

УДК 616.12-008.46-07-085:616.61:547.857.4

О. М. БАРНА<sup>1</sup>, М. О. ОДИНЕЦ<sup>2</sup><sup>1</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна<sup>2</sup>КНП «ЦПМСД №1» Оболонського району, Київ, Україна/

## Гіперурикемія та діуретична терапія – як не нашкодити пацієнту?

### Резюме

Гіперурикемія це порушення обміну сечової кислоти, яке може стати передумовою для розвитку подагри. Вона може бути первинною (ідіопатичною) або вторинною (набутою), обидва ці типи гіперурикемії можуть бути результатом збільшення продукції або зменшення виведення з організму сечової кислоти. Такий патологічний стан може стати самостійним предиктором розвитку серцево-судинних захворювань, а також сприяти фатальним наслідкам артеріальної гіпертензії або ішемічної хвороби серця. Тому при лікуванні серцево-судинних захворювань, коли існує необхідність застосування діуретичних засобів, рекомендують призначати торасемід, оскільки він, на відміну від інших представників групи (індапамід, фуросемід), не впливає на рівень сечової кислоти, а, отже, не призводить до розвитку гіперурикемії.

**Ключові слова:** гіперурикемія, сечова кислота, діуретики, торасемід

Порушення обміну сечової кислоти та підвищення її рівня у плазмі крові є предикторами розвитку таких патологій як цукровий діабет, ожиріння, артеріальна гіпертензія та метаболічний синдром. В останні роки спостерігають збільшення поширеності гіперурикемії, тому зацікавленість викликає саме цей зв'язок із захворюваннями, що виникають у дорослому віці (гіпертонічна хвороба, цукровий діабет та дисліпідемія). Вважають, що гіперурикемія є незалежним фактором ризику виникнення артеріальної гіпертензії, однак на сьогодні це питання є предметом дискусії. Насамперед це обумовлено наявністю результатів досліджень, які свідчать про вплив антигіперурикемічних препаратів на стан серцево-судинної системи. Зокрема, деякі з них зменшують частоту та інтенсивність нападів стенокардії, а також запобігають виникненню серцево-судинних захворювань. У цьому ракурсі через відсутність великомасштабних досліджень ми можемо спиратись на результати мета-аналізів. У 2016 році були оприлюднені результати саме такого мета-аналізу 14 досліджень, в яких взяли участь 341 389 дорослих хворих на ішемічну хворобу серця. Гіперурикемія була пов'язана з підвищеним ризиком смертності від ІХС (PP: 1,14; 95 % ДІ: 1,06–1,23) та смертності від усіх причин (PP: 1,20; 95 % ДІ: 1,13–1,28). При кожному збільшенні на 1 мг/дл сироваткової сечової кислоти (СК) загальний ризик ІХС та смертності від усіх причин збільшувався відповідно на 20 та 9 %. За даними аналізу гендерних підгруп, гіперурикемія збільшує ризик смертності від ІХС у жінок на 47 % (PP: 1,47; 95 % ДІ: 1,21–1,73), у чоловіків – на 10 % (PP: 1,10; 95 % ДІ: 1,00–1,19). Рівень смертності від усіх причин також був більшим у жінок (Hyperuricemia and coronary heart

disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies). Такі дані свідчать про те, що поєднання у пацієнта серцево-судинних захворювань із порушенням обміну сечової кислоти призводить до вищого ризику фатальних подій. У дослідженні (Alderman M. H., Cohen H., Madhavan S., Kivlighn S. «Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients») у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримували сечогінні з гіпоурикемічними засобами для нормалізації рівня сечової кислоти в сироватці, значно знижувався ризик смерті від серцево-судинних захворювань (на 23 %). Ці дані також підтверджують припущення про несприятливий вплив нелікованої гіперурикемії на виникнення та прогресування серцево-судинної патології.

