

Центральная гемодинамика у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией при лечении периндоприлом А/индапамидом (Нолипрелом А/форте) и низкоинтенсивным лазерным излучением

Т. В. Филиппова^{1*}, Г. Г. Ефремушкин¹, Ю. А. Мельникова¹, А. А. Перфильев², В. В. Шадрин²

¹ ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России. Барнаул, Россия

Central hemodynamics in elderly patients with arterial hypertension treated with perindopril A/indapamide (Noliprel A/forte) and low-intensity laser therapy

T.V. Filippova^{1*}, G.G. Efremushkin¹, Yu.A. Melnikova¹, A.A. Perfiliev², V.V. Shadrin²

¹Altay State Medical University. Barnaul, Russia

Цель. Дать сравнительную оценку влияния терапии с применением комбинированного препарата периндоприл/индапамид (Нолипрел А форте) и низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) на центральную гемодинамику у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Исследованы 160 пациентов с АГ в возрасте 60–96 лет. Больные рандомизированы в 4 группы (гр.): I – «Нолипрел» – (n=25) – лечение препаратом Нолипрел А форте наряду с медикаментозным лечением; II – «НИЛИ» (n=54) – кожное воздействие НИЛИ на зоны Захарьина-Геда в комплексе с медикаментозным лечением (исключая Нолипрел); III – «Нолипрел + НИЛИ» (n=27) – комплексная терапия с Нолипрелом А форте и НИЛИ; IV – гр. сравнения (ГС) (n=54) – традиционную антигипертензивную терапию (АГТ), исключая Нолипрел А форте и НИЛИ. Исследовались показатели эхокардиографии в начале и конце лечения.

Результаты. В начале лечения на фоне относительно нормальной систолической функции выявлена диастолическая дисфункция желудочков сердца с изменением их геометрической конфигурации в сторону увеличения поперечных размеров полостей. В гр. I к концу лечения на первый план вышел процесс дерамоделирования всех отделов сердца. Во II гр. улучшалась функция желудочков сердца без существенных морфологических изменений сердечной мышцы. Совместное применение Нолипрела А форте и НИЛИ оказало взаимодополняющее влияние на морфологическую и функциональную составляющие внутрисердечной гемодинамики, что дало усиление систолической функции обоих желудочков сердца и в большей степени уменьшило их диастолическую дисфункцию. Наибольший эффект лечения нолипрелом наблюдали у больных АГ в возрасте > 80 лет.

Заключение. Сочетанное применение Нолипрела с НИЛИ оказывает потенцирующее действие и повышает эффективность лечения независимо от формы АГ, особенностей внутрисердечной гемодинамики и возраста.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, центральная гемодинамика, пожилой возраст, низкоинтенсивное лазерное излучение, Нолипрел А/форте.

Aim. To compare the effects of combination therapy with Noliprel A/forte (perindopril/indapamide) and low-intensity laser therapy (LILT) on central hemodynamics in elderly patients with arterial hypertension (AH).

Material and methods. In total, 160 AH patients, aged 60–96 years, were examined. All participants were randomised into 4 groups: Group I (n=25) receiving Noliprel A/forte; Group II (n=54) receiving red-spectrum LILT on skin Zakharyin-Ged zones, plus pharmaceutical therapy (excluding noliprel); Group III (n=27) receiving

© Коллектив авторов, 2011
e-mail: tanyafil09@rambler.ru
Тел.: 8–960–937–77–17

[¹ Филиппова Т. В. (*контактное лицо) – доцент кафедры внутренних болезней стоматологического и педиатрического факультетов, ¹ Ефремушкин Г. Г. – профессор кафедры, ¹ Мельникова Ю. А. – аспирант кафедры, ² Перфильев А. А. – менеджер коммерческого отдела, ² Шадрин В. В. – старший медицинский представитель].

Noliprel A/forte and LILT; and Group IV (n=54), the comparison group, receiving standard antihypertensive therapy only (excluding Noliprel A/forte and/or LILT). At baseline and in the end of the study, Doppler ultrasound parameters were assessed.

Results. At baseline, AH patients demonstrated relatively normal systolic myocardial function combined with diastolic left and right ventricular (LV, RV) dysfunction and increased ventricular transverse sizes. By the end of the study, Group I demonstrated reverse remodelling of all cardiac chambers. The combination of Noliprel A/forte and LILT had additive beneficial effects on morphological and functional components of intracardiac hemodynamics, with LV and RF systolic function improvement and even more pronounced regression of LV and RF diastolic dysfunction. The beneficial impact of noliprel was maximal in patients aged over 80 years.

Conclusion. The combination of noliprel and LILT demonstrated additive beneficial effects and increased treatment effectiveness independently of AH variant, intracardiac hemodynamic specifics, and age.

Key words: Arterial hypertension, central hemodynamics, elderly age, low-intensity laser therapy, Noliprel A/forte.

В настоящее время доля людей в возрасте ≥ 60 лет составляет 18% населения России, при этом распространенность артериальной гипертензии (АГ) у данной когорты лиц $> 50\%$ [1,2]. Наличие АГ связано с поражением различных органов и систем и оказывает существенное влияние на продолжительность и качество жизни (КЖ) пациентов этой возрастной группы (гр.), обуславливает повышение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 2–5 раз [3]. Поэтому разработка эффективных методов лечения ССЗ с учетом возрастных особенностей пациентов является важной задачей современной медицины.

Фармакотерапия пожилых больных сопряжена с риском полипрагмазии в связи с полиморбидностью и высокой частотой побочных эффектов (ПЭ) фармпрепаратов вследствие возрастного нарушения их биотрансформации. Это побуждает к поиску рациональных методов терапии, одним из которых является комбинированная антигипертензивная терапия (АГТ) [4,5]. Примером рациональной высокоэффективной комбинации антигипертензивных препаратов (АГП) является препарат Нолипрел А/форте (Лаборатории Сервье, Франция) [6–8]. Клиническая эффективность, органопротективные свойства комбинации периндоприла аргинина с индапамидом не вызывают сомнений и подтверждены результатами клинических исследований PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease; Preterax and Diamcron-MR Controlled Evaluation), REASON (Preterax in regression of Arterial Stiffness in a controlled double-blind study) [9–11]. Однако, ограничения фармакотерапии, нередко ее недостаточная эффективность и высокая частота ПЭ обуславливают актуальность и перспективность более широкого использования в комплексном лечении кардиологических больных пожилого и старческого возрастов методов физиотерапии. Предпочтение у пациентов этой возрастной гр. отдается использованию ненагрузочных корригирующих методов. К таким методам относится низкоинтенсивное лазерное излучение (НИЛИ) [12,13].

