, практически не влияя на электролитный состав крови, липидный и углеводный обмен, а также функцию почек.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, сахарный диабет, углеводный и липидный обмен, функция почек, ксипамид

Основными причинами развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и гипертоническая болезнь (ГБ). Однако особого внимания в развитии ХСН заслуживают коморбидные состояния, а именно – сочетание артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД), поскольку СД существенно повышает риск прогрессирования ХСН и способствует увеличению сердечно-сосудистой смертности [9]. Актуальность изучения ХСН у больных СД 2-го типа обусловлена и широкой распространенностью этих заболеваний, а также тем, что СД ассоциируется с риском развития ХСН [5].

Хроническая сердечная недостаточность является одной из сложнейших проблем в лечении больных с сердечно-сосудистой патологией. Разработка правильной тактики ведения пациентов с ХСН уже давно стала объектом пристального внимания ученых и клиницистов во всем мире [1, 10]. Одна из основных целей лечения ХСН заключается в уменьшении количества и выраженности симптомов, предотвращении быстрого прогрессирования заболевания с развитием декомпенсации и необратимых изменений миокарда [8]. Существует несколько групп препаратов, которые используются для этих целей. Согласно рекомендациям Европейского общества

кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2012 года выделяют три группы лекарственных средств: основную, дополнительную и вспомогательную [12]. Основная группа – препараты, позитивное влияние которых на клиническую картину заболевания, качество жизни и прогноз доказан, по крайней мере, в двух крупных контролируемых многоцентровых исследованиях (степень доказательности А). К ним относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы β -адренорецепторов, антагонисты альдостерона (АА), сердечные гликозиды, антагонисты рецепторов к ангиотензину II, диуретики.

Необходимость назначения диуретиков больным ХСН с признаками задержки жидкости ни у кого не вызывает сомнений. Их эффективность доказана многолетним опытом успешного применения. Применение диуретиков заведомо относят к уровню доказательности А, так как проведение плацебо-контролируемых исследований с применением данного класса препаратов было бы неэтичным. В результате применения диуретиков у пациента быстро уменьшается выраженность одышки, отеки, повышается толерантность к физической нагрузке. Диуретики облегчают работу сердечной мышцы,

уменьшая давление наполнения левого желудочка, что ведет к увеличению сердечного выброса, улучшению перфузии миокарда, а также уменьшению объемов камер сердца и степени клапанной регургитации [4].

Однако выбор диуретической терапии у пациентов с ХСН на фоне СД непрост, поскольку при этом заболевании существует целый ряд ограничений к применению данной группы лекарственных средств с учетом спектра его побочных эффектов, прежде всего – воздействие на углеводный и липидный обмен. Поэтому одним из требований к диуретическим средствам, применяемым у больных СД, является их метаболическая нейтральность [3, 11].

С этой точки зрения представляет интерес группа тиазидоподобных или нетиазидных диуретиков. К этой группе относятся препараты, структурно схожие с тиазидными диуретиками, но существенно отличающиеся от них свойствами. Эти препараты обладают диуретической активностью и антигипертензивным эффектом, связанным с прямым сосудорасширяющим действием.

Представителем этой группы лекарственных средств является ксипамид. Отличительная его особенность заключается в том, что данный препарат воздействует непосредственно на перитубулярную часть начального отдела дистального канальца и оказывает значительное натрий- и диуретическое действие, поэтому ксипамид оказывается эффективным даже при крайне тяжелой стадии хронической почечной недостаточности [6].

Следовательно, по своим фармакодинамическим характеристикам ксипамид больше напоминает петлевые, чем типичные тиазидные диуретики [2].

На рынке Украины ксипамид представлен препаратом с торговым названием Ксипогамма. К основным эффектам Ксипогаммы относятся: замедление реабсорбции в дистальных канальцах нефрона; выведение натрия, хлора, кальция, магния, бикарбоната, что приводит к полиурии; стимуляция секреции калия за счет увеличения тока в дистальном канальце. Кроме того, в отличие от других тиазидов, Ксипогамма не влияет на ренальную гемодинамику. Диуретическое действие наступает приблизительно через один час и достигает максимума между тремя и шестью часами. Выведение хлора и натрия осуществляется через 12–21 час, в связи с чем не наблюдается эффекта рикошета.

