

УДК 616-085-008+615.22:616.12-005.6+616.61-008.6/612.019

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-4479-2025.4.4249>

# Порівняння клінічних і метаболічних ефектів гідрохлоротіазиду та ксипаміду при рефрактерному набряковому синдромі в госпіталізованих пацієнтів із серцевою недостатністю та супутньою нирковою дисфункцією

Л.Г. Воронков, Н.А. Ткач, А.В. Ляшенко

ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

**Мета роботи** – порівняти діуретичну дію та деякі клініко-гемодинамічні й метаболічні ефекти гідрохлоротіазиду і ксипаміду при їх додаванні до терапії петльовим діуретиком у разі рефрактерного набрякового синдрому в госпіталізованих пацієнтів із серцевою недостатністю (СН) та резистентністю до діуретичної терапії на тлі супутньої ниркової дисфункції (НД).

**Матеріали і методи.** У відкрите порівняльне рандомізоване в паралельних групах дослідження залучено 50 пацієнтів із гостро декомпенсованою СН (ГДСН), рефрактерних до внутрішньовенної діуретичної терапії петльовим діуретиком (ПД) (добовий діурез < 2000 мл при застосуванні добової дози фуросеміду 320 мг), які були рандомізовані у дві рівночисельні групи, яким призначали гідрохлоротіазид (ГХТ) (n=25) та ксипамід (n=25). Групи були зіставні за віком, статтю, структурою основних коморбідних станів та базовим лікуванням. У дослідження не залучали пацієнтів з розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) > 60 та < 15 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.

**Результати.** Пацієнти досліджуваних груп були зіставні за основними демографічними, клініко-інструментальними показниками та структурою отримуваного лікування; майже половина пацієнтів мала генералізований набряковий синдром (анасарка). На момент рандомізації пацієнти обох груп не мали статистично значущих відмінностей щодо добового діурезу, втім після рандомізації в групі ксипаміду спостерігалися статистично значущо більші його величини. Цьому відповідала більша втрата маси тіла в пацієнтів, що отримували ксипамід, разом із меншою вираженістю задишки за шкалою Лікерта на 5-ту добу лікування порівняно з ГХТ. На відміну від пацієнтів, що приймали ксипамід, прийом ГХТ був асоційований з підвищенням рівня сечової кислоти, погіршенням азотовидільної функції нирок у вигляді зниження ШКФ та статистично значущо нижчими значеннями рівня К<sup>+</sup> у плазмі на 5-й день лікування.

**Висновки.** Додавання нетіазидового сульфаніламідного діуретика ксипаміду або ГХТ до в/в петльового діуретика при рефрактерному набряковому синдромі у пацієнтів з ГДСН та НД має односпрямовані позитивні ефекти у вигляді збільшення добового діурезу, зменшення маси тіла та зменшення задишки за шкалою Лікерта. Порівняно з ГХТ застосування ксипаміду асоціюється зі статистично значущо більшими величинами добового діурезу, сумарною втратою маси тіла та зменшення задишки за шкалою Лікерта. Водночас, на відміну від ксипаміду, прийом ГХТ асоціюється з підвищенням рівня сечової кислоти, погіршенням азотовидільної функції нирок та статистично значущо нижчим рівнем К<sup>+</sup> у плазмі. Зазначені дані дають підставу попередньо розглядати ксипамід як ефективніший та потенційно безпечніший діуретик другої лінії діуретичної терапії в госпіталізованих пацієнтів із СН, супутньою НД та резистентністю до в/в терапії ПД.

**Ключові слова:** серцева недостатність, набряковий синдром, ксипамід, гідрохлоротіазид.

Ткач Наталія Альбертівна, к. мед. н., ст. наук. співр. відділу серцевої недостатності, поєднаної з патологією внутрішніх органів  
ORCID ID: 0000-0002-6340-5860  
E-mail: natalia.tkach@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 1 серпня 2025 року

© Л.Г. Воронков, Н.А. Ткач, А.В. Ляшенко, 2025

Tkach Nataliya A., MD, Senior Researcher of Heart Failure Department  
ORCID ID: 0000-0002-6340-5860  
E-mail: natalia.tkach@ukr.net  
Received on 01.08.2025

**П**опри відсутність загальноузгодженої дефініції резистентності до діуретичної терапії, більшість експертів визначають її як недостатню відповідь на зростання доз петльового діуретика (ПД), наслідком чого є персистування гіперволемії [1, 2]. Частота цього феномену в пацієнтів з гостро декомпенсованою серцевою недостатністю (ГДСН) становить за даними різних публікацій 20–35 % [3], а його наявність асоціюється зі зростанням ризику повторних госпіталізацій та гіршим виживанням пацієнтів [4, 5].