Использование НИЛИ в комплексе лечения больных АГ позволяет улучшить течение заболевания, снизить суточную дозу АГП и потенцирует их дей-

ствие, повышает толерантность к физическим нагрузкам (ТФН) и оптимизирует реабилитацию больных, положительно влияет на сократительную способность сердца [14–16]. Клиническими исследованиями продемонстрировано положительное влияние НИЛИ на клинико-лабораторные показатели и гемодинамику больных АГ в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) или сахарным диабетом 2 типа (СД-2) [14,15]. У больных, получавших НИЛИ, отмечен более выраженный антигипертензивный эффект, который сохранялся в катамнезе через 3 мес. после курсового лечения [14]. Было изучено влияние НИЛИ на микроциркуляцию (МЦ) больных АГ [18]. Включение в/в лазерного облучения крови в комплексную терапию больных гипертонической болезнью (ГБ) сопровождалось достоверным улучшением МЦ независимо от типа ее нарушения исходно, главным образом, за счет уменьшения явлений спазма приносящих сосудов. Это позволило высказать предположение о патогенетической обоснованности применения НИЛИ при ГБ [15]. Проводились исследования по разработке оптимального метода применения НИЛИ у больных АГ [16].

В доступной литературе публикации об эффективности комплексного лечения с применением Нолипрела А/форте и НИЛИ у лиц пожилого возраста с АГ отсутствуют. Теоретические предпосылки позволяют предположить взаимодополняющее потенцирующее действие этих лечебных факторов. Тяжесть течения АГ во многом определяется выраженностью гемодинамических нарушений, а эффективность лечения зависит от способности метода влиять на гемодинамику [17].

В связи с этим целью исследования было: провести сравнительную оценку влияния терапии с применением препарата Нолипрел А/форте и НИЛИ на параметры центральной гемодинамики у пациентов пожилого возраста с АГ.

Материал и методы

Обследованы 160 пациентов с АГ, диагностированной согласно «Национальным рекомендациям ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии» IV-го пересмотра 2010 г, в возрасте 60–96 лет (средний

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики пациентов пожилого возраста с АГ

Характеристики	«ГС» (n=54) IV гр.	«НИЛИ» (n=54) II гр.	«Нолипрел» (n=25) I гр.	«Нолипрел + НИЛИ» (n=27) III гр.	p (различия между группами)
Возраст, лет (M±m)	79,3±1,7	79,4±1,8	81,1±2,0	79,8±1,9	-
Пол					
Мужчины	43 (80%)	46 (85,2%)	22 (88%)	23 (85,2%)	—
Женщины	11 (20%)	8 (14,8%)	3 (12%)	4 (14,8%)	—
Длительность течения АГ, лет	21,8±1,2	23,7±1,5	23,2±1,2	23,4±1,2	—
ИБС:					
Стенокардия	35 (64,8%)	40 (74,1%)	19 (76%)	18 (66,7%)	—
ПИМ	13 (24,1%)	16 (29,6%)	4 (16%)	3 (11,1%)	0,022 ¹ , 0,043 ²
ФП	7 (13%)	8 (14,8%)	4 (16%)	3 (11,1%)	—
ХОБЛ	30 (55,6%)	44 (81,5%)	6 (24%)	8 (29,6%)	0,027 ¹ , 0,043 ² , 0,019 ³ , 0,004 ⁴
СД-2	9 (16,7%)	8 (14,8%)	4 (16%)	3 (11,1%)	—
САД, мм рт.ст. (M±m)	148,9±2,3	149,1±2,3	150,4±2,4	151,1±2,3	-
ДАД, мм рт.ст. (M±m)	85,9±1,0	85,8±1,0	90±2,3	89,6±1,7	-

Примечание: абсолютное число — количество больных, в скобках — доля больных в группе; достоверность различий: ¹ — между гр. I и «ГС», ² — между гр. III и «ГС», ³ — между гр. I и II, ⁴ — между гр. III и II.

Таблица 2

Терапия Нолипрелом у исследуемых больных пожилого возраста с АГ

Препарат	«Нолипрел» (n=25) I гр.	«Нолипрел+НИЛИ» (n=27) III гр.	Всего (n=53)
Нолипрел А	11 (44%)	18 (67%)	29 (56%)
Нолипрел А Форте	14 (56%)	9 (33%)	23 (44%)
Нолипрел А→Форте	9 (36% 1/82% 2)	6 (22% 1/33% 2)	15 (29% 1/52% 2)

Примечание: ¹ — доля больных от общего количества больных в гр., ² — доля больных от количества пациентов гр., которым исходно был назначен Нолипрел А.

возраст 79,8±1,9), из них 26 женщин. АГ 1 степени (ст.) диагностирована у 36 (23%) пациентов, 2 — у 94 (59%), 3 — у 6 (4%), нормальный уровень АД при поступлении в стационар (на медикаментозной коррекции) отмечен у 24 (15%) пациентов. ГБ III стадии (стд.) диагностирована у 111 (70%) больных, изолированная систолическая артериальная гипертензия (ИСАГ) — у 49 (30%). В среднем длительность АГ составила 23±1,4 года (таблица 1). Ишемическую болезнь сердца (ИБС) имели 148 (93%) больных. Инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе зарегистрирован у 36 (23%), стенокардия напряжения (СтН) — у 112 (70%) пациентов, средний функциональный класс (ФК) стенокардии 2,4±0,1 согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов. Постоянную форму фибрилляции предсердий (ФП) имели 22 (14%) больных, пароксизмальную форму ФП вне приступа — 44 (28%). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) отмечена у всех обследованных больных, ее средний ФК 2,6±0,1 согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Сопутствующими заболеваниями были: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — 88 (55%) больных, СД-2 — 24 (15%), абдоминальное ожирение (АО) — 102 (64%) пациентов.