Зважаючи на наведені дані про вплив гіперурикемії на стан судин та серця, необхідно з'ясувати, чи можуть мати такий самий вплив на стан організму ті препарати, що здатні опосередковано змінювати (підвищувати) рівень сечової кислоти в плазмі крові. При лікуванні артеріальної гіпертензії однією з груп гіпотензивних препаратів, які мають хороший терапевтичний вплив на артеріальний тиск, є діуретики. Представники цієї групи поділяються за локалізацією дії в нефроні:

- Клас I. Діуретики, які діють на рівні клубочків, – посилюють клубочкову фільтрацію (ксантини (еуфілін, теофілін), серцеві глікозиди, лікарські рослини);
- Клас II. Діуретики, які діють на рівні проксимальних канальців: інгібітори карбоангідрази (ацетазоламід) та осмотичні діуретики (сечовина, маніт, манітол);

- Клас III. Діуретики, які діють на рівні петлі Генле (петлеві діуретики): препарати, які діють на рівні проксимального сегмента петлі Генле: тіазидні (гідрохлортіазид) та тіазидоподібні (індапамід) діуретики, які діють на всьому протязі петлі Генле, особливо на рівні товстої частини висхідних каналців (фуросемід, торасемід, етакринова кислота);
- Клас IV. Діуретики, які діють на рівні дистальних каналців (калійзберігаючі): конкурентні антагоністи альдостерону (спіронолактон) та блокатори пасивного транспорту іонів  $\text{Na}^+$  через апікальну мембрану епітелію каналців (тріамтерен, амілорид).

Серед діуретиків, які найчастіше застосовують з метою зниження артеріального тиску, можна відмітити групу тіазидних, тіазидоподібних та петлевих сечогінних, однак у випадку поєднання патології серцево-судинної системи та порушення метаболізму сечової кислоти їх використання може бути обмежене. Це пояснюється імовірним впливом діуретиків на рівень сечової кислоти, однак з цього погляду не всі представники діуретиків мають однаково виражений ефект.

Гідрохлортіазид є класичним тіазидним діуретиком, його основною дією в організмі є вплив на активність карбоангідрази та пригнічення активності  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  – АТФази, сукцинатдегідрогенази, внаслідок чого страждає енергетичне забезпечення натрієвого насоса та зменшується реабсорбція натрію, а, отже, збільшуються натрійурез та діурез. Разом з цим, підвищується виділення калію та хлоридів, гідрогенкарбонатів та іонів магнію, затримується кальцій. Унаслідок виведення з організму води та натрію збільшується просвіт судин та зменшується чутливість адренорецепторів до катехоламінів з подальшою вазодилатацією. Такі ефекти сприяють зменшенню артеріального тиску. Однією з побічних дій гідрохлортіазиду є його здатність підвищувати рівень сечової кислоти, тому перед призначенням цього діуретика хворим на гіпертонічну хворобу варто включити до переліку лабораторних обстежень визначення рівня сечової кислоти в крові та контролювати цей показник впродовж лікування.

Хлорталідон, як і гідрохлортіазид, містить у своєму складі сульфонамідну групу, він має виражений діуретичний ефект, однак так само негативно впливає на обмін сечової кислоти. Це було продемонстровано в дослідженні SHEP (The Systolic Hypertension in the Elderly Program), яке представляло собою програму з вивчення систолічної гіпертензії у пацієнтів похилого віку. Терапія хлорталідом у середньотерапевтичних дозах при лікуванні протягом року у половини пацієнтів призвела до підвищення рівня сечової кислоти в середньому на 0,9 мг/дл ( $p < 0,001$  порівняно з початковими величинами). Учасниками цього багатоцентрового подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження стали 4732 пацієнти, старших за 60 років, з ізольованою систолічною гіпертензією. Їх поділили на дві групи: хворі першої групи отримували лікування хлорталідом ( $n=2363$ ), другої – плацебо ( $n=2369$ ). Така вибірка дозволяє з упевненістю говорити про достовірність даних про негативний вплив хлорталідону на рівень сечової кислоти, а, отже, на імовірність виникнення ускладнень серцево-судинних захворювань. Отже, гідрохлортіазид та хлорталідон з метою зниження артеріального тиску у пацієнтів зі схильністю до гіперурикемії слід застосовувати з деякими обмеженнями.