Згідно з чинними міжнародними рекомендаціями серед діуретичних засобів другої лінії, рекомендованих у пацієнтів із серцевою недостатністю (СН) з ознаками резистентності до ПД, основними є тіазидові й так звані тіазидоподібні діуретики, до яких, зокрема, належать гідрохлоротіазид (ГХТ), бендрофлуметіазид, циклометіазид, хлортіазид, хлорталідон, металозон, індапамід, ксипамід [6, 7]. На відміну від країн Європи та США, вибір подібних препаратів другої лінії в Україні обмежений ГХТ та тіазидоподібними діуретиками – індапамідом, ксипамідом та хлорталідонем (останній у чинних рекомендаціях Європейського товариства кардіологів та Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування СН відсутній). У виконаному раніше рандомізованому дослідженні застосування останнього препарату в пацієнтів з ГДСН, рефрактерних до терапії внутрішньовенним (в/в) фуросемідом зі зростанням його доз, продемонструвало перевагу такого підходу перед подальшим нарощуванням доз фуросеміду щодо ефективності та безпечності [8]. Водночас порівняльних досліджень ефективності та безпечності ГХТ і ксипаміду дотепер не проводили. Робоча гіпотеза щодо ймовірних клінічних переваг ксипаміду перед ГХТ у зазначених пацієнтів ґрунтується на результатах досліджень, які, зокрема, продемонстрували збереження діуретичної дії ксипаміду подібно до ПД, навіть у пацієнтів з тяжкою нирковою дисфункцією (НД), аж до значень кліренсу креатиніну 10–15 мл/хв [9], з урахуванням того, що, з одного боку, НД (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв), як правило, спостерігається в більшості пацієнтів з рефрактерним набряковим синдромом, а ефект тіазидів послаблюється в пацієнтів із ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> [10] – з іншого. Окрім усього, є дані, що ксипамід, як нетіазидовий сульфаніламід, відрізняється від тіазидових діуретиків відсутністю значного впливу на метаболічний профіль [11, 12], що може надавати потенційну перевагу щодо безпечності лікування.

**Мета роботи** – порівняти діуретичну дію та деякі клініко-гемодинамічні й метаболічні ефекти гідрохлоротіазиду і ксипаміду, при їх додаванні до терапії петльовим діуретиком у разі рефрактерного набрякового синдрому, в госпіталізованих пацієнтів із серцевою недостатністю та резистентністю до

діуретичної терапії на тлі супутньої ниркової дисфункції.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У відкрите порівняльне в паралельних групах, рандомізоване дослідження ОКСАМИТ 2 (порівняння клінічних і метаболічних ефектів гідрохлоротіазиду та Ксипаміду при рефрактерному набряковому синдромі у госпіталізованих пацієнтів з серцевою недостатністю) залучено 50 пацієнтів з декомпенсованою СН на ґрунті ішемічної хвороби серця (ІХС) або гіпертонічної хвороби (ГХ). Пацієнти перебували на лікуванні у відділі серцевої недостатності, поєднаної з патологією внутрішніх органів, ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України.

Критеріями залучення в дослідження були: 1) хронічна СН у фазі декомпенсації, що потребувала госпіталізації; 2) вік 30–85 років; 3) резистентність до зростання доз внутрішньовенного ПД; фракція викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) < 45 %; 5) ШКФ > 15 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, але < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>; 6) рівень систолічного артеріального тиску (САТ) > 90 мм рт. ст.; 7) наявність ехокардіографічного висновку, що підтверджує наявність структурно-функціонального ураження серця давністю не менше ніж 3 міс; 8) інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

У дослідження не залучали пацієнтів: 1) віком < 30 років та > 85 років; 2) із ШКФ < 15 та > 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>; 3) гострими формами ІХС, гострим порушенням мозкового кровообігу; 4) із САТ < 90 мм рт. ст.; 5) із запальними та рестриктивними ураженнями міокарда; 6) з гострими інфекційними захворюваннями; 7) зі злоякісними новоутвореннями; 8) з гострими та хронічними захворюваннями нирок та сечовивідних шляхів; 9) з наявністю аденоми простати ≥ 2-го ступеня; 10) таких, що беруть участь у іншому дослідженні; 11) без інформованої згоди на участь у дослідженні.

На виконання дослідження отриманий дозвіл локальної етичної комісії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України».