В исследование включали больных, давших информированное согласие на проведение обследования и лечения (одобрено этическим комитетом АГМУ). Все больные были рандомизированы в 4 гр.: I гр. — «Нолипрел» (n=25), — лече-

ние препаратом Нолипрел А форте наряду с другими классами лекарственных средств: диуретики (Д), антагонисты кальция (АК), β-адреноблокаторы β-АБ), нитраты; II — «НИЛИ» (n=54), на кожное воздействие НИЛИ в комплексе с медикаментозным лечением (исключая Нолипрел); III (n=27) — «Нолипрел + НИЛИ» — комплексная терапия с применением Нолипрела А форте (при этом другие ИАПФ не использовались) и НИЛИ; IV — гр. сравнения (ГС) (n=54) — традиционная АГТ, исключая Нолипрел. НИЛИ назначалось пациентам на 2–3 сут. пребывания в стационаре. Процедура проводилась в первой половине дня терапевтическим аппаратом «Мустанг» в красном (0,63 мкм) диапазоне с импульсным режимом, частотой излучения 160 Гц и средней импульсной мощностью 13 мВт. Облучались кардиальные зоны Захарьина-Геда. Продолжительность процедуры составляла 7–10 мин, курс лечения — 10 сеансов. Характеристики больных по гр. исследования и межгрупповые различия представлены в таблице 1. По большинству параметров гр. исследования были сопоставимы.

Медикаментозную терапию проводили всем пациентам с учетом сопутствующей патологии, показаний и противопоказаний к применению тех или иных классов препаратов. Регулярную комбинированную АГТ на амбулаторном этапе получали 58 (36%) больных. Использовались ИАПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА), Д, АК, β-АБ, нитраты. Нолипрел А форте назначали на ста-

Таблица 3

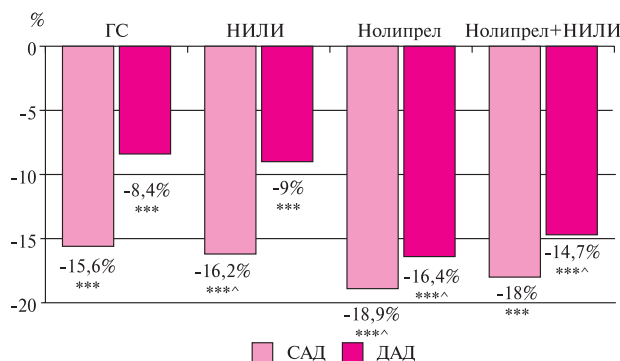
Динамика показателей ЭхоКГ больных пожилого возраста с АГ
в зависимости от применяемого лечения (М±m)

Показатели гемодина- мики	«ГС» (n=54) IV гр.			«НИЛИ» (n=54) II гр.			«Нолипрел» (n=25) I гр.			«Нолипрел + НИЛИ» (n=27) III гр.		
	До лечения	После лече- ния	p	До лечения	После лече- ния	p	До лечения	После лече- ния	p	До лечения	После лече- ния	p
ФВ ПЖ, %	53,9±1,4	57,5±1,4	0,0574	56,6±1,7	61,7±1,5*	0,0278	57,8±1,6	68,3±1,3***	0,0001	62,4±1,9	73,2± 1,5***	0,0001
ФВ ЛЖ, %	58,1±1,04	60,4±0,99	0,1096	57,3±1,3	62,3±1,1**	0,0027	54,8±1,7	64,4±1,4***	0,0001	57,5±1,64	67,5± 1,6***	0,0001
УО ПЖ, мл	54,6±1,7	58,7±1,8	0,1096	55,6±1,6	62,1±1,4**	0,0027	57,5±3,2	67,4±2,8*	0,0214	61,1±2,7	69,7±2,6*	0,0214
УО ЛЖ, мл	61,4±2,8	59,2±1,9	0,4839	62,1±2,6	66,4±2,2	0,1936	63,2±3,7	69,1±3,2	0,23	62,7±2,5	69,1±1,9*	0,043
ВКД ПЖ, мл	106,9±5,5	109,2±7,4	0,7642	109,3±8,6	108,8±7,6	1,0	99,5±4,8	99,2±3,98	1,0	100,6±6,1	96,4±4,2	0,3485
ВКД ЛЖ, мл	106,5±4,8	100±4,3	0,3173	110,1±4,6	108±3,8	0,6892	115,3±5,9	107,9±4,9	0,3173	111,3±5,6	103,9±3,85	0,2713
ООКС ПЖ, мл	52,2±5,0	50,5±6,8	0,8415	53,7±7,9	46,7±7,3	0,3485	42,1±2,8	31,8±1,98**	0,0027	39,5±4,2	26,8±2,2**	0,0069
ООКС ЛЖ, мл	45±2,4	40,8±3,1	0,2713	48±2,9	41,6±2,4	0,0891	52,1±3,5	38,8±2,6**	0,0027	48,6±3,9	34,8±2,6**	0,0037
Е/А ПЖ	2,03±0,07 (n=47)	2,01±0,07	0,8415	2,1±0,06 (n=46)	2,1±0,07	1,0	1,9±0,08 (n=21)	2,01±0,13	0,3485	1,94±0,07 (n=24)	1,96±0,14	0,9203
Е/А ЛЖ	2,12±0,08 (n=47)	2,05±0,09	0,3485	2,3±0,06 (n=46)	2,27±0,07	0,7642	1,94±0,11 (n=21)	2,03±0,09	0,3485	1,87±0,08 (n=24)	2,07±0,11	0,1336
ВИВР ПЖ	119,2±4,1 (n=47)	110,8±3,2	0,1096	104,6±3,4 (n=46)	95,8±2,8*	0,0433	135,8±3,6 (n=21)	125,2±3,9*	0,0433	140,4±2,95 (n=24)	128,7± 2,92**	0,0051
ВИВР ЛЖ	118,5±3,8 (n=47)	113,2±3,2	0,0574	114,5±3,6 (n=46)	99±3,2**	0,0014	132,6±5,3 (n=21)	121±4,1	0,0891	142,7±3,98 (n=24)	128,5± 3,1**	0,0051
ДЛА, мм рт.ст.	12,5±0,94	11,8±0,78	0,3485	13,6±0,95	12,6±0,72	0,3681	25,4±1,3	20,6±0,99**	0,0027	23,4±1,3	19,5± 0,75**	0,0051