Досить часто в схемі лікування артеріальної гіпертензії вико-

ристовують індапамід. Цей препарат в якості монотерапії або в комбінації з іншими препаратами для зниження артеріального тиску має виражений гіпотензивний ефект. Однак під його дією у хворих зі схильністю до підвищення рівня сечової кислоти може прогресувати гіперурикемія. З позиції доказової медицини індапамід вивчали у низці клінічних досліджень, у тому числі й у тих, які мали на меті вивчення його впливу на обмін сечової кислоти в організмі людини при тривалому застосуванні. У 2004 році було проведено дослідження за участю 30 пацієнтів з артеріальним тиском, що перевищував 140/90 мм рт. ст.; 27 з них отримували лікування, 3 були неліковані. Середній вік досліджуваних становив  $65,7 \pm 2,0$  років. У обстежених була виявлена супутня патологія – 15 пацієнтів мали супутній цукровий діабет другого типу, 14 – гіперхолестеринемію, 17 – ожиріння, 9 пацієнтів – ішемічну хворобу серця; 9 хворих перенесли безсимптомний лакунарний інфаркт міокарда, у 5 зафіксовано протеїнурію. Досліджувані були поділені на групи залежно від отримуваного лікування: троє хворих лікувалися індапамідом в якості монотерапії, усім іншим було призначено комбінацію індапаміду з різними групами гіпотензивних засобів: блокаторами кальцієвих каналів, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту. Індапамід застосовували в дозі 1 мг на добу щодня впродовж трьох місяців, а потім ще 3 місяці через день. Окрім гіпотензивної дії індапаміду було виявлено також його негативний вплив на рівень сечової кислоти у плазмі крові. При вимірюванні сечової кислоти до дослідження середній показник становив  $5,4 \pm 0,3$  мг/дл, після трьох місяців щоденного прийому індапаміду він збільшився до  $6,1 \pm 0,3$  мг/дл. Таким чином, при добрих показниках зниження артеріального тиску та відсутності впливу на інші показники метаболічного профілю, навіть невеликі дози індапаміду можуть призводити до гіперурикемії, що потрібно брати до уваги при виборі препарату для лікування хворих на артеріальну гіпертензію.

У 2010 році також проводили клінічне дослідження з вивчення включення в схему лікування артеріальної гіпертензії індапаміду, при цьому пацієнти вже отримували лікування блокаторами рецепторів до ангіотензину II. Індапамід використовували в низькій щоденній дозі – 1 мг, впродовж 3 місяців щодня та 3 місяців через день. Виявлено, що щоденний прийом індапаміду ефективно знижував артеріальний тиск, однак призводив до значного підвищення рівня сечової кислоти в плазмі крові. Індапамід також вивчали з погляду впливу на екскрецію кальцію з сечею у хворих на сечокам'яну хворобу, таке дослідження було проведено у 2012 році, воно включало 22 пацієнти, які отримували індапамід в дозі 1,5 мг на добу. Лікування впродовж 18 місяців призвело до значного зниження вмісту кальцію в сечі – приблизно на 48 % ( $p < 0,05$ ), однак було виявлено збільшення вмісту уратів у крові на 21 % ( $p < 0,05$ ).

У 2015 році представлено дані дослідження, метою якого було порівняння антагоніста альдостерону та тіазидного діуретика індапаміду з погляду їх впливу на артеріальний тиск та стан органів-мішеней. Двадцять пацієнтів, хворих на гіпертензію (9 жінок та 11 чоловіків, середній вік  $71 \pm 13$  років) з недостатнім контролем артеріального тиску, незважаючи на блокатори кальцієвих каналів (ККБ) та блокатори рецепторів ангіотензину II (АРБ), приймали еплеренон (50 мг/добу) або індапамід (1 мг/добу) протягом 3

місяців кожен. При цьому еплеренон та індапамід були однаково ефективними в зниженні офісного та домашнього артеріального тиску. Виявлено, що обидва способи лікування значно зменшили розрахункову швидкість клубочкової фільтрації та збільшили концентрацію сечової кислоти у сироватці крові.

