

Т.Д. Никула, д.м.н., професор, В.О. Мойсеєнко, д.м.н., професор, С.В. Трунова, к.м.н., А.В. Прима, к.м.н., В.А. Хомазюк, к.м.н., І.В. Красюк, Е.К. Красюк, С.С. Кисіль, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Міський центр нефрології та діалізу, м. Київ

# Антигіпертензивна, нефро- і кардіопротективна дія фозиноприлу при тривалих термінах лікування хворих

**О**станнім часом суттєво зростає роль артеріальної гіпертензії (АГ) як причини первинного та вторинного ураження нирок і розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН).

Поява АГ у хворих на ранніх стадіях хронічної хвороби нирок (ХНН) асоціюється зі швидким подальшим прогресуванням ураження нирок та розвитком ХНН. Антигіпертензивна терапія має важливе значення не тільки в плані запобігання кардіальним ускладненням, а й для зменшення темпів прогресування ХНН, у тому числі за наявності ХНН.

У низці робіт [1-4] охарактеризовано зростаючий інтерес до застосування інгібітора АПФ фозиноприлу та його поєднання із сечогінними засобами (особливо з гідрохлортиазидом) за наявності АГ у пацієнтів із патологією нирок.

Метою нашого дослідження було визначити антигіпертензивні, кардіопротективні та нефропротективні можливості інгібітора АПФ фозиноприлу (Фозикард, Actavis) при тривалих термінах лікування АГ у хворих на ХНН.

## Матеріал та методи

Обстежено 37 хворих на ХНН з м'якою та помірною АГ, серед них 17 чоловіків і 20 жінок віком від 30 до 73 років; середній вік – 44±8,3 року. У 19 хворих виявлено первинні гломерулярні захворювання, у 15 – хронічну нефунну нефропатію, у 3 – діабетичну нефропатію. ХНН I стадії діагностовано в 10 хворих, II стадії – у 8, III стадії – у 14, ХНН V стадії, пролонговану гемодіалізом, – у 5 осіб. Тривалість ХНН становила 1-30 років, тривалість АГ – від 1 міс до 20 років. Під час первинного обстеження рівень офісного артеріального тиску (АТ) у всіх пацієнтів становив >140/90 мм рт. ст. під час повторних вимірювань. Критерієм гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) вважали індекс маси міокарда >125 г/м<sup>2</sup> [4].

Проаналізовано дані комплексного клініко-інструментального тривалого динамічного спостереження. Ехокардіографічне дослідження проведено у В- та М-режимах за загальноприйнятою методикою на апараті, оснащеному

механічним секторальним сканером із частотою ультразвуку 3,5 МГц. Визначали товщину задньої стінки лівого шлуночка (Тд ЗС ЛШ) та міжшлуночкової перегородки (Тд МШП) в період діастолі, кінцеводіастолічний (КДР) і кінцевосистолічний (КСР) розміри ЛШ, розмір лівого передсердя (ЛП). Розраховували кінцеводіастолічний (КСО) об'єми, фракцію викиду (ФВ) ЛШ, масу міокарда (ММ) ЛШ за формулою R.V. Devereux і співавт., індекс ММ ЛШ (ІММЛШ).

Добове моніторування АТ проводили за допомогою портативного реєстратора. У денний час (6:00-22:00) вимірювання АТ виконувались кожні 15 хв, а в нічний – кожні 30 хв. Аналізували середні значення систолічного та діастолічного АТ (САТ і ДАТ) за добу, денні та нічні середні показники, варіабельність АТ та навантаження тиском за індексом часу.

Хворі отримували програмну дієтотерапію та медикаментозне лікування згідно з чинними протоколами надання медичної допомоги. Крім стандартної терапії, пацієнтам призначали фозиноприл (Фозикард, Actavis) у початковій дозі 10 мг, за необхідності дозу подвоювали або використовували комбінацію з 12,5 мг гідрохлортиазиду (Фозикард Н, Actavis). Антигіпертензивний ефект препарату оцінювали за загальноприйнятими критеріями (зниження АТ <130/80 мм рт. ст. або діастолічного АТ не менш ніж на 10 мм рт. ст. від вихідного рівня). Цільовими показниками АТ вважали 125/75 мм рт. ст. Тривалість лікування і спостереження становила 12 міс. Порівнювали основні параметри до лікування, через 3, 6 та 12 міс від початку лікування.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою парного t-тесту. Для оцінки достовірності відмінностей між показниками до та після лікування використовували критерій Стьюдента.