Примечание: различие статистически достоверно по сравнению с показателем до лечения * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

ционарном этапе лечения в одной из двух дозировок: Нолипрел А (периндоприла аргинин 2,5 мг/индапамид 0,625 мг) или Нолипрел А форте (периндоприла аргинин 5 мг/индапамид 1,25 мг). Подбор дозы Нолипрела осуществляли в зависимости от исходного уровня АД. При поступлении в стационар Нолипрел А был назначен 29 (56%) больным: 44% больным из гр. «Нолипрел» и 67% больным из гр. «Нолипрел + НИЛИ», Нолипрел А/форте – 23 (44%) больным: 56% и 33% в I и III гр., соответственно (таблица 2). В последующем 15 (52%) больных, получавших Нолипрел А (82% в I гр. и 33% в III гр., в связи с недостаточным антигипертензивным эффектом в течение первой нед. стационарного лечения) были переведены на терапию Нолипрелом А форте 1 таблетка в день (таблица 2). Контролируемое лечение продолжалось 3 нед.

Всем пациентам в начале и конце курса лечения выполняли эходоплеркардиографию (ДЭхоКГ) на аппарате Vivid-7 (USA) в положении лежа на спине или на левом боку. В верхушечной и парастеральной позициях определяли: конечные диастолический (КДР, мм) и систолический (КСР, мм) размеры левого (ЛЖ) и правого (ПЖ) желудочков в М-режиме и соответствующие им индексы (см/м²), диаметр левого (ЛП, мм) и правого (ПП, мм) предсердий, фракцию выброса (ФВ, %) и ударный объем (УО, мл) обоих желудочков, толщину межжелудочковой перегородки (МЖП, мм) задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ, мм), массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г) и индекс ММЛЖ (г/м²), среднее давление в легочной артерии (ДЛА, мм рт.ст.), время изоволюмического расслабления обоих желудочков (ВИВР ПЖ и ЛЖ, мс), оценивали отношение пиковых диастолических скоростей Е/А обоих желудочков (Е/А ЛЖ и ПЖ). Параметры диасто-



Примечание: *** — различие статистически достоверно ($p < 0,001$) по сравнению с показателем до лечения; ^ — различие статистически достоверно ($p < 0,05$) по отношению к показателю после лечения в ГС.

Рис. 1 Динамика уровня АД (% изменения) в процессе лечения у пациентов пожилого возраста с АГ в зависимости от применяемого лечения.

лической функции оценивали при отсутствии у пациентов постоянной формы ФП. Также у больных рассчитывали минутный объем крови (МОК, л/мин) как произведение УО и частоты сердечных сокращений (ЧСС) и сердечный индекс (СИ) как отношение МОК к площади тела пациента. Нормальные величины исследуемых показателей ЭхоКГ и варианты их изменений соответствовали данным [18].

Рассчитывались также объемы крови в желудочках сердца по формулам:

1. Объем крови в ЛЖ или ПЖ в конце диастолы ($V_{КД}$):

$$V_{КД}, \text{мл} = \frac{УО, \text{мл}}{ФВ, \%} \times 100\%$$

2. Остаточный объем крови в ЛЖ/ПЖ в конце систолы (ООкс):

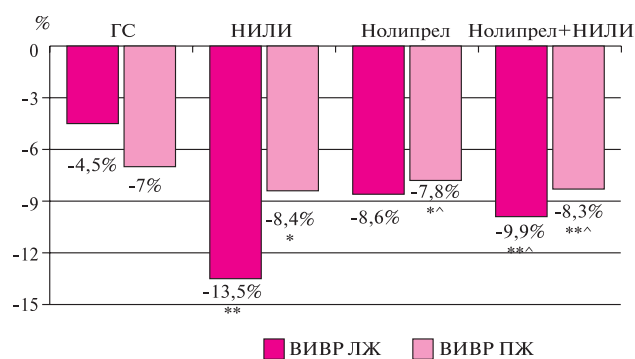
$$ООкс, \text{мл} = V_{КД}, \text{мл} - УО, \text{мл},$$

Были рассмотрены изменения параметров гемодинамики в гр. в целом и в зависимости от возраста больных, формы АГ, исходного уровня АД и УО ЛЖ.

В статистическую обработку включали данные о пациентах, полностью выполнивших протокол исследования. Результаты обследований вносились в электронную базу данных (таблицы Excel). Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета базовых программ «Statistica 6.0» (Statsoft, USA). Распределение значений показателей центральной гемодинамики, в соответствии с W-тестом Шапиро-Уилка, было нормальным. Для статистического анализа использовался t-тест Стьюдента для зависимых выборок, из описательных характеристик были представлены среднее значение (M) и ошибка среднего (m). Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Различия показателей после лечения между гр. оценивались с помощью критерия Манна-Уитни с принятым коэффициентом значимости $p < 0,05$.