Усім пацієнтам проведено загальноклінічне обстеження, рутинну електрокардіограму (ЕКГ) у 12 відведеннях, рентгенологічне дослідження органів грудної порожнини, ультразвукове дослідження серця за стандартним протоколом, рутинні лабораторні тести, зокрема визначення рівня сечової кислоти, згідно з чинними рекомендаціями [13]. У ході дослідження здійснювали серійну реєстрацію таких параметрів: добового діурезу; маси тіла; артеріального тиску; біохімічних показників

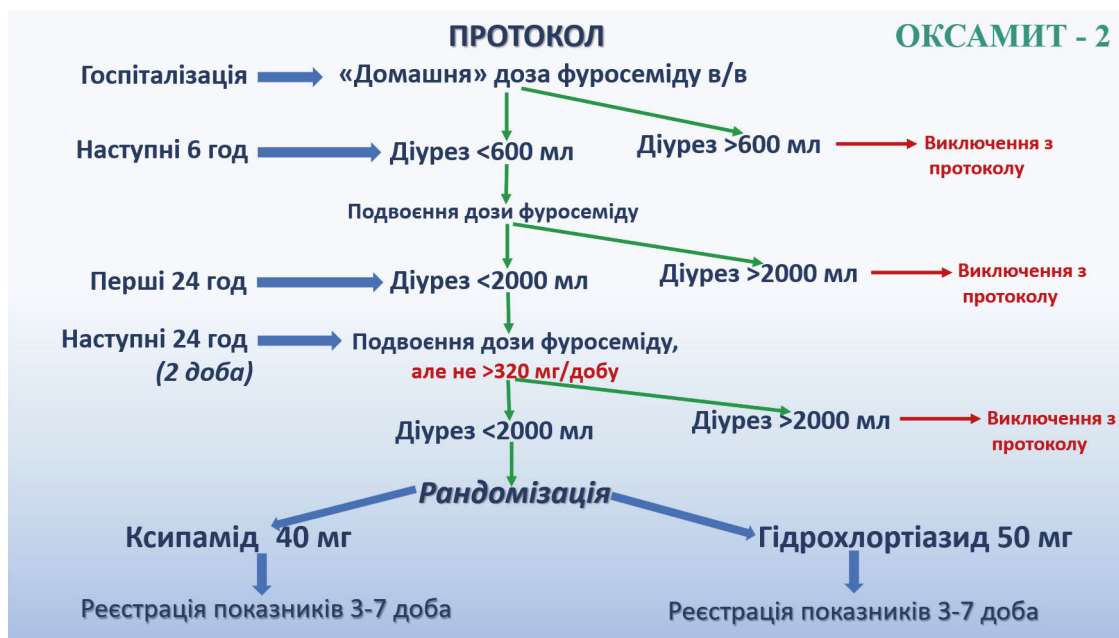


Рис. 1. Схема протоколу дослідження ОКСАМИТ 2.

( $K^+$ ,  $Na^+$ , креатинін з обчисленням ШКФ за формулою СКД-ЕРІ 2021, трансамінази, глюкоза, сечова кислота) та ступеня вираження задишки за сумою балів відповідно до шкали Лікерта [14]. Періодичність визначення тих чи інших з наведених вище параметрів визначали схемою проведення дослідження, опис якої наводимо нижче.

Усім пацієнтам в першу годину надходження у відділення відповідно до чинних рекомендацій починали в/в терапію ПД у початковій разовій дозі, еквівалентній добовій пероральній, яку пацієнт отримував амбулаторно. При діуретичній відповіді  $< 600$  мл впродовж наступних 6 год дозу фуросеміду подвоювали; якщо сумарний діурез за перші 24 год перебування пацієнта в стаціонарі не становив щонайменше 2000 мл, впродовж наступної доби (24–48 год) здійснювали наступне подвоєння дози фуросеміду, але не більше ніж 320 мг/добу. При діуретичній відповіді впродовж другої доби  $< 2000$  мл, з 3-ї доби пацієнтів випадковим методом у співвідношенні 1 : 1 розподілили на групи – застосування ГХТ у дозі 50 мг 1 раз на добу або ксипаміду (Ксипогама, Wörwag Pharma, Німеччина) у дозі 40 мг 1 раз на добу, яку вони надалі отримували впродовж наступних 5 дів спостереження, паралельно з дозою в/в фуросеміду, досягнутою на момент рандомізації, яку впродовж цього періоду спостереження не змінювали (рис. 1).

Періодичність втручань та реєстрації параметрів у дослідженні наведено в табл. 1.

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою програмних засобів – табличного процесора Excel та пакета прикладних програм Statistica v.10.0., США (розділи Descriptive Statistics, Non-parametric Statistics).

## РЕЗУЛЬТАТИ

Пацієнти досліджуваних груп були зіставними за основними демографічними, клініко-інструментальними показниками та структурою отриманого лікування; майже половина пацієнтів мала генералізований набряковий синдром (анасарка), більшість із них на момент рандомізації отримували інгібітори ренін-ангіотензинової системи, бета-адреноблокатори та інгібітори натрійзалежного котранспортера 2-го типу (ІНЗКТГ2), 100 % – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) (табл. 2).

На момент рандомізації групи пацієнтів статистично значуще не відрізнялися щодо добового діурезу, втім з 3-ї доби після рандомізації в групі ксипаміду спостерігалися статистично значущо більші величини добового діурезу (табл. 3).