Таблиця 1. Динаміка змін офісного АТ у хворих на ХНН на фоні лікування (М±m, n=37)

Показник	До лікування	Через 3 міс	Через 6 міс	Через 12 міс
САТ, мм рт. ст.	165±12	130±9*	128±7*	124±9*
ДАТ, мм рт. ст.	102±8	80±6*	78±4*	79±7*

\* p<0,05 порівняно з показником до лікування.

Таблиця 2. Морфофункціональні зміни серця у хворих на ХНН на фоні лікування (М±m, n=37)

Показник	До лікування	Через 3 міс	Через 6 міс	Через 12 міс
Тд ЗС ЛШ, мм	13,7±0,9	12,9±1,2	12,6±0,7	12,2±0,5*
Тд МШП, мм	14,2±1,1	13,8±0,6	13,1±0,6*	13,4±0,4*
КДР ЛШ, мм	56,2±6,1	48,7±5,7	49,9±4,5	48,9±4,8
КСР ЛШ, мм	39,8±2,3	37,3±1,7	34,3±1,5	33,9±2,5
ЛП, мм	42,5±0,9	39,9±0,8	36,4±0,5*	37,1±0,5*
ФВ ЛШ, %	55,4±8,6	58,3±6,2	61,4±4,9	60,3±5,8
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	173,8±10,5	156,7±14,4	142,2±7,2*	143,8±7,7*

\* p<0,05 порівняно з показником до лікування.

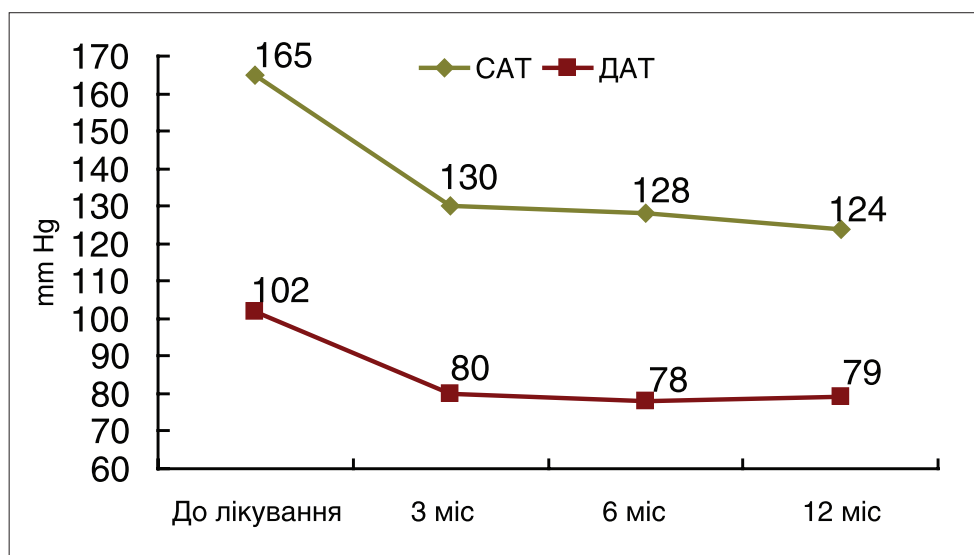


Рис. 1. Показники зниження офісного АТ у хворих на ХНН під час тривалого лікування Фозикардом

## Результати

За даними офісного вимірювання АТ 59,5% хворих уже через 4 тиж лікування досягли цільового АТ (125/75 мм рт. ст.). Клінічний стан пацієнтів покращився, що проявлялося зменшенням частоти скарг на головний біль, запаморочення, біль у ділянці серця, задишку, слабкість. Через 3 міс лікування відмічено достовірне зниження САТ і ДАТ. Стабілізації АТ на цільовому рівні досягли у 89,2% хворих. Рівень АТ продовжував знижуватись упродовж наступного спостереження; зміни частоти серцевих скорочень були недостовірними. Наприкінці терміну спостереження кількість ефективно пролікованих хворих збільшилася, що було обумовлено підвищенням дози Фозикарду в деяких пацієнтів, а також, можливо, посиленням антигіпертензивної дії препарату під час тривалого лікування. Динаміка змін офісного АТ представлена в таблиці 1 та на рисунку 1.