Результаты

В «ГС» ЧСС и систолическое АД (САД) снизились на 14,6% и 15,6%, диастолическое АД (ДАД) — на 8,4% ($p < 0,001$) (рисунок 1). Эти изменения про-



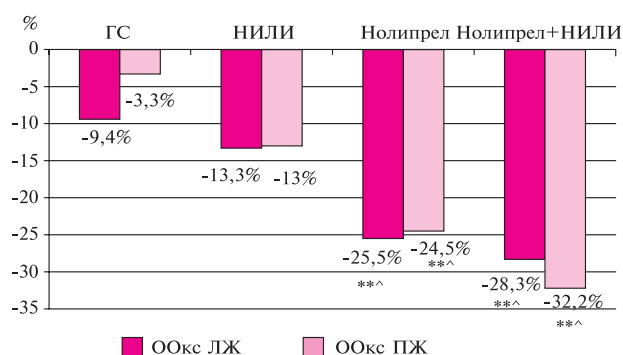
Примечание: * — различие статистически достоверно по сравнению с показателем до лечения ($p < 0,05$), ** — $p < 0,01$; ^ — различие статистически достоверно ($p < 0,05$) по отношению к показателю после лечения в ГС.

Рис. 2 Динамика ВИВР желудочков сердца (% изменения) в процессе лечения у пациентов пожилого возраста с АГ в зависимости от применяемого лечения.

изошли на фоне уменьшения МОК на 916 мл/мин (17,1%, $p < 0,01$) и СИ 17,1%, ($p < 0,01$). При этом $V_{КД}$ и ООкс ПЖ и ЛЖ не менялись, прежними оставались ДЛА и Е/А правых отделов сердца (таблица 3). В ЛЖ соотношение Е/А и УО не изменялись, наметилась тенденция к увеличению ФВ ЛЖ ($p = 0,1$) (таблица 3).

Применение в комплексном лечении больных АГ пожилого возраста НИЛИ (гр. «НИЛИ») снижало ЧСС и АД, как в ГС (рисунок 1). МОК достоверно не изменился. $V_{КД}$ ПЖ и ООкс ПЖ и ДЛА также значимо не менялись. Несмотря на неизменность $V_{КД}$ ПЖ, значительно нарастали УО и ФВ ПЖ за счет уменьшения ООкс ПЖ (рисунок 3). Соотношение Е/А ПЖ не изменилось, ВИВР ПЖ снизилось на 8,4% ($p < 0,05$) (рисунок 2). $V_{КД}$ ЛЖ в гр. «НИЛИ» не изменялся, но имелась тенденция к уменьшению ООкс ЛЖ ($p = 0,09$) (рисунок 3) и нарастанию УО ЛЖ ($p = 0,1$) при увеличении ФВ ЛЖ 8,8%, ($p < 0,01$). Существенных изменений Е/А ЛЖ не отмечено при достоверном снижении ВИВР ЛЖ 13,5%, ($p < 0,01$).

В I гр. снижение АД было более выраженным по сравнению с ГС, по сравнению со II гр. различалось только снижение ДАД на 7,4%, ($p < 0,05$) (рисунок 1). Снижение АД происходило на фоне неизменных значений МОК в пределах 4,8–4,9 л/мин и СИ — 3,24–3,38 л/мин·м². В конце лечения в I гр. уменьшились размеры ПП на 7,4%, ($p < 0,05$), размеры ПЖ не менялись. Как и во II гр. увеличивались УО ПЖ на 17,3%, ($p < 0,05$) и ФВ ПЖ на 18,1%, ($p < 0,001$) за счет значительного уменьшения ООкс (рисунок 3) при постоянном значении $V_{КД}$. Компоненты транстрикуспидального потока за время лечения не изменялись, но наблюдалось уменьшение ВИВР ПЖ на 7,8% ($p < 0,05$). В ЛЖ к концу лечения в гр. «Нолипрел» отмечено уменьшение толщины МЖП на 3,1%, ($p < 0,001$) и ЗСЛЖ на 9,7%, ($p < 0,01$). Значительно уменьшились ЛП на 7,2%, ($p < 0,05$), ММЛЖ на 16,5%, ($p < 0,001$) (рисунок 4), КДР и КСР ЛЖ ($p < 0,05$). $V_{КД}$

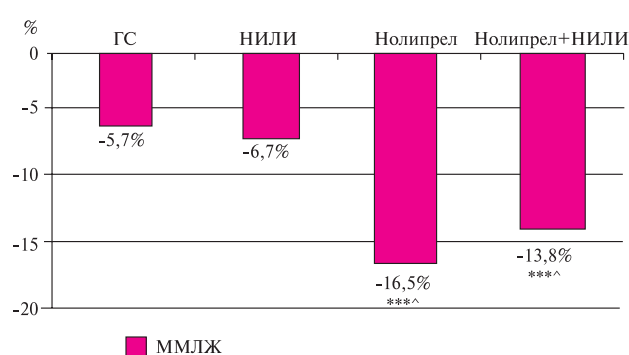


Примечание: ** — различие статистически достоверно ($p < 0,01$) по сравнению с показателем до лечения; ^ — различие статистически достоверно ($p < 0,05$) по отношению к показателю после лечения в ГС.
Рис. 3 Динамика ООкс желудочков сердца (% изменения) в процессе лечения у пациентов пожилого возраста с АГ в зависимости от применяемого лечения.

ЛЖ, как и УО ЛЖ за время лечения существенно не менялись, но нарастала ФВ ЛЖ на 17,4%, ($p < 0,01$) и значительно уменьшался ООкс ЛЖ на 25,5%, ($p < 0,01$) (рисунок 3). ДЛА уменьшалось на 19% ($p < 0,01$). Значимых изменений трансмитрального потока и его составляющих, а также ВИВР ЛЖ за время лечения не произошло (рисунок 2).