Цьому відповідала статистично значущо більша втрата маси тіла в пацієнтів, які отримували ксипамід, порівняно з ГХТ –  $(7,9 \pm 2,3)$  проти  $(5,4 \pm 1,9)$  кг ( $p=0,001$ ) (рис. 2).

Показники самооцінки задишки за шкалою Лікерта статистично значущо не відрізнялися в групах на момент рандомізації, а також у першу та на третю доби спостереження; втім на 5-ту добу вираженість задишки за цим показником була статистично значущо меншою в пацієнтів, які отримували ксипамід (див. табл. 3).

За відсутності відмінностей між групами вихідної ШКФ на 3-тю та 5-ту доби після рандомізації виявлено статистично значущо нижчі значення ШКФ у пацієнтів, які отримували ГХТ, що відповідало статистично значущому зниженню цього показника впродовж періоду спостереження всере-

Таблиця 1

**Графік процедур у рамках протоколу дослідження OKSAMIT 2**

Процедури	Доба 1	Доба 2	Доба 3 (0)	Доба 4	Доба 5 (3)	Доба 6	Доба 7 (5)
Загальноклінічне обстеження	+						+
ЕКГ	+	+	+		+		+
Рутинні лабораторні тести	+						+
Фуросемід, доза 1	+						+
Фуросемід, доза 2	+						
Фуросемід, доза 3		+	+	+	+	+	+
Ксипамід або гідрохлоротіазид			+	+	+	+	+
Діурез	+	+	+	+	+	+	+
Маса тіла	+	+	+	+	+	+	+
K <sup>+</sup> , Na <sup>+</sup> , креатинін	+		+		+		+
Глюкоза, сечова кислота	+		+		+		+
Моніторинг явищ застою	+	+	+	+	+	+	+
Шкала задишки	+		+		+		+

Таблиця 2

**Порівняльна характеристика демографічних, клініко-лабораторних показників та структури лікування груп гідрохлоротіазиду та ксипаміду на момент рандомізації в дослідження**

Показник	1-ша група (ксипамід, n=25)	2-га група (ГХТ, n=25)	p
Чоловіки, n (%)	17 (68 %)	15 (60 %)	0,47
Вік, роки (M±m)	62,90±2,30	68,72±2,40	0,052
Перенесений ІМ, n (%)	11 (44 %)	12 (48 %)	0,26
Фібриляція передсердь, n (%)	14 (56 %)	16 (64 %)	0,29
Анасарка, n (%)	12 (45 %)	11 (44 %)	0,71
Цукровий діабет, n (%)	7 (28 %)	9 (36 %)	0,48
САТ, мм рт. ст.	122,6±2,5	121,9±1,7	0,76
ФВ ЛШ, %	34,01±2,91	34,52±3,42	0,82
ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	46,92±1,55	44,64±1,69	0,39
Бета-адреноблокатори, n (%)	20 (80 %)	21 (84 %)	0,23
ІАПФ, n (%)	23 (92 %)	22 (88 %)	0,76
АМР, n (%)	25 (100 %)	25 (100 %)	1,0
ІНЗКТГ2, n (%)	19 (76 %)	18 (72 %)	0,65
Середня доза фуросеміду наприкінці 2-ї доби, мг/д	290,600±11,143	281,600±7,313	0,09

ГХТ – гідрохлоротіазид; ІМ – інфаркт міокарда в анамнезі; САТ – систолічний артеріальний тиск; ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту АМР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів; ІНЗКТГ 2 – інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу.

Таблиця 3

**Добовий діурез, вираженість задишки за шкалою Лікєрта та маса тіла в досліджуваних групах на етапах спостереження (M+m)**

Показник	Ксипамід (n=25)	ГХТ (n=25)	p
Діурез, мл			
0	1092±15	1028±14	0,081
1	2524±29	2460±18	0,272
3	3140±64	2380±52	<0,001
5	2950±61*	2140±46*	<0,001
Задишка, бали			
0	8,88±0,14	8,92±0,15	0,374
1	8,00±0,21	8,04±0,13	0,087
3	5,60±0,17	5,84±0,12	0,102
5	3,08±0,11*	4,02±0,11*	<0,001
Маса тіла, кг			
0	95,24±2,71	96,040±2,771	0,143
3	90,32±2,64	94,620±1,757	0,034
5	87,34±2,65	90,57±1,74	<0,001

\* – статистично значущо ( $p < 0,05$ ) відрізняється порівняно з етапом до рандомізації. 0 – доба перед рандомізацією; 1, 3, 5 – відповідно перша, третя та п'ята доба лікування.

дині цієї групи, на відміну від групи ксипаміду (табл. 4), в якій статистично значущих змін цього показника не спостерігали.