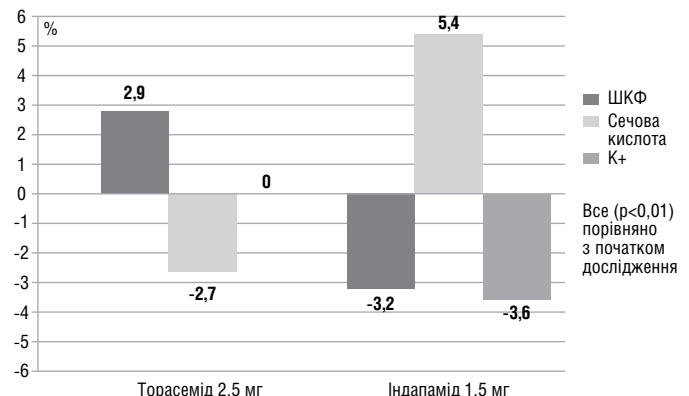
З метою нівелювання такого несприятливого впливу індапаміду на рівень сечової кислоти деякі лікарі вважають за потрібне додавати до лікування тіазидними діуретиками препарати калію. У 2018 році проведено дослідження, в якому взяли участь 100 пацієнтів із артеріальною гіпертензією, які були рандомізовані на 2 групи (в першій схемі лікування включала монотерапію індапамідом в дозі 1,25–2,5 мг, в другій – індапамід з додаванням калію хлориду в дозі 40 ммоль щодня). Спостереження впродовж 24 тижнів виявило, що тривале рутинне додавання калію не може запобігти або послабити негативний вплив тіазидного діуретика на метаболізм глюкози у пацієнтів з підвищеним тиском, а навпаки, може посилити порушення метаболізму сечової кислоти.

Зважаючи на наведені дані варто зазначити, що навіть низькі дози індапаміду (1–1,5 мг/добу) можуть мати несприятливий вплив на рівень сечової кислоти, призводячи до значного його підвищення. Незалежно від виробника лікарського засобу, в інструкції до застосування обов'язково є застереження щодо подібного побічного ефекту індапаміду. Тому цей представник групи сечогінних має деякі обмеження при застосуванні у хворих на артеріальну гіпертензію із супутньою гіперурикемією.

У лікуванні артеріальної гіпертензії, що супроводжується серцевою недостатністю, застосовують також петлеві діуретики фуросемід та торасемід. Однак призначення фуросеміду супроводжується підвищенням рівня сечової кислоти та значною екскрецією калію, тому найадекватнішою альтернативою стає торасемід. Його використання в антигіпертензивних дозах (2,5–5 мг на добу) не призводить до гіперурикемії та ефективно знижує артеріальний тиск.

Механізм дії фуросеміду та торасеміду полягає в пригніченні реабсорбції хлору, натрію і калію в товстому сегменті висхідної частини петлі Генле, внаслідок чого осмолярність інтерстиційної тканини знижується і дифузія води з низхідної частини петлі зменшується. При призначенні петлевих діуретиків відбувається покращення ниркової перфузії та перерозподіл ниркового кровотоку, що обумовлено активацією калікреїн-кінінової системи та деяким підвищенням синтезу простагландинів. З метою порівняння терапевтичного ефекту торасеміду з індапамідом та гідрохлортіазидом з позиції ефективності та безпечності застосування у хворих на гіпертензію було проведено багатоцентрове рандомізоване дослідження «Довіра». В ньому взяли участь хворі на артеріальну гіпертензію віком від 35 до 70 років, у яких на фоні монотерапії одним з препаратів групи інгібіторів АПФ або блокаторів ангіотензинових рецепторів, або ж при поєднанні цих препаратів із гідрохлортіазидом в дозі 12,5 мг чи більше не було досягнуто цільового артеріального тиску. Спостереження тривало 9 тижнів, загальна кількість хворих, включених у дослідження, склала 398 пацієнтів. У першій групі (група 1) хворі на момент початку спостереження отримували монотерапію інгібітором АПФ або блокатором ангіотензинових рецепторів (n=303). Пацієнти другої групи (група 2) (n=95) на момент включення в дослідження отримували комбіно-