Цель исследования – изучить влияние ксипамида на клинические проявления ХСН, уровень артериального давления (АД), углеводный и липидный обмены, электролиты крови, показатели функции почек у пациентов с признаками ХСН на фоне АГ в сочетании с СД.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 35 больных (19 женщин и 16 мужчин) с ХСН II–III функционального класса (ФК) по классификации NYHA в возрасте от 51 до 75 лет, средний возраст составил $60,6 \pm 1,2$ года, которых наблюдали в амбулаторных условиях или госпитализировали в клинику. ХСН была обусловлена гипертонической болезнью (ГБ) II стадии, 2–3-й степени в сочетании с СД 2-го типа. Длительность ГБ в среднем составила $10,7 \pm 6,3$ года. Длительность СД – от 5 до 15 лет, в среднем – $9,5 \pm 3,2$ года. Диагноз ХСН подтверждался анамнестически, электро- и эхокардиографически и тестом с шестиминутной

ходьбой (ТШХ). Средний показатель фракции выброса левого желудочка – $53,74 \pm 5,24\%$.

Пациентов обследовали в начале исследования, после достижения стадии компенсации и через 3 месяца лечения. Больным проводили клиническое обследование, оценивали степень задержки жидкости в организме, выраженность отеочного синдрома, измеряли массу тела, уровень АД – систолическое (САД), диастолическое (ДАД), частоту сердечных сокращений (ЧСС). Биохимическое исследование включало: уровень электролитов (Na, K, Mg, Ca) определяли в плазме крови фотометрическим методом, показатели гликемии (натощак, постпрандиальная, средняя), показатели липидного обмена (уровень общего холестерина – ОХС, β -липопротеидов и триглицеридов – ТГ), показатели функции почек (уровень мочевины, креатинина, микроальбуминурии – МАУ, скорость клубочковой фильтрации – СКФ).

Базисная терапия ГБ включала ИАПФ, при необходимости – блокаторы β -адренорецепторов, сердечные гликозиды, статины. В качестве диуретической терапии назначали ксипамид в дозе 20–40 мг один раз в сутки, в зависимости от выраженности отеочного синдрома. Для терапии СД 2-го типа использовали метформин.

Ксипамид назначали в начальной дозе 10–20 мг однократно после еды в утренние часы. Адекватной считали дозу препарата, при введении которой объем мочи увеличивался, а масса тела уменьшалась на 500–1000 г в сутки. При необходимости (недостаточном диуретическом эффекте) дозу удваивали, что составило 40 мг в сутки.

Осуществляли ежедневное суточное мониторирование массы тела. После достижения «сухого» веса проводили повторное клиническое обследование, оценивали динамику биохимических показателей. Для дальнейшей терапии в целях предотвращения задержки жидкости назначали ксипамид в поддерживающей дозе 10–20 мг в сутки, курс составлял 3 месяца.

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы SPSS. Нормальность распределения переменных автоматически оценивали с помощью теста Колмогорова–Смирнова. В условиях нормального распределения оценку различий между двумя зависимыми выборками проводили с использованием *t*-теста для зависимых выборок. Корреляционный анализ в случае нормального распределения переменных осуществляли с помощью метода Пирсона, в случае ненормального – по методу Спирмена.

Результаты и их обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности ксипамида. Средняя доза препарата в сутки составила 20–40 мг. Под влиянием ксипамида отмечено значительное улучшение самочувствия больных, уменьшение признаков застоя жидкости: уменьшение одышки в покое, повышение двигательной активности, уменьшение выраженности периферических отеков и застоя в легких, у 63% больных отеочный синдром был полностью устранен.

Достоверно снижалась масса тела больных – в среднем на 6,1 кг. Суточный диурез составлял 1000–3000 мл. Пациенты отмечали появление аппетита, улучшение качества и увеличение продолжительности сна, уменьшение частоты пробуждения в ночное время.