За даними добового моніторування АТ через 3 міс лікування виявлене достовірне зниження САТ упродовж доби на 26,7 мм рт. ст., у денний час – на 29,1 мм рт. ст. і нічний – на 17,9 мм рт. ст.; ДАТ – на 19,2; 16,4 і 20,3 мм рт. ст. відповідно (p<0,05). 64,9% хворих досягли цільових рівнів АТ і у 29,7% хворих наступило відновлення двохфазної добової структури АТ. Через 6 та 12 міс лікування кількість пацієнтів із цільовими рівнями АТ становила відповідно 75,6 і 83,8% (рис. 2). Наприкінці терміну спостереження відмічено нормалізацію

порушень добового профілю АТ у більшості хворих, кількість осіб із нормальним добовим індексом збільшилася до 81,1%.

У пацієнтів із ХНН I-II стадії вже через 4 тиж лікування спостерігалось істотне зменшення добової протеїнурії, рівня білків за результатами загального аналізу сечі (p<0,05). Після 3 міс лікування стійке зниження добової протеїнурії зберігалось у 83,3% цих пацієнтів. У хворих із ХНН суттєвого впливу лікування на добову протеїнурію, рівень креатиніну і сечовини крові за вказаний період не виявили.

За результатами порівняльного аналізу швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) у перерахунку на стандартну поверхню тіла позитивні зміни відмічено в усіх пацієнтів із ХНН I-III стадії після 3 міс лікування. Покращення функціонального стану нирок відбулося у хворих на ХНН I стадії, ШКФ збільшилася в середньому від 96,75±2,36 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> до 109,0±1,72 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (p<0,05). В інших стадіях ХНН позитивна динаміка цього показника не набула статистичної достовірності. Через 12 міс лікування Фозикардом у 78,4% хворих відмічено стабільність ШКФ порівняно з вихідним рівнем.

Визначено вплив Фозикарду на деякі ехокардіографічні параметри структур і функцій серця (табл. 2). Незалежним фактором ризику розвитку ускладнень АГ є ГЛШ. В усіх обстежених виявлено ГЛШ згідно з ехокардіографічними

РП. № UA/4844/01/01, UA/4844/01/02, UA/4844/01/03 від 20.07.2006 р.  
№ UA/5608/01/01 від 15.12.2006 р.



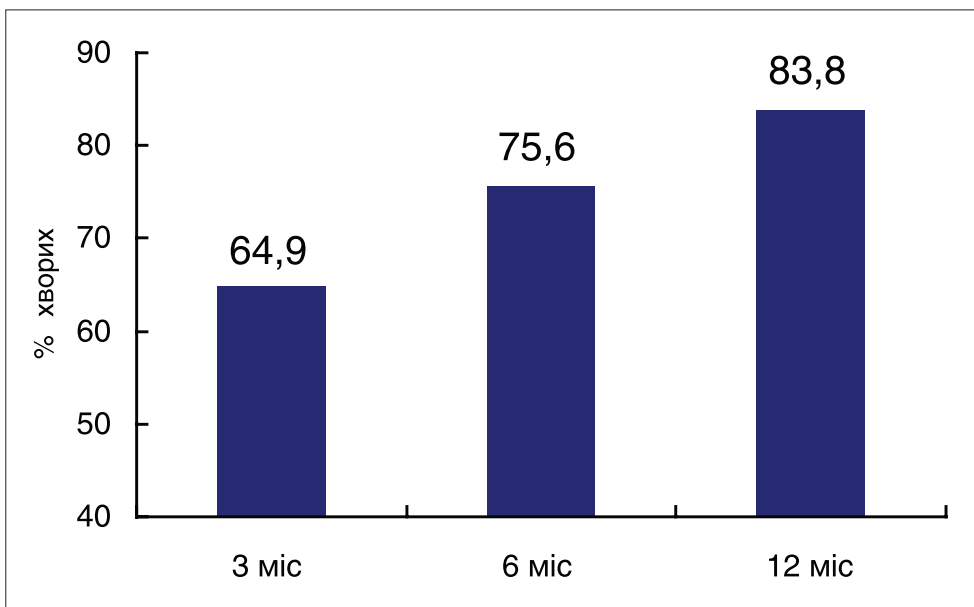


Рис. 2. Частка хворих, у яких було досягнуто цільових рівнів АТ за даними добового моніторингу, на різних термінах лікування Фозикардом