вану терапію інгібітором АПФ або блокатором ангіотензинових рецепторів у поєднанні з гідрохлортіазидом. Під час першого візиту в клініку пацієнтам групи 1 до лікування випадковим методом додавали торасемід у дозі 2,5 мг/добу (група 1А) або індапамід в дозі 1,5 мг (група 1Б). У другій групі також за допомогою методу рандомізації гідрохлортіазид замінили на торасемід в дозі 2,5 мг (група 2А) або індапамід в дозі 1,5 мг (група 2Б). Усього в статистичний аналіз було включено 320 хворих. Після 9-тижневого спостереження виявлено, що вміст сечової кислоти в групі 1А (торасемід) знизився на  $8,8 \pm 52,7$  мкмоль/л (2,7%), а в групі 1Б (індапамід) збільшився на  $17,7 \pm 41,5$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ). На початку дослідження рівні сечової кислоти в групах достовірно не відрізнялися, а в кінці в групі торасеміду цей показник став достовірно нижчим, ніж у групі індапаміду. При порівнянні підгруп групи 2 виявлено, що в підгрупі 2А (торасемід) рівень сечової кислоти знизився на  $4,4 \pm 47,8$  мкмоль/л (1,5%), а в підгрупі 2Б (індапамід) – підвищився на  $5,9 \pm 29,5$  мкмоль/л. Отже, як свідчать дані цього дослідження, антигіпертензивний ефект та безпечність застосування торасеміду та індапаміду майже однакові, однак при використанні невеликих доз торасеміду відбувається достовірно зменшення рівня сечової кислоти. При цьому додавання торасеміду до монотерапії інгібіторами АПФ або БРАІІ чи при заміні ним гідрохлортіазиду в схемі лікування інгібітор АПФ/БРАІІ +гідрохлортіазид, приводило до досягнення цільових рівнів артеріального тиску.



«Інтервал QT в групі 1Б (індапамід) збільшився на  $0,0085 \pm 0,017$  с ( $p < 0,001$ ) і не змінився в групі торасеміду. У кінці дослідження різниця за динамікою QT між групами хворих, які вживали індапамід і торасемід, була достовірно ( $p < 0,05$ )»

**Рис. ДОВІРА:** діуретики при лікуванні хворих на АГ. Динаміка ШКФ і сечової кислоти

Торасемід є надійним засобом у боротьбі із застійною серцевою недостатністю, артеріальною гіпертензією, набряковим синдромом різної етіології та має широкую доказову базу. Відсутність токсичності та негативного впливу на рівні глюкози, калію та сечової кислоти (при використанні в дозі до 5 мг/добу) дозволяє широко застосовувати його у хворих із подагричним артритом або із безсимптомною гіперурикемією.

## Висновки

При призначенні гіпотензивних препаратів, які належать до групи діуретиків, варто зважати не лише на наявність стійкого терапевтичного ефекту, а й на вплив на показники метаболічно-

го профілю. Гіперурикемія може бути фактором ризику розвитку захворювань серцево-судинної системи, а також здатна погіршувати перебіг артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця та інших захворювань, тому вибір гіпотензивного засобу має базуватися на безпечності з точки зору впливу на рівень сечової кислоти. Порівняно з індапамідом та фуросемідом, торасемід має високий профіль безпеки, адже при використанні в дозі до

5 мг на добу не викликає підвищення рівня сечової кислоти, зберігаючи свої антигіпертензивні властивості.

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури знаходиться в редакції

## Резюме

### Гиперурикемия и диуретическая терапия – как не навредит пациенту?

О. Н. Барна<sup>1</sup>, М. А. Одынец<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

<sup>2</sup>КНП «ЦПМСД №1» Оболонского района, Киев, Украина

Гиперурикемия это нарушение обмена мочевой кислоты, которое может стать предпосылкой для развития подагры. Она может быть первичной (идиопатической) или вторичной (приобретенной), оба эти типа гиперурикемии могут быть результатом увеличения продукции или уменьшения выведения из организма мочевой кислоты. Такое патологическое состояние может служить самостоятельным предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также способствовать фатальным последствиям артериальной гипертензии или ишемической болезни сердца. Поэтому при лечении сердечно-сосудистых заболеваний, когда существует необходимость применения диуретиков, рекомендуют назначать торасемид, поскольку он, в отличие от других представителей группы (индапамид, фуросемид), не влияет на уровень мочевой кислоты, и, следовательно, не приводит к развитию гиперурикемии.