В III гр. в конце лечения САД не отличалось от показателей в других гр., а ДАД — от такового в гр. I и II, но было меньше, чем в ГС на 2,8% ($p < 0,05$). МОК в процессе лечения был в пределах 4,9–5,0 л/мин, СИ — $3,49 \pm 0,24$ – $3,58 \pm 0,22$ л/мин·м² ($p = 0,08$). Комплекс «Нолипрел + НИЛИ» оказывал более выраженное положительное влияние по сравнению с ГС на морфологическую составляющую гемодинамики: уменьшались размеры ПП, КДР и КСР ПЖ ($p < 0,05$). $V_{\text{КД}}$ ПЖ не изменялся, но значительно уменьшался ООкс ПЖ на 32,2%, ($p < 0,001$) (рисунок 3), что обуславливало увеличение УО ПЖ на 14%, ($p < 0,05$) и ФВ ПЖ на 17,2%, ($p < 0,001$) при одновременном уменьшении ДЛА (на 17,5%, $p < 0,01$). Транстрикуспидальный поток был с преобладанием Е и оставался без изменений в процессе лечения (таблица 3). ВИВР ПЖ в конце лечения уменьшалось на 8,3% ($p < 0,01$) (рисунок 2). Морфологические изменения в ЛЖ в III гр. характеризовались, как и в I гр., уменьшением размеров ЛП на 9,6%, ($p < 0,001$), КДР и КСР ЛЖ ($p < 0,05$), снижением ММЛЖ ($p < 0,001$) (рисунок 4), т.е. происходило деремоделирование левых отделов сердца. При этом $V_{\text{КД}}$ ЛЖ имел тенденцию к снижению ($p = 0,07$), а УО и ФВ ЛЖ увеличивались на 10,2% ($p < 0,05$) и 17,4% ($p < 0,001$), соответственно, за счет уменьшения ООкс ЛЖ ($p < 0,01$) (рисунок 3). Индекс Е/А трансмитрального потока после лечения не изменялся, но ВИВР уменьшалось на 9,9% ($p < 0,01$) (рисунок 2).

Наряду с изучением изменений центральной гемодинамики у всех больных пожилого возраста с АГ под влиянием Нолипрела А форте, НИЛИ и их сочетания представлялось актуальным исследовать их действие в зависимости от уровня АД, формы АГ,



Примечание: *** — различие статистически достоверно ($p < 0,001$) по сравнению с показателем до лечения; ^ — различие статистически достоверно ($p < 0,05$) по отношению к показателю после лечения в ГС.
Рис. 4 Динамика ММЛЖ (% изменения) в процессе лечения у пациентов пожилого возраста с АГ в зависимости от применяемого лечения.

исходного уровня УО ЛЖ и возрастных критериев, что позволило бы детализировать и уточнить эффективность лечения в зависимости от индивидуального статуса больного и исходного состояния его центральной гемодинамики.

Существенной разницы эффекта терапии в зависимости от ст. АГ не выявлено. Различие между больными АГ 1 и 2 ст. проявлялось только в большем положительном влиянии сочетания «Нолипрел + НИЛИ» на диастолическую дисфункцию у больных АГ 2 ст. Группа пациентов с 3 ст. АГ не анализировалась ввиду ее малочисленности. Положительный эффект Нолипрела А форте, НИЛИ и их комбинации был более выражен при ГБ, чем при ИСАГ. Рассмотрение гемодинамики у больных пожилого возраста с АГ в зависимости от исходной величины УО ЛЖ в начале лечения (< 60 или ≥ 60 мл) показало, что включение в комплекс терапии НИЛИ оптимизировало показатели систолической функции миокарда. В I гр. эти параметры росли более выражено при исходно низких значениях УО ЛЖ. Существенных различий во влиянии НИЛИ и Нолипрела А/форте на диастолическую функцию и морфологию сердца в зависимости от уровня УО ЛЖ не обнаружено. Эффект сочетания нолипрела и НИЛИ был более выражен при исходном УО ЛЖ ≥ 60 мл: улучшались показатели систолической, диастолической функций и морфологические параметры сердца.

В возрастных гр. больных < 80 лет и ≥ 80 лет при использовании НИЛИ без Нолипрела А форте различий гемодинамических эффектов терапии не выявлено. Применение Нолипрела А форте без НИЛИ оказывало большее позитивное влияние на систолическую функцию и морфологию миокарда у лиц > 80 лет. Сочетание нолипрела и НИЛИ больше влияло на систолическую функцию и морфологические параметры у больных > 80 лет, диастолическая функция при этом улучшалась у более молодых пациентов.

При корреляционном анализе в начале курса лечения у больных выявлена прямая зависимость

между диаметром ЛП и КДР ЛЖ ($r=0,38$; $p=0,000001$), КСР ЛЖ ($r=0,30$; $p=0,0001$), между диаметром ПП и ВИВР ЛЖ и ПЖ ($r=0,23-0,25$; $p=0,001$). Обратная корреляционная взаимосвязь обнаружена между диаметром ПП и ФВ ЛЖ ($r=-0,34$; $p=0,00001$), КСР ЛЖ и ФВ ЛЖ ($r=-0,28$; $p=0,0002$), между КДР ПЖ и ФВ ЛЖ и ПЖ ($r=-0,20-0,25$; $p=0,0009$). Значения САД и ДАД тесно коррелировали между собой ($r=0,52$; $p=0,000001$), но не были существенно связаны с показателями ЭхоКГ. В конце курса лечения значимых корреляционных взаимосвязей в ГС и II гр. не выявлено. В I гр. обнаружена прямая корреляция между уровнем ДАД и ВИВР ЛЖ после лечения ($r=0,42$; $p=0,037$), т.е. с нарастанием АД усугублялась диастолическая дисфункция ЛЖ. В III гр. в конце лечения выявлена обратная корреляционная взаимосвязь между уровнем ДАД и ООкс ЛЖ ($r=-0,42$; $p=0,028$).