критеріями, ІММЛШ до початку лікування був  $173,8 \pm 10,5$  г/м<sup>2</sup>. Зменшення ІММЛШ асоціюється зі зниженням смертності та частоти ускладнень АГ [3]. Через 6 міс лікування виявлено достовірне зменшення цього показника в середньому на  $31,6$  г/м<sup>2</sup> (рис. 3). Регрес ГЛШ супроводжувався також достовірним зменшенням розміру ЛП, що можна розглядати як ознаку покращення діастолічної функції ЛШ. Тенденція до збільшення ФВ ЛШ свідчила про збереження систолічної функції ЛШ. Після 12 міс лікування відмічено стабільність цих позитивних ефектів. Крім того, в кінці терміну спостереження досягло статистичної достовірності зменшення товщини стінок ЛШ.

Таким чином, у хворих на ХХН, асоційовану з АГ, регрес ГЛШ та покращення функціонального стану ЛШ може відбуватися після 6 міс лікування Фозикардом. Більш чутливими показниками

ефективності лікування виявились ІММЛШ та розмір ЛП.

Середня добова доза фозиноприлу (Фозикарда, Actavis) через 12 міс становила  $19,4 \pm 0,9$  мг; комбінацію з гідрохлортiazидом застосовували частіше у хворих із II-III стадіями ХХН. Усі пацієнти добре переносили лікування. Частота побічних ефектів (кашлю) становила 8%; вираженість побічних ефектів не потребувала відміни препарату. Після завершення дослідження 89,2% учасників висловили бажання продовжити терапію Фозикардом.

Визначені на гамма-камері середні параметри артеріального припливу крові до нирок до лікування відповідно становили: зліва  $4,8 \pm 0,92$  і  $5,3 \pm 0,62$  с, справа  $4,5 \pm 0,97$  і  $5,2 \pm 0,53$  с; венозний відтік – зліва  $9,79 \pm 0,3$  і  $8,2 \pm 0,17$  с, справа –  $9,89 \pm 0,27$  і  $8,27 \pm 0,19$  с, що свідчить про погіршення артеріального припливу і сповільнення венозного відтоку.