**Ключевые слова:** гиперурикемия, мочевая кислота, диуретики, торасемид

## Summary

### Hyperuricemia and diuretic therapy – how not to harm the patient?

O. M. Barna<sup>1</sup>, M. O. Odynets<sup>2</sup>

<sup>1</sup>O. O. Bogomolets National medical university, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>NCE PHC #1 Obolon district, Kyiv, Ukraine

Hyperuricemia is a disorder of uric acid metabolism, which can become a prerequisite for the development of gout. It can be primary (idiopathic) or secondary (acquired), both of these types of hyperuricemia may be the result of an increase in the production or a reduction in the excretion of uric acid from the body. Such a pathological condition can serve as an independent predictor of the development of cardiovascular diseases, and also contribute to the fatal outcome of arterial hypertension or coronary heart disease. Therefore, in the treatment of cardiovascular diseases, when there is a need for diuretics, it is recommended to appoint thorasemide, since it, in comparison with other representatives of the group (indapamide, furosemide) does not affect the level of uric acid, but also does not lead to the development of hyperuricemia.

**Key words:** hyperuricemia, uric acid, diuretics, thorasemide

## ІНСТРУКЦІЯ СКОРОЧЕНА

**Склад.** Діюча речовина: 1 таблетка Трифас® 10 містить торасеміду 10 мг, 1 таблетка, Трифас® COR містить торасеміду 5 мг, 1 ампула (4 мл) розчину для ін'єкцій містить торасеміду-натрію 21,262 мг (що еквівалентно 20 мг торасеміду);

**Показання.** Трифас® COR: Есенціальна гіпертензія. Лікування та профілактика набряків, спричинених серцевою недостатністю. Трифас® 10: Лікування та профілактика набряків, спричинених серцевою недостатністю. Трифас® 20 ампули: Лікування набряків та/або випотів, спричинених серцевою недостатністю, якщо необхідне внутрішньовенне застосування лікарського засобу.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини, інших препаратів сульфонілсечовини та до допоміжних речовин. Ниркова недостатність з анурією. Печінкова кома або прекома. Артеріальна гіпотензія. Гіповолемія. Гіпонатріємія. Гіпокаліємія. Період годування груддю.

**Спосіб застосування та дози.** Есенціальна гіпертензія. Лікування розпочинається із застосування 1/2 таблетки препарату Трифас® Сог на добу, що еквівалентно 2,5 мг торасеміду. Добова доза може бути підвищена до 1 таблетки препарату Трифас® Сог. **Набряки та випоти.** Лікування розпочинається із застосування добової дози 5 мг торасеміду. Звичайно ця доза вважається підтримуючою. Якщо добова доза 5 мг є недостатньою, то застосують добову дозу 10 мг торасеміду, яку призначають щоденно. Добова доза може бути збільшена до 20 мг торасеміду. **Гострий набряк легень.** Лікування треба починати з внутрішньовенного введення разової дози 4 мл препа-

рату Трифас® 20 ампули. Цю дозу можна повторити з інтервалом в 30 хв. Не можна перевищувати добову максимальну дозу 20 мл препарату Трифас® 20 ампули.

**Побічні реакції.** Посилення метаболічного алкалозу. Спазми м'язів (особливо на початку лікування). Підвищення концентрації сечової кислоти та глюкози в крові, холестерину та тригліцеридів. Гіпокаліємія при низькокалорійній дієті, блюванні, проносі, та у хворих з хронічною дисфункцією печінки.

Можливі порушення водного та електролітного балансів. Розлади травного тракту (особливо на початку лікування). Підвищення концентрації деяких печінкових ферментів (гама-глутаміл-транспептидази) в плазмі. Головний біль, запаморочення, підвищена втомлюваність, загальна слабкість (особливо на початку лікування).

**Виробник Трифас® 10, Трифас® COR** – БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження. Глінікер Вер 125,12489, Берлін, Німеччина.

**Виробник Трифас® 20 ампули** – А. Менаріні Мануфактурінг, Логістікс енд Сервісес С.р.Л.

Місцезнаходження. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція, Італія.

**Представництво в Україні** «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ».

Адреса: Київ, вул. Березняківська 29. Тел.: (044) 494-33-88, факс (044) 494-33-89

За детальною інформацією звертайтеся до інструкцій для медичного застосування Трифас® 20 ампули від 29.12.2014, Трифас® 10 від 19.12.2014 Трифас® COR від 06.03.2015, що затверджені відповідними наказами МОЗ України № 1019, №978, № 123