Уменьшение степени одышки позволило увеличить дистанцию, проходимую в процессе теста шестиминутной ходьбы (ТШХ), на 11,26% ($p < 0,05$) (табл. 1). Также на фоне диуретической терапии ксипамидом наблюдалось снижение ЧСС у больных ХСН (на 11,02%) без увеличения дозы блокатора β -адренорецепторов ($p < 0,05$), что, вероятно, объясняется снижением активности симпатoadреналовой системы на фоне снижения задержки жидкости. Через 30 дней терапии с использованием ксипамида уровень САД и ДАД достоверно снизился ($p < 0,05$). На фоне проводимой терапии отмечено достоверное уменьшение ЧСС ($p < 0,01$). При повторном исследовании через 3 месяца отмечено достижение целевого уровня АД у 86,5% пациентов.

Таблица 1. Динамика показателей гемодинамики и электролитов крови до и после лечения

Показатель	До лечения	После лечения
САД, мм рт.ст.	168,7 \pm 5,9	129,5 \pm 4,7*
ДАД, мм рт.ст.	98,6 \pm 5,7	78,5 \pm 6,1*
ЧСС, уд./мин	86,4 \pm 3,5	77,3 \pm 4,1*
ТШХ, метр	269,6 \pm 20,7	355,7 \pm 18,2*
Калий, моль/л	4,05 \pm 0,12	4,12 \pm 0,14
Натрий, моль/л	152,5 \pm 3,8	142,6 \pm 4,2*
Магний, моль/л	1,12 \pm 0,02	0,98 \pm 0,01*
Кальций, моль/л	2,51 \pm 0,03	2,63 \pm 0,02

Примечание. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ТШХ – тест шестиминутной ходьбы; * – достоверность результатов до и после лечения при $p < 0,05–0,001$.

Токсические эффекты и изменения показателей крови – уровня гемоглобина, количества лейкоцитов и тромбоцитов – не выявлены.

Как известно, использование диуретиков способно нарушать электролитный состав крови. Нарушения обмена и баланса электролитов выявляют у 14–60% больных, которым проводят длительную диуретическую терапию. Риск возникновения этих осложнений, а также переносимость диуретиков в большей мере зависят от дозы [4]. В данном исследовании авторы стремились назначать препарат в небольших терапевтических дозах. Отмечено, что на фоне терапии ксипамидом через 3 месяца наблюдалось снижение исходно низкой концентрации магния крови ($p < 0,05$), в то время как концентрация калия практически не изменилась. Концентрация натрия снижалась ($p < 0,01$ с исходными данными), но оставалась в пределах нормальных значений. Уровни кальция крови до и после лечения существенно не отличались. Несмотря на изменения электролитного статуса, ни у одного больного, включенного в исследование, не наблюдалось появления или прогрессирования опасных аритмий.

В принципе, диуретикам свойственны негативные эффекты в отношении углеводного и липидного обмена [7]. В данном исследовании при изучении динамики показателей липидного профиля отмечено достоверное снижение уровня β -липопротеидов ($p < 0,001$). Через 3 месяца использования ксипамида отмечено достоверное снижение постпрандиальной гликемии (табл. 2).

Таблица 2. Динамика показателей липидного профиля, гликемии и геморенальных показателей до и после лечения

Показатель	До лечения	После лечения
Холестерин, ммоль/л	5,45 \pm 0,07	5,28 \pm 0,04
β -липопротеиды, ед.	54,4 \pm 2,7	36,7 \pm 3,7*
Триглицериды, ммоль/л	1,63 \pm 0,03	1,49 \pm 0,04
Гликемия натощак, ммоль/л	8,1 \pm 1,7	7,6 \pm 1,5
Гликемия постпрандиальная, ммоль/л	12,25 \pm 1,30	8,78 \pm 1,17*
Гликемия среднесуточная, ммоль/л	9,7 \pm 1,6	9,3 \pm 1,4
Мочевина крови, ммоль/л	7,6 \pm 1,3	7,3 \pm 1,5
Креатинин крови, мкмоль/л	85,7 \pm 6,2	81,5 \pm 5,9
СКФ, мл/мин	84,3 \pm 4,1	86,3 \pm 3,7
МАУ, мкг/л	36,8 \pm 6,8	32,2 \pm 5,8

Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации, МАУ – микроальбуминурия; * – достоверность результатов до и после лечения при $p < 0,05$.