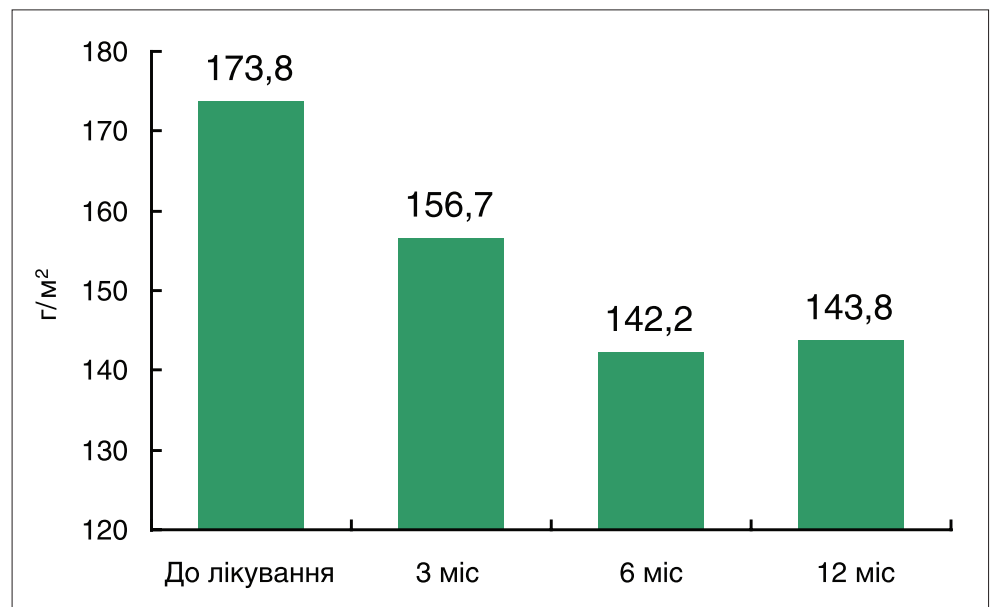


Рис. 3. Показники змін ІММЛШ у хворих на ХХН під впливом лікування Фозикардом

Після лікування хворих на тлі чіткого зменшення проявів АГ ( $p < 0,001$ ) мало місце покращення зазначених показників регіонарної ниркової гемодинаміки ( $p < 0,05$ ): артеріальний приплив зліва  $5,2 \pm 0,32$  і  $6,2 \pm 0,53$  с, справа –  $5,1 \pm 0,46$  і  $6,1 \pm 0,45$  с; венозний відтік зліва –  $8,01 \pm 0,27$  і  $7,34 \pm 0,21$  с, справа –  $8,25 \pm 0,25$  і  $7,45 \pm 0,12$  с.

Пацієнти прихильно ставилися до лікування Фозикардом; ускладнень, які вимагали б відміни терапії, не спостерігали в жодного пацієнта. У чотирьох хворих періодично виникав неінтенсивний кашель, який зменшувався в разі зниження терапевтичної дози препарату.

Таким чином, тривала терапія фозиноприлом у пацієнтів із ХХН забезпечила чіткий і тривалий антигіпертензивний ефект, що розширює можливості нефро- та кардіопротекції.

#### Література

1. Никула Т.Д., Бишовець Р.В., Хомазюк В.А. Фозиноприл у лікуванні артеріальної гіпертензії у хворих з порушенням функції нирок // Актуальні проблеми нефрології: Збірник наукових праць (Вип. 13) / За ред. Т.Д. Никули / МОЗУ, НМУ. – Київ: Задруга, 2007. – С. 25-36.
2. Cremonesi G., Cavalieri L., Cikes I. et al. Fixed combinations of delapril plus indapamide vs fosinopril plus hydrochlorothiazide in mild to moderate essential hypertension // Adv. Ther. – 2002. – Vol. 19. – P. 129-137.
3. O'Grady P., Yee K.F., Lins R., Mangold B. Fosinopril/hydrochlorothiazide: single dose and steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics // Brit. J. Clin. Pharmacology. – 1999. – Vol. 48. – P. 375-381.
4. Zancetti A., Crepaldi G., Bond G. et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering with pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal results of PHYLLIS – a randomized double-blind trial // Stroke. – 2004. – Vol. 35. – P. 2807-2812.



## Медицина регіонів • На пульсе подій

### В Черкаському обласному онкодиспансері після реконструкції відкрилась перша чередь операційного блоку

13 листопада в обласному онкологічному диспансері г. Черкаси при участі заступника міністра здоров'я України Валерія Бидного состоялось відкриття першої череди операційного блоку. В заході також прийняв участь голова Черкаської обласної державної адміністрації Александр Червко, голова обласного союзу Володимир Гресь, депутати Верховної Ради України. Гости оглянули операційний блок, ознайомились з роботою діагностичного та хірургічного відділень, а також посетили дитяче гематологічне відділення.

Черкаський обласний онкологічний диспансер по праву вважається одним з найкращих профільних закладів країни. Тут активно впроваджуються нові методи діагностики та лікування хворих, успішно виконуються об'ємні реконструктивні та комбіновані операції, високотехнологічні хірургічні втручання. Як зазначив А. Червко, кошти, виділяються для розвитку онкологічної служби області, в даному закладі грамотно використовуються: впроваджуються технології, що сприяють підвищенню якості медичної допомоги до європейського рівня.

По словам головного лікаря обласного онкологічного диспансера Віктора Парамонова, щорічно в закладі проходять лікування близько 11 тис. стаціонарних хворих – жителів Черкаської області та інших регіонів. Диспансер отримує фінансування з обласного бюджету, так, в 2009 г. було виділено близько 20 млн грн; крім того, фінансова допомога поступає з внебюджетних джерел.

По завершенні першої череди робіт В. Бидний вручив головному лікарю онкодиспансера сертифікати на сучасне обладнання: фібробронхоскоп, фіброгастроскоп та три сучасних апаратури для штучної вентиляції легень, а найкращим працівникам в зв'язі з 55-літтям медичного закладу – почесні нагороди від Кабінету Міністрів України.