Рівень  $K^+$  на тлі лікування в абсолютних величинах знизився в обох групах, але сягнув статистичної значущості, на відміну від групи ксипаміду, в групі ГХТ, чому відповідали статистично значущо нижчі величини цього показника в групі ГХТ на тлі лікування. Саме в групі пацієнтів, які приймали ГХТ, було зафіксовано 3 випадки клінічно значущої гіпокаліємії у вигляді зниження цього показника нижче ніж 3,5 ммоль/л. Рівень  $Na^+$  на тлі лікування

статистично значущо не змінювався в обох групах (див. табл. 4).

За відсутності статистично значущої різниці концентрації сечової кислоти в плазмі в групах на момент рандомізації, на 3-тю та 5-ту доби лікування спостерігали статистично значущо вищі величини цього показника в пацієнтів, які отримували ГХТ, що відображає його статистично значуще збільшення в останній групі, на відміну від групи ксипаміду (див. табл. 4).

## ОБГОВОРЕННЯ

Попри активний пошук останніми роками нових підходів до покращання діуретичної відповіді в пацієнтів з декомпенсованою СН (в/в форма ацетазоламід, ІНЗКТГ2, антагоністи вазопресину, ізотонічний розчин NaCl, стероїди тощо) [15–19], тіазиди та тіазидоподібні діуретики залишаються єдиними засобами другої лінії в чинних рекомендаціях з лікування СН [6]. Водночас порівняльні дослідження деяких тіазидових та тіазидоподібних діуретиків майже відсутні. У відносно невеликому за кількістю (55 осіб) пілотному випробуванні, де порівнювали ефекти додавання тіазидоподібного агенту метолазону та в/в хлортіазиду до в/в фуросеміду в пацієнтів з ознаками резистентності та нирковою дисфункцією (кліренс креатиніну 15–50

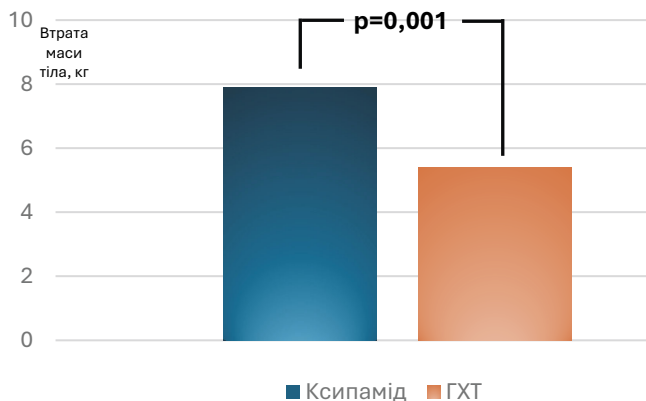


Рис. 2. Втрата маси тіла протягом 5 діб лікування в досліджуваних групах. ГХТ – гідрохлоротіазид.

Таблиця 4

**Рівні  $K^+$ ,  $Na^+$ , сечової кислоти в досліджуваних групах на етапах спостереження (M±m)**

Показник	Ксипамід (n=25)	ГХТ (n=25)	p
pШКФ мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>			
0	46,92±1,55	45,64±1,69	0,393
1	45,76±1,71	40,04±1,36	0,014
3	49,60±1,81	41,20±1,3	<0,001
5	50,92±1,94	39,40±1,39*	<0,001
$K^+$ , ммоль/л			
0	4,52±0,08	4,44±0,06	0,455
3	4,26±0,04	4,03±0,04	0,011
5	4,23±0,03	3,92±0,04*	0,012
$Na^+$ , ммоль/л			
0	137,92±0,49	139,60±0,41	0,192
3	137,48±0,31	138,16±0,42	0,297
5	137,92±0,35	137,48±0,52	0,491
Сечова кислота, мкмоль/л			
0	428,32±18,27	439,16±25,70	0,311
3	450,36±18,15	553,08±26,84	0,022
5	455,52±16,21	620,44±25,92*	<0,001

\* – статистично значущо ( $p < 0,05$ ) відрізняється порівняно з етапом до рандомізації. pШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації за формулою CKD EPI 2021;  $K^+$  – рівень калію плазми;  $Na^+$  – рівень натрію плазми.

мл/хв), тенденція до більшої діуретичної відповіді за 72 години у групі метолазону виявилася статистично незначущою; так само не виявлено відмінностей показників безпечності лікування [20]. У порівняльному дослідженні двох тіазидоподібних діуретиків – метолазону та індапаміду, які додавали до базового лікування фіксованою дозою (40 мг двічі на добу) в/в фуросеміду, не виявлено статистично значущих відмінностей між препаратами щодо натрійуретичного/діуретичного ефектів та потенційних показників безпечності [21].