Обсуждение

При лечении больных пожилого возраста с АГ без применения Нолипрела А форте и НИЛИ на фоне нормализации АД снижалась пред- и постнагрузка на сердце за счет снижения МОК на 17,8%, ($p<0,01$), сопровождавшегося уменьшением ЧСС при сохранении величины УО и $V_{\text{кд}}$ в ПЖ и ЛЖ. Таким образом, снижение объема циркулирующей крови (ОЦК) почти на 1 л/мин существенно не отразилось ни на морфологической, ни на функциональной составляющих работы правых и левых отделов сердца, в т.ч. и на диастолической функции. Добавление в лечебный комплекс больным АГ НИЛИ существенно не сказалось на величине снижения АД по сравнению с ГС, в то время как [14] отмечают более выраженный антигипертензивный эффект при использовании НИЛИ по сравнению только с медикаментозной терапией. Предыдущими исследованиями [15,16] разрабатывалась оптимальная методика лазеротерапии при АГ, задачей настоящей работы было провести детальный анализ зависимости эффекта терапии от клинико-гемодинамических характеристик больных и сравнить разные комплексы лечения. Если в ГС возможна связь между уменьшением МОК и снижением АД, то во II гр. последнее, по-видимому, связано с блокадой потенциал-зависимых кальциевых каналов, выработкой простагличина и NO эндотелием [19,20], что приводит к уменьшению перегрузки объемом и снижению венозного возврата. В отличие от ГС во II гр. значительно улучшалась систолическая функция преимущественно ПЖ. Улучшение диастолической функции желудочков сердца проявлялось уменьшением ВИВР как ЛЖ, так и ПЖ. Транстрикуспидальный и трансмитральный потоки крови и максимальные скорости их составляющих оставались без изменений. Улучшение систолической и диастолической функций желудочков сердца, по-видимому, связано с положительным влиянием НИЛИ на структуру миокарда за счет увеличения числа функционирующих капилляров [19]. Исследования с применением электронной

микроскопии показали, что при лазерном облучении в кардиомиоцитах (КМЦ) значительно возрастает число секреторных гранул, содержащих артериальный натрийуретический фактор, играющий важную роль в антипрессорной системе организма [19,20]. Положительное влияние НИЛИ на гемодинамику больных пожилого возраста с АГ, по-видимому, связано со снижением потребления миокардом кислорода, улучшением обменных процессов в миокарде и снижением активации симпатoadренальной системы (САС) [20,21]. Улучшение диастолической функции сердца может быть обусловлено повышением насыщения крови кислородом, которое приводит к релаксации миокарда [19]. С учетом преимущественного влияния НИЛИ на функциональную составляющую сердечной гемодинамики (УО, ФВ) и незначительно — на морфологическую (уменьшение КСР ЛЖ) можно предположить реализацию энергии НИЛИ на уровне передачи ее по гуморальным и вегетативным каналам с эффектом коррекции и, возможно, нормализации функции органов и систем, в т.ч. сердечно-сосудистой. Нормализация функций органов происходит не за счет их морфологической перестройки, а за счет повышения регулирующей роли нейрогуморальной составляющей функционирующей системы; этот путь кажется более физиологичным.

Совершенно другая картина наблюдается в группе “Нолипрел”, в которой в конце курса лечения на первый план вышел процесс ремоделирования всех отделов сердца с уменьшением их размеров и снижением ММЛЖ, т.е. проявлялось мощное влияние препарата на морфологическую составляющую гемодинамики. Известно, что блокада активности ангиотензина II (АТ II) периндоприлом приводит к уменьшению массы гипертрофированного миокарда [22]. В свою очередь, индапамид способствует регрессии гипертрофированного миокарда вследствие снижения активности АПФ в плазме крови и миокарде и оказывает прямое вазодилатирующее влияние как за счет блокады потенциал-зависимых кальциевых каналов, так и посредством увеличения синтеза эндотелиального простагличина [23]. Возможно, в I гр. с этим связано и снижение ДЛА без изменения объема крови в малом круге кровообращения. При рассмотрении функциональной составляющей гемодинамики оказалось, что функция ПЖ в I гр. после лечения изменялась аналогично таковой во II гр., а в ЛЖ увеличивалась только ФВ и уменьшался ООкс. В I гр. уменьшение диастолической дисфункции отмечалось только в ПЖ (уменьшалось ВИВР), в ЛЖ она оставалась без изменений. Нолипрел А форте, в отличие от НИЛИ, обуславливал положительные морфологические изменения желудочков сердца и снижал ДЛА (непосредственное воздействие на эндотелий ЛА) [24]. Функциональные же показатели сердечной гемодинамики в этих двух гр. больных АГ не различались — повышалась систолическая функция преимущественно ПЖ. И если функция желудочков сердца во II

гр. улучшалась без существенных морфологических изменений сердечной мышцы, то в группе “Нолипрел” больных положительные функциональные сдвиги внутрисердечной гемодинамики базировались на позитивных морфологических процессах ремоделирования.

Многие проводимые исследования по эффективности Нолипрела А форте базировались на клинических параметрах и мониторинговании АД с целью определения темпов его снижения [25,26]. Было выявлено положительное влияние препарата на ремоделирование миокарда (уменьшалась гипертрофия) [24], также отмечалось улучшение диастолической функции сердца [27]. Проведенные ранее исследования охватывали длительный временной интервал (3, 6, 12 мес.). Показано позитивное влияние Нолипрела А форте даже за небольшой промежуток времени, проведены сравнение эффективности различных комплексов терапии с включением нолипрела и НИЛИ, анализ результатов лечения в зависимости от клинико-гемодинамических характеристик больных, что ранее не проводилось.

Закономерно, что в настоящей работе совместное применение Нолипрела А форте и НИЛИ обусловило взаимодополняющее влияние одновременно на морфологическую и функциональную составляющие внутрисердечной гемодинамики, это обеспечило потенцирующий эффект и усиление систолической функции обоих желудочков сердца. Совместное применение Нолипрела А форте с НИЛИ в большей

степени уменьшало диастолическую дисфункцию не только в ПЖ, но и в ЛЖ. Включение в комплекс лечения НИЛИ уменьшило медикаментозную нагрузку на пациентов: в III гр. в 2,5 раза реже приходилось увеличивать дозировку препарата, чем в I гр. (таблица 2).

Заключение

Лечение больных АГ пожилого возраста с применением только лекарственных препаратов дает положительный эффект (снижение АД, ЧСС) преимущественно за счет непосредственного воздействия на сосуды и мышцу сердца без существенного влияния на регуляторные механизмы гемодинамики. Включение в лечебный комплекс НИЛИ с его регуляторным потенциалом позволяет получить эффект разностороннего, более гармоничного влияния как на морфологическую, так и функциональную составляющие внутрисердечной гемодинамики, уменьшить медикаментозную нагрузку на пациента.