Мнения исследователей по поводу оптимальных способов назначения диуретиков разноречивы [7, 13]. У некоторых пациентов эффект достигается при проведении курсов диуретиков, им не показана длительная поддерживающая терапия; другим – требуется регулярное интермиттирующее применение диуретиков, а некоторым – постоянное введение больших доз (или сочетанное назначение диуретиков) при хронической СН.

Несколько условий обеспечивают действие диуретиков: абсорбция в пищеварительном канале и поступление в кровоток, фильтрация и проникновение в почечные канальцы, активное влияние на специфические переносчики электролитов в апикальной мембране. Нарушение хотя бы одного из этих факторов обуславливает устойчивость к диуретическому препарату. Для пациентов с сахарным диабетом наиболее важным моментом является влияние препарата на почечную гемодинамику [2]. В данном исследовании достоверных изменений в динамике геморенальных показателей не было выявлено, хотя отмечена позитивная тенденция к их снижению. В ходе лечения препарат хорошо переносился больными. Побочных реакций, которые требовали бы отмены ксипамида, не наблюдали.

Выводы

1. Ксипамид (Ксипогама) является эффективным и безопасным средством активного лечения больных ХСН на фоне ГВ в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и признаками сердечной недостаточности в фазе декомпенсации, а также поддерживающей терапии при достижении фазы компенсации сердечной недостаточности.

2. Включение ксипамида в состав базисной терапии ХСН позволяет значительно улучшить клинический и гемодинамический статус больных, практически не влияя на электролитный состав крови, показатели липидного и углеводного обмена, а также функцию почек.

3. Препарат безопасен в применении и хорошо переносится пациентами, на фоне его применения не было отмечено случаев непереносимости или аллергических реакций.

4. Ксипогама удобна в применении (1 раз в сутки), форма выпуска удобна для титрования дозы.

Список использованной литературы

1. Беленков Ю.Н. Диагностика и лечение ХСН / Ю.Н. Беленков, Ю.А. Васюк, А.С. Галевич [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2010. – Т. 11, №1. – С. 69–160.
2. Место диуретиков в лечении артериальной гипертензии: пора расставить приоритеты / В.А. Бобров, Е.В. Боброва, Н.А. Перепельченко, О.И. Медведенко // Український медичний часопис. – 2011. – №5 (85). – С. 18–24.
3. Какорин С.В. Хроническая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом 2-го типа / С.В. Какорин, И.А. Аверкова, А.М. Мкртумян // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. – 2015. – №40. – С. 52–60.
4. Диуретическая терапия у больных с хронической сердечной недостаточностью / Е.И. Киношенко, Е.А. Ковалева, А.Н. Нудьга, В.В. Никонов // Медицина неотложных состояний. – 2011. – №5 (36). – С. 31–35.
5. Коваленко В.М. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України / Коваленко В.М., Корнацький В.М. – К.: Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска», 2011. – 165 с.
6. Диуретики в лечении артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом / Н.А. Кравчун, И.П. Романова, О.В. Земляничина [и др.] // Проблемы эндокринной патологии. – 2009. – №3. – С. 40–44.
7. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики как краеугольный камень современной антигипертензивной терапии / Д.В. Преображенский, Б.А. Сидоренко, И.М. Шатунова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2004. – №4. – С. 24–28.
8. Туровская Т.В. Хроническая сердечная недостаточность: основные аспекты диагностики и лечения / Т.В. Туровская, А.М. Гнилорыбов, Л.В. Васильева // Патология. – 2013. – №1 (27). – С. 14–19.
9. Antihypertensive drug class interactions and risk for incident diabetes: a nested case-control study / R.M. Cooper-DeHoff, S.T. Bird, G.A. Nichols [et al.] // J. Am. Heart Assoc. – 2013 Jun 10. – Vol. 2 (3). – e000125.
10. Gradman A.H. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study / A.H. Gradman, H. Parisé, P. Lefebvre [et al.] // Hypertension. – 2013. – Vol. 61 (2). – P. 309–318.
11. Lago R.M. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type-2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials / R.M. Lago, P.P. Singh, R.W. Nesto // Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P. 1129–1136.
12. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J.J. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2012. – Vol. 14 (8). – P. 803–869.
13. National Clinical Guideline Centre. Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults (NICE clinical guideline 127). – London, 2011.