На відміну від низки клінічних розвідок другої лінії діуретичної терапії в пацієнтів з СН (ADVOR – з ацетазоламідом, CLOROTIC – з ГХТ, цитоване вище порівняльне випробування метолазону та індапаміду) [17, 21, 22], в яких порівнювали ефекти фіксованої дози ПД з ефектами комбінування зазначеної фіксованої дози з оцінюваними засобами другої лінії, в наше дослідження залучалися лише пацієнти з доведеними ознаками резистентності до збільшення доз ПД на тлі порушення азотвидільної функції нирок. Було підтверджено дієвість обох порівнюваних препаратів при їх застосуванні у фіксованих середньотерапевтичних дозах щодо досягнення ефекту деконгестії в цієї категорії

пацієнтів. Водночас з'ясовано, що за даними оцінки динаміки добового діурезу та сумарної втрати маси тіла за 5-добовий період спостереження зазначений ефект був більш виражений у пацієнтів, які отримували ксипамід. Зменшення задишки як симптоматичний еквівалент деконгестії так само було більшим у групі прийому ксипаміду, хоча статистично значуща різниця відповідного показника з'явилася тільки на 5-ту добу спостереження. Однією з імовірних причин меншої діуретичної відповіді на тлі застосування ГХТ може бути погіршення ниркової функції (на 21 % на 5-ту добу порівняно з добою рандомізації) за відсутності подібної динаміки в групі ксипаміду. Такі дані щодо ГХТ збігаються з результатами дослідження CLOROTIC, в якому отримання діуретичного ефекту при його застосуванні впродовж 72 годин супроводжувалося значущим погіршенням азотвидільної функції нирок [22]. Іншою ймовірною причиною кращої порівняно з ГХТ діуретичної відповіді на тлі прийому ксипаміду в наших пацієнтів може бути наявність у ксипаміду додаткового механізму діуретичної дії у вигляді здатності пригнічувати карбоангідразу подібно до ацетазоламіду, хоча і слабшою мірою [23].

Заслугове на увагу ще один аспект порівняння в нашому дослідженні фармакодинаміки ГХТ та ксипаміду – а саме вплив цих препаратів на рівень сечової кислоти (СК). Здатність «класичних» тiazидів (ГХТ, бендрофлуметазид тощо) підвищувати шляхом реабсорбції уратів рівень останньої у плазмі добре відома [26], так само як і зв'язок гіперурикемії з гіршим клінічним прогнозом СН та ризиком виникнення або загострення подагри в таких пацієнтів [27, 28]. У пацієнтів з подагрою рекомендованою альтернативою тiazидам є застосування калійзберезних діуретиків, зокрема, тріамтерену або амілориду [29]. Водночас однозначних даних щодо впливу нетiazидових сульфаніламідів на рівень СК бракує. У нашому дослідженні статистично значущого підвищення рівня СК на тлі прийому ксипаміду не спостерігалось, тоді як при застосуванні ГХТ уже впродовж 5 діб відбулося доволі активне (на 1/3 від вихідного рівня) збільшення плазмової концентрації СК. Отримані дані, з одного боку, в цілому відповідають характеристикам ксипаміду як умовно метаболічно нейтрального, з відсутністю значущого впливу на ниркову функцію нетiazидового діуретика [12], а з іншого – дають підстави формувати вибір на користь останнього в тій частині пацієнтів із СН III–IV функціонального класу за NYHA, в яких залишаються клінічні показання до подальшого амбулаторного застосування комбінованої діуретичної терапії у вигляді поєднання базового ПД із сечогінним засобом другої лінії.

*Конфлікт інтересів: дослідження проведено за підтримки компанії Wörwag Pharma.*

*Участь авторів: концепція та проєкт дослідження – Л.В., Н.Т., А.Л.; збір матеріалу – Н.Т., А.Л.; статистичне опрацювання даних – Н.Т.; написання статті – Л.В.; редагування тексту – Л.В., Н.Т.*