При лечении больных пожилого возраста с АГ Нолипрелом А форте + НИЛИ положительный эффект зависит от возраста пациента, величины УО ЛЖ и формы АГ. Наибольший эффект лечения наблюдался у больных ГБ в возрасте > 80 лет. Сочетанное применение Нолипрела А форте с НИЛИ оказывает потенцирующее действие и повышает эффективность лечения независимо от формы АГ, особенностей внутрисердечной гемодинамики и возраста.

Литература

- Оганов Р.Г. Практическая кардиология: от гипотез к практике. Кардиология 1999; 12: 4–9.
- Преображенский Д.В. Артериальная гипертензия у лиц пожилого возраста: распространенность, особенности патогенеза и лечения. Cons Med 2005; 12: 1001–10.
- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1011–53.
- Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии. Сердце 2002; 1 (5): 228–31.
- Кобалава Ж.Д. Эволюция комбинированной антигипертензивной терапии: от многокомпонентных высокодозовых свободных комбинаций до низкодозовых фиксированных комбинаций как средств первого выбора. РМЖ 2001; 9 (18): 789–94.
- Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Тронина О.А. Современные аспекты комбинированной антигипертензивной терапии. Использование фиксированной низкодозовой комбинации периндоприла/индапамида (Нолипрел А/форте) с точки зрения доказательной медицины. Сердце 2006; 6: 319–23.
- Оганов Р.Г., Небиеридзе Д.В. Клиническая эффективность Нолипрела А/форте при лечении артериальной гипертензии. Основные результаты исследования ЭТАЛОН. Кардиология 2004; 3: 66–9.
- Castaigne A, Chalmers J, Morgan T, et al. Efficacy and safety of an oral fixed low-dose perindopril/indapamide combination: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in elderly patients with mild-to moderate hypertension. Clin Exp Hypertens 1999; 21: 1097–110.
- Asmar R, London G, Benetos A, et al. The REASON project: blood pressure evaluation. Am J Hypertension 2001; 14: 115A.
- ADVANCE Collaborative Group. Effects of fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. Lancet 2007; 370: 828–40.
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. Lancet 2001; 358: 1033–41.
- Карпенко О.М. Низкоинтенсивное лазерное излучение в геронтологии. Лазерн мед 2003; 7 (2): 7–11.
- Клименко И.Т., Шувалова И.Н., Занкина В.Г. и др. Эффективность использования низкоинтенсивного лазерного излучения при лечении артериальной гипертензии и ее сочетания с ишемической болезнью сердца. Вopr курорт, физиотер и ЛФК 2011; 4: 3–6.
- Ачилов А.А., Тогоев А.М., Саженина Е.И. и др. Транскутанное применение инфракрасного лазерного излучения в комплексном лечении артериальной гипертензии с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа. Лазерн мед 2009; 13 (4): 8–12.
- Бурдули Н.М., Александрова О.М. Роль низкоинтенсивного лазерного излучения в коррекции микроциркуляторных нарушений у больных гипертонической болезнью. Кардиоваск тер профил 2009; 8 (3): 35–40.
- Есауленко И.Э., Орлова Е.В., Никитина Е.А. Оптимизация методик лазерной терапии социально значимых заболеваний внутренних органов (гипертонической болезни, остеоартроза, бронхиальной астмы). Сист анализ управл биомед сист 2009; 8 (3): 623–31.
- Люсов В.А., Евсиков Е.М., Теплова Н.В. Параметры,

- характеризующие гемодинамику и состояние сердечно-сосудистой системы у больных первичной гипертензией в различных возрастных группах и эффективность их антигипертензивной терапии. Кардиоваск тер профил 2010; 9 (1): 25–36.
18. Овчинников А. Г., Агеев Ф. Т., Мареев В. Ю. Методические аспекты применения доплерэхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка. Серд недостат 2000; 1 (1): 14–6.
19. Попов К. В., Куимов А. Д. Низкоинтенсивная лазерная терапия ишемической болезни сердца. Учебное пособие. Новосибирск 2008; 151 с.
20. Кару Т. И. Первичные и вторичные клеточные механизмы лазерной терапии. Под ред. С. В. Москвина и В. А. Буйлина. М.: ТОО «Фирма «Техника» 2000: 71–94.
21. Крысюк О. Б., Пономаренко Г. Н., Обрезан А. Г., Костин Н. А. Эффективность лазерной терапии у больных гипертонической болезнью с нарушениями метаболизма. Лазерн мед 2005; 9 (2): 20–3.
22. Чазова И. Е. Российская многоцентровая программа ПРИЗ — изучение антигипертензивной эффективности и переносимости периндоприла в широкой клинической практике. Cons Med 2002; 4 (3): 125–9.
23. Bocker W, Hupf H. Effects of indapamide in Rats with Pressure overload Left ventricular Hypertrophy. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 25: 973–8.
24. Лопатин Ю. М., Иваненко В. В., Семенова Н. В. и др. Влияние фиксированной низкодозовой комбинации периндоприла и индапамида на процессы сердечно-сосудистого ремоделирования у ранее не леченных пациентов с артериальной гипертензией. Кардиология 2004; 5: 48–53.
25. Чазова И. Е., Мартынюк Т. В. Возможности применения фиксированной комбинации периндоприл/индапамид у пациентов с артериальной гипертензией при недостаточном контроле артериального давления. Кардиоваск тер профил 2007; 6 (1): 18–22.
26. Мартынюк Т. В., Колос И. П., Чазова И. Е. Итоги Российской программы СТРАТЕГИЯ (Сравнительная программа по оценке эффективности НОЛИПРЕЛА у пациентов с артериальной Гипертензией с недостаточным контролем артериального давления): применение фиксированной низкодозовой комбинации периндоприл/индапамид у пациентов с артериальной гипертензией в условиях реальной клинической практики. Системн гиперт 2009; 1: 42–9.
27. Борзова Н. В., Горбаченков А. А. Регресс гипертрофии и улучшение диастолической функции левого желудочка у больных артериальной гипертензией под влиянием антигипертензивной терапии. Кардиология 2008; 48 (6): 44–50.

Поступила 29/06–2011