Черкаський обласний онкологічний диспансер – спеціалізоване медичне заклад трет'яго рівня надання медичної допомоги, що здійснює методичне керівництво організацією онкологічної служби в області. Стаціонар закладу розрахований на 430 койко-міст; диспансерно-поліклінічне відділення щодня приймає до 150 пацієнтів; в штаті 101 лікар, серед них 3 заслужені лікарі України.

### Обновлено прийомне відділення Волочеської центральної районної лікарні

16 листопада після реконструкції відновило роботу прийомне відділення Волочеської ЦРБ. За останні 12 років в закладі оновили 16 відділень. По словам головного лікаря регіону Дмитрия Берегового, на ремонтні роботи було витрачено 80 тис. грн бюджетних коштів, а також майже 70 тис. грн внебюджетних інвестицій. Адміністрація лікарні та обласне керівництво приклали максимум зусиль, щоб виконати заплановані роботи, адже прийомне відділення – це візитна картка лікарні. Тут розміщені прийомна для хворих, кабінет реєстрації, смотрова, перев'язочна, санпропускник, сестринська та кабінет старшої медичної сестри.

В Волочеській ЦРБ регулярно поповнюється арсенал медичної апаратури та обладнання. Тільки в 2008 г. на придбання медичного обладнання виділено 602 тис. грн з місцевого бюджету, з обласного – 453 тис. грн, з державного – 108 тис. грн. В 2009 г. на кошти, виділені з державного бюджету, придбано сучасний рентгенодіагностичний комплекс на 3 робочих місця вартістю

1,2 млн грн і електрокардіограф вартістю 13,5 тис. грн; за рахунок місцевого бюджету придбано обладнання та матеріали на суму 60 тис. грн.

Голова Волочеської районної державної адміністрації Володимир Богославец та голова районного ради Леонід Шиманський, виступаючи на церемонії, приуроченій до завершення реконструкції, високо оцінили проведені роботи та побажали працівникам ЦРБ успіхів.

### 17 грудня голова Тернопільської обласної державної адміністрації посетив сільську амбулаторію в Монастирському районі

Причиною візиту були питання медичного забезпечення населення с. Устє-Зелене та прилеглих територій. В результаті прийнято ряд рішень, що сприяють оптимізації роботи нової амбулаторії загальної практики – сімейної медицини. Голова області зазначив, що вже підписав розпорядження, згідно з яким Монастирській районній державній адміністрації поручено завершити інвентаризацію майна територіальної лікарні та згідно зі списком передати обладнання сільській амбулаторії. Крім того, передбачається оновити фізіотерапевтичне та інше обладнання, укомплектувати посаду лікаря амбулаторії загальної практики – сімейної медицини. Планируется завершити оснащення фізіотерапевтичного кабінету, кабінету для прийому жінок та дітей, сформувати посиндромну схему лікування препаратів для надання невідкладної допомоги.

### Жителям Закарпатської області вручили спецавтомобілі

18 грудня голова обласної державної адміністрації Олег Гаваши вручив ключі від спеціального автотранспорту 10 сім'ям, в яких проживають люди з особливими потребами, незважаючи на те, що в бюджеті на 2009 г. кошти на придбання автомобілів для інвалідів не були передбачені.

Як зазначив О. Гаваши, вручення автомобілів в переддень новорічних свят стало в області чудовою традицією. В даний час в череді на отримання спеціального автотранспорту стоять ще близько півтора тисяч закарпатців.

### Сучасні перинатальні технології впроваджені в г. Суми

Відділення екстрагенітальної патології вагітних на базі Сумської клінічної лікарні № 1 на 45 койко-міст надає допомогу вагітним та роженицям з екстрагенітальною патологією з усіх районів області. В відділенні впроваджуються сучасні перинатальні технології. Для рожениць виділено два індивідуальні родильні зали, родильні палати, оснащені відповідно до вимог Міністерства здоров'я України, а також 14 палат для спільного перебування матері та дитини. Широко впроваджуються партнерські роди, частота яких в 2009 г. становила 55%. Медичну допомогу в відділенні надають 7 кваліфікованих акушерів-гінекологів, 4 неонатологів, 15 акушерок та 10 медичних сестер. Варто зазначити, що останні 5 років в області спостерігається тенденція до збільшення кількості народів. Так, за 11 місяців 2009 г. в відділенні зареєстровано 1026 народів, народилися живими 1030 дітей.

Підготувала Катерина Котенко