## Література

- Gupta R, Testani J, Collins S. Diuretic Resistance in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2019 Apr;16(2):57-66. <https://doi.org/10.1007/s11897-019-0424-1>
- Baumberger J, Dinges S, Lupi E, Wolters T, Stüssi-Helbling M, Cippa PE, Bellasi A, Huber LC, Arrigo M. Prevalence and characteristics of upfront diuretic resistance in acute heart failure: The P-Value-AHF study. *ESC Heart Failure.* 2025;12:688-694. <https://doi.org/10.1002/ehf2.15069>
- Pratama AP, Hersunarti N, Soerarlo R, et al. Factors predicting diuretic resistance in patients with acute decompensated heart failure. *ESC Congress 2022.* Downloaded from [https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/Supplement\\_2/ehac544.874/6744967](https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/Supplement_2/ehac544.874/6744967) by guest on 29 September 2023
- Kristjánsdóttir I, Thorvaldsen T, Lund LH. Congestion and Diuretic Resistance in Acute or Worsening Heart Failure. *Cardiac Failure Rev.* 2020;6:e25. <https://doi.org/10.15420/cfr.2019.18>
- Neuberg GW, Miller AB, O'Connor CM, et al. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J.* 2002 Jul;144(1):31-8. <https://doi.org/10.1067/mhj.2002.123144>
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: supplementary data. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation.* 2022 May 3;145(18):e895-e1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>
- Voronkov LH, Tkach NA. Комбінування петльового та тiazидового діуретиків при тiazидній резистентності: статистичні та амбулаторні етапи пілотного дослідження OKSAMYT. *Sertseva nedostatnist' i komorbidni stany.* 2017; 3:26-31. <https://health-ua.com/article/33909-kombnuvannya-tiazidopodbnogo-duretika-z-petlovim-pri-refrakternomu-nabryakov>
- Knauf H, Mutschler E. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of xipamide in patients with normal and impaired kidney function. *Eur J Clin Pharmacol.* 1984;26(4):513-20. <https://doi.org/10.1007/BF00542150>
- Teles F, Peçanha de Miranda Coelho JA, Albino RM, et al. Effectiveness of thiazide and thiazide-like diuretics in advanced chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2023 Dec;45(1):2163903. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2022.2163903>
- Leary WP, Asmal AC, Reyes AJ. Time-courses of the diuretic, natriuretic and kaliuretic effects of xipamide. *Current Ther Res.* 1980;27:16-21.
- 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

Обмеженнями виконаного пілотного дослідження є його відкритий характер та відносно невелика вибірка (50 пацієнтів).

## ВИСНОВКИ

1. Додавання нетiazидового сульфаніламідного діуретика ксипаміду або гідрохлоротiazиду до терапії внутрішньовенним петльовим діуретиком при рефрактерному набряковому синдромі в пацієнтів з гостро декомпенсованою серцевою недостатністю та нирковою дисфункцією має односпрямовані позитивні ефекти у вигляді збільшення добового діурезу, зменшення маси тіла та зменшення задишки за стандартною шкалою Лікерта. Порівняно з гідрохлоротiazидом застосування ксипаміду асоціюється зі статистично значущо більшими величинами добового діурезу, більшою сумарною втратою маси тіла та більш значним зменшенням задишки за шкалою Лікерта.

2. На відміну від ксипаміду, прийом гідрохлоротiazиду асоціюється з підвищенням рівня сечової кислоти, погіршенням азотовидільної функції нирок та статистично значущо нижчими значеннями рівня  $K^+$  у плазмі. Зазначені дані дають підставу попередньо розглядати ксипамід як ефективніший та потенційно безпечніший діуретик другої лінії діуретичної терапії в госпіталізованих пацієнтів із серцевою недостатністю, супутньою нирковою дисфункцією та резистентністю до внутрішньовенної терапії петльовими діуретиками.

