

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ АБСОЛЮТНЫЙ И ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ЕГО ДИНАМИКА ПОД ВЛИЯНИЕМ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Хапаев Б.А., Ольбинская Л.И.

Кафедра внутренних болезней №2 лечебного факультета и курс клинической фармакологии и фармакотерапии ФППО Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова.

Резюме

У 30 больных (12 мужчин, 18 женщин, средний возраст - $55,5 \pm 7,2$ лет) с эссенциальной АГ 1-3 степени (ВОЗ/МОГ, 1999) оценен 10-летний абсолютный (АР) и относительный (ОР) сердечно-сосудистый риск с использованием специальной компьютерной программы, учитывающей вклад классических факторов риска по данным Фрамингемского исследования. АР больных АГ, рассчитанный по САД/ДАД, составил 15,4/17,8%, через 6 мес лечения небивололом снизился до 9,8/10,9% ($p < 0,001$), стандартный АР для лиц такого же пола и возраста составил 5,4/6,7%. ОР, рассчитанный по САД/ДАД, составил 249/208%, через 6 мес терапии снизился до 98/65% ($p < 0,001$) с достижением целевого уровня, рекомендуемого для больных АГ ($< 20\%$), у 23,3/53,3% больных. Снижение АР и ОР было обусловлено не только снижением АД, но и влиянием терапии на ГМЛЖ, отсутствием динамики уровней липидов и углеводов крови, а у курильщиков – также и вследствие прекращения курения.

Ключевые слова: антигипертензивное лечение, абсолютный сердечно-сосудистый риск, относительный сердечно-сосудистый риск, небиволол

Индивидуальный сердечно-сосудистый риск (ССР) у больных артериальной гипертензией (АГ) определяют как вероятность развития сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) в течение определенного времени [2,7].

ССР оценивается по данным эпидемиологических исследований о частоте ССЗ в течение определенного периода времени (обычно от 5 до 10 лет).

Вероятность ССЗ определяется множеством факторов, наличие, выраженность и значимость которых у разных пациентов неодинаковы. В новых рекомендациях ВОЗ и Международного общества по гипертензии [9] приводится обширный список факторов (более 30), определяющих прогноз АГ, которые рекомендуется принимать во внимание при оценке ССР и выборе терапии. Среди них выделяют факторы риска ССЗ (повышенное систолическое и диастолическое АД, курение, общий холестерин более 250 мг/дл, сахарный диабет, пониженный уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, ожирение, микроальбуминурия и др.), поражение органов-мишеней (гипертрофия левого желудочка, протеинурия и/или повышение концентрации креатинина в плазме, атеросклероз аорты и крупных артерий, ангиоретинопатия) и сопутствующие клинические состояния (инсульт, преходящее нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, стенокардия, застойная сердечная недостаточность, почечная недостаточность и др.) [9]. С учетом этих факторов рекомендуется оценивать абсолютный ССР за 10 лет у каждого больного АГ и отнести его к одной из 4 категорий риска – низкого ($< 15\%$), среднего (15-20%), высокого (20-30%) и очень высокого ($> 30\%$) [9].

Кроме того, на основе данных крупных эпидемиологических исследований созданы компьютерные программы, схемы и таблицы, оценивающие не только аб-

солютный, но и относительный ССР по сравнению со стандартным (нормальным) абсолютным ССР для лиц данного возраста и пола [2].

В связи с тем, что целью лечения больных АГ является возможность предупреждения сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности, фармакотерапия АГ должна проводиться в рамках стратегии индивидуального контролирования ССР, предусматривающая его динамическую оценку в процессе лечения [2,3,4,7,9]. Возможность снижения ССР у больных АГ посредством влияния на корригируемые факторы риска, в первую очередь, медикаментозного контролирования АГ, была доказана в ряде исследований [6, 9].

Целью исследования была оценка индивидуального абсолютного и относительного сердечно-сосудистого риска у больных АГ и его динамики под влиянием антигипертензивного лечения бета-адреноблокатором небивололом.

Материалы и методы

Обследовано 30 больных (12 мужчин, 18 женщин, средний возраст $55,5 \pm 7,2$ лет) с эссенциальной АГ 1-3 степени по классификации экспертов ВОЗ и Международного общества по гипертензии (1999). 1 ст. АГ была диагностирована у 13 (43,3%), 2 ст. - у 12 (40%), 3 ст. - у 5 (16,7%) больных.

Оценка 10-летнего абсолютного и относительного ССР до начала и через 6 мес. антигипертензивного лечения проводили с использованием компьютерной программы «Coronary Heart Disease Risk Calculator» (версия 1,0/ 1997 г.), производства компании «Pfizer Inc.», США. Программа позволяла оценивать ССР в последующие 10 лет на основании данных, полученных из Фрамингемского исследования [3,6].