Резюме

Диуретична терапія хронічної серцевої недостатності у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу

І.М. Фуштей, С.Л. Подсевахіна, О.С. Чабанна, О.В. Ткаченко

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Метою дослідження було вивчення впливу ксипаміду на клінічні прояви хронічної серцевої недостатності, рівень артеріального тиску, показники вуглеводного і ліпідного обміну, електроліти крові, показники функції нирок у пацієнтів на фоні гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 35 хворих (19 жінок і 16 чоловіків) з хронічною серцевою недостатністю II–III функціонального класу за класифікацією NYHA, середній вік яких становив 60,6±1,2 року. Серцева недостатність була зумовлена гіпертонічною хворобою (середня тривалість – 10,7±6,3 року, II–III ступеня) у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу, середня тривалість якого – 9,5±3,2 року. Ксипамід призначали на фоні базисної терапії обох захворювань в початковій дозі 10–20 мг одноразово після їди в ранковій годині. За необхідності дозу подвоювали. Для подальшої терапії призначали ксипамід у підтримувальній дозі 10–20 мг на добу. Через 3 місяці оцінювали клінічну картину, показники вуглеводного і ліпідного обміну, функцію нирок.

Результати дослідження. В ході дослідження виявлено, що ксипамід (Ксипогамма) є ефективним і безпечним засобом активного лікування хворих із хронічною серцевою недостатністю на фоні гіпертонічної хвороби у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу і застійною серцевою недостатністю в фазі декомпенсації, а також як підтримувальна терапія при досягненні фази компенсації серцевої недостатності.

Висновки. Додавання ксипаміду до складу базисної терапії хронічної серцевої недостатності дозволяє значно поліпшити клінічний і гемодинамічний статус хворих, практично не впливаючи на електролітний склад крові, показники ліпідного і вуглеводного обміну, а також функцію нирок.

Ключові слова: серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, вуглеводний і ліпідний обмін, функція нирок, ксипамід

Summary

Diuretic therapy of chronic heart failure in patients with hypertension in combination with diabetes mellitus type 2

I.M. Fustey, S.L. Podsevahina, O.S. Chabanna, O.V. Tkachenko

SI «Zaporizhzhia Medical Academy of Post-Graduate Education Ministry of Health of Ukraine»

The aim of the study was to investigate the xipamide influence on clinical manifestations of chronic heart failure, blood pressure, carbohydrate and lipid metabolism, blood electrolytes, renal function in patients with essential hypertension combined with diabetes mellitus type 2.

Materials and methods. 35 patients (19 women and 16 men), average age (60,6±1,2) years, with chronic heart failure II–III functional class according to the classification of NYHA were examined. Heart failure was due to hypertension (average duration of disease was (10,7±6,3) years, hypertension of 2–3 stages) in combination with diabetes mellitus type 2 (average duration – (9,5±3,2) year). Xipamide was appointed on the background of both diseases basic treatment in the initial dose of 10–20 mg once a day after meal in the morning. The dose was doubled if necessary. For further therapy xipamide was prescribed in maintenance dose 10–20 mg/day. After 3 months clinical profile of carbohydrate and lipid metabolism, renal function were evaluated.

Results. The study revealed that xipamide is an effective and safe for active treatment of patients with chronic heart failure on the background of hypertension combined with diabetes mellitus type 2. It is also effective for patients with decompensation, as well as maintenance therapy in heart failure stabilization.

Conclusions. Xipamide addition to the basic therapy of chronic heart failure can significantly improve clinical and hemodynamic status of patients almost without affecting on the electrolyte composition of blood, lipid and carbohydrate metabolism and renal function.

Key words: heart failure, hypertension, diabetes mellitus, carbohydrate and lipid metabolism, renal function, xipamide