- liver patients. *Arzneimittelforschung*. 2005;55(1):1-14. <https://doi.org/10.1055/S-0031-1296819>
13. McDonagh T, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal* (2021) 00, 1128 DOI:10.1093/eurheartj/ehab368
  14. Cristina K. Weber, Marcelo H. Miglioranza, Maria A. P. de Moraes et al. The five-point Likert scale for dyspnea can properly assess the degree of pulmonary congestion and predict adverse events in heart failure outpatients. *Clinics* 2014;69(5):341-6. [https://doi.org/10.6061/clinics/2014\(05\)08](https://doi.org/10.6061/clinics/2014(05)08)
  15. Cuthbert JJ, Cleland JGF, Clark AL. Diuretic Treatment in Patients with Heart Failure: Current Evidence and Future Directions—Part II: Combination Therapy. *Curr Heart Fail Rep*. 2024 Apr;21(2):115-130. <https://doi.org/10.1007/s11897-024-00644-2>
  16. Cox ZL, Hung R, Lenihan DJ, Testani JM. Diuretic Strategies for Loop Diuretic Resistance in Acute Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2020 Mar;8(3):157-168. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.09.012>
  17. Mullens W, Dauw J, Martens P. et al. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Engl J Med* 2022;387:1185-95. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203094>
  18. Biegus J, Iwanek G, Testani J, Zymliński R, Fudim M, Guzik M, Gajewski P, Ponikowski P. Sodium chloride versus glucose solute as a volume replacement therapy for more effective decongestion in acute heart failure (SOLVRED-AHF): A prospective, randomized, mechanistic study. *Eur J Heart Fail*. 2025 Jun 2. <https://doi.org/10.1002/ehfj.3708>
  19. Yeoh SE, Osmanska J, Petrie MC, et al. Dapagliflozin vs. metolazone in heart failure resistant to loop diuretics. *Eur Heart J*. 2023;44:2966–2977. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad341>
  20. Moranville MP, Choi S, Hogg J, Anderson AS, Rich JD. Comparison of Metolazone Versus Chlorothiazide in Acute Decompensated Heart Failure with Diuretic Resistance. *Cardiovasc Ther*. 2015 Apr;33(2):42-9. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12109>
  21. Salahudin M, Shah H, Jan MU, Altaf A. Comparing the sodium excreting efficacy of furosemide and indapamide combination against furosemide and metolazone combination in congestive heart failure patients: A randomized control trial. *J Pak Med Assoc*. 2019 Dec;69(12):1794-1799. <https://doi.org/10.5455/JPMA.3401>
  22. Trullas JC, Morales-Rull JL, Casado J, et al. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *Eur Heart J*. 2023 Feb 1;44(5):411-421. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac689>
  23. What is the mechanism of Xipamide? Synapse. 18 Jul 2024 <https://synapse.patsnap.com/article/what-is-the-mechanism-of-xipamide>
  24. Patel P, Preuss CV. Thiazide Diuretics [Updated 2025 Apr 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532918/>
  25. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, et al. Thiazide Diuretics, Potassium, and the Development of Diabetes A Quantitative Review. *Hypertension* 2006 Aug;48(2):219-24. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000231552.10054>
  26. Sica DA, Carter B, Cushman W, Hamm L. Thiazide and Loop Diuretics. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011 Sep;13(9):639-43. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00512.x>
  27. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M et al. Uric Acid and Survival in Chronic Heart Failure Validation and Application in Metabolic, Functional, and Hemodynamic Staging. *Circulation*. 2003;107:1991-1997. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000065637.10517.A0>
  28. Butt JH, Docherty KF, Claggett BL, et al. Association of Dapagliflozin Use With Clinical Outcomes and the Introduction of Uric Acid-Lowering Therapy and Colchicine in Patients With Heart Failure With and Without Gout A Patient-Level Pooled Meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *JAMA Cardiology* 2023;8(4):386-393. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.5608>
  29. Bruderer S, Bodmer M, Jick SS, et al. Use of diuretics and risk of incident gout: a population-based case-control study. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Jan;66(1):185-96. <https://doi.org/10.1002/art.38203>

## Comparison of the clinical and metabolic effects of hydrochlorothiazide and xipamide in resistance edematous syndrome in hospitalized patients with heart failure and concomitant renal dysfunction

L.G. Voronkov, N.A. Tkach, A.V. Liashenko

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**The aim** – to compare the diuretic effect and tolerability of xipamide and hydrochlorothiazide as second-line diuretics in hospitalized patients with decompensation heart failure (HF), concomitant renal dysfunction and diuretic resistance.

**Materials and methods.** 50 patients with decompensation HF and diuretic resistance were included in the open comparative randomized parallel group study. These patients had refractory to intravenous loop diuretic therapy (LD) (daily diuresis <2000 ml with a daily dose of furosemide 320 mg), and were randomized into 2 equivalent groups, who were prescribed hydrochlorothiazide (HCT) (n=25) and xipamide (n=25). The groups were comparable in age, gender, structure of the main comorbid conditions and basic treatment. Patients with estimated glomerular filtration rate > 60 and < 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> were excluded.

**Results.** The study groups were no significant differences in terms of basic demographic, clinical and instrumental parameters and the structure of the treatment; almost half of the patients had generalized edematous syndrome. At the time of randomization, there were no statistically significant differences in daily urine output between patients in both groups, but after randomization, significantly higher values of its output were observed in the xipamide group. This was also consistent with greater weight loss and lower dyspnea severity on the Likert scale on day 5 of treatment in patients receiving xipamide compared with HCT. Compared with xipamide, HCT was associated with increased uric acid levels, worsening of glomerular filtration, and significantly lower plasma K<sup>+</sup> levels on the 5th day of treatment.

**Conclusions.** The addition of the non-thiazide sulfonamide diuretic xipamide or HCT to an intravenous loop diuretic in resistance edematous syndrome in patients with decompensation HF and renal dysfunction has unidirectional positive effects in the form of an increase in daily diuresis, a decrease in body weight and a decrease in dyspnea on a Likert scale. Compared with HCT, the use of xipamide is associated with significantly higher values of daily diuresis, greater total weight loss and more significant decrease in dyspnea on a Likert scale. At the same time, unlike xipamide, the use of HCT is associated with an increase in uric acid levels, deterioration of nitrogen-excreting renal function, and a significant decrease in plasma K<sup>+</sup> levels. These data provide grounds for preliminary consideration of xipamide as a more effective and potentially safer second-line diuretic in hospitalized patients with HF, concomitant renal dysfunction, and resistance to intravenous LD therapy.

**Key words:** heart failure, edematous syndrome, xipamide, hydrochlorothiazide.