Учитывался пол и возраст пациентов, уровень систолического (САД) и диастолического (ДАД) арте-

риального давления, курение, наличие гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), сахарного диабета, уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов высокой плотности.

Функции программы автоматически рассчитывали абсолютный ССР и относительный ССР пациента в течение следующих 10 лет.

За стандартный ССР принимался риск развития сердечно-сосудистого заболевания и осложнения в следующие 10 лет для некурящего человека с уровнями общего холестерина 180 мг/дл (4,66 ммоль/л), холестерина ЛПВП 45 мг/дл (1,17 ммоль/л) для мужчин и 55 мг/дл (1,42 ммоль/л) для женщин, с АД на уровне 120/80 мм рт.ст., без гипертрофии миокарда ЛЖ и сахарного диабета.

Для определения требуемых для оценки ССР параметров до лечения и через 6 мес. терапии проводили суточное мониторирование АД, эхокардиографию и биохимические анализы крови. Оценка проводилась отдельно по среднесуточным показателям САД и ДАД.

Лечение АГ осуществляли в течение 6 мес. бета-1-адреноблокатором небивололом (Небилет, фирмы «Берлин-Хеми АГ / группа Менарини», Германия) в дозе 5-10 мг один раз в сутки. Монотерапия небивололом в дозе 5 мг/сут была достаточной у 9 (30%), в дозе 10 мг/сут – тоже у 9(30%) больных, комбинацию небиволола и гидрохлотиозида получали 12 (40%) больных.

Статистическая обработка цифровых данных осуществлялась с применением программы Excel (7,0) в соответствии с правилами вариационной статистики. Для сравнения данных использовался парный t-тест Стьюдента. Рассчитывались средние величины, их стандартные ошибки и 95% доверительные интервалы (ДИ).

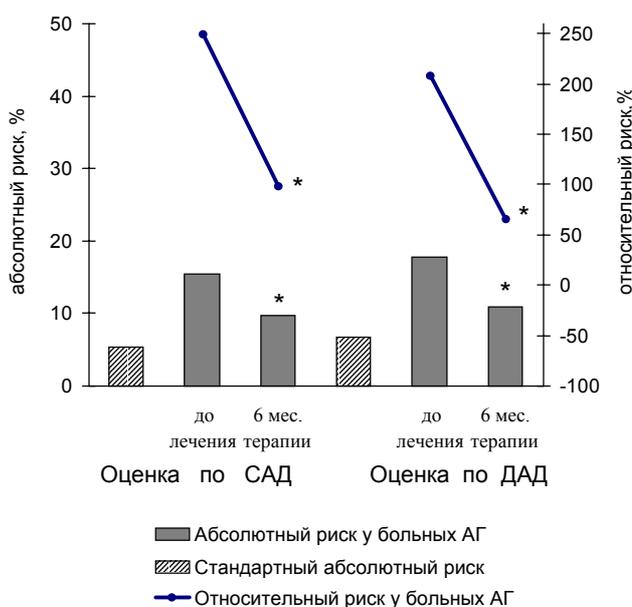


Рис. 1. Абсолютный и относительный (в сравнении со стандартным) 10-летний сердечно-сосудистый риск у больных АГ до лечения и через 6 мес. антигипертензивной терапии.

* - $p < 0,001$ достоверность снижения риска при лечении

Результаты.

До лечения абсолютный ССР больных АГ, рассчитанный по САД, составил 15,4%, (95% ДИ от 11,7 до 19,1%, рассчитанный по ДАД - 17,8% (95% ДИ от 13,3 до 22,3%) (рис. 1).

Через 6 мес. антигипертензивного лечения абсолютный ССР, рассчитанный по САД, снизился до 9,8% (95% ДИ от 6,9 до 12,7%), $p < 0,001$, рассчитанный по ДАД - до 10,9% (95% ДИ от 7,3 до 14,4%), $p < 0,001$ (рис.2).

До лечения 12 больных (40%) относились к группе низкого, 7 (23,3%) - среднего, 5(16,7%) - высокого и 6 (20%) - очень высокого абсолютного риска. После лечения большинство больных (73,%) относились к группе низкого риска, 2 (6,6%) - среднего, 4(13,3%) - высокого и 2 (6,6%) - очень высокого абсолютного риска.

Стандартный ССР для лиц данного возраста и пола составил по САД 5,4% (95% ДИ от 4,2 до 6,6%), по ДАД - 6,7% (95% ДИ от 5,2 до 8,2%).

До лечения относительный ССР, рассчитанный по САД, превышал стандартный риск на 249% (95% ДИ от 158 до 340%), рассчитанный по ДАД - на 208% (95% ДИ от 141 до 274%).

Через 6 мес. антигипертензивной терапии относительный ССР, рассчитанный по САД, снизился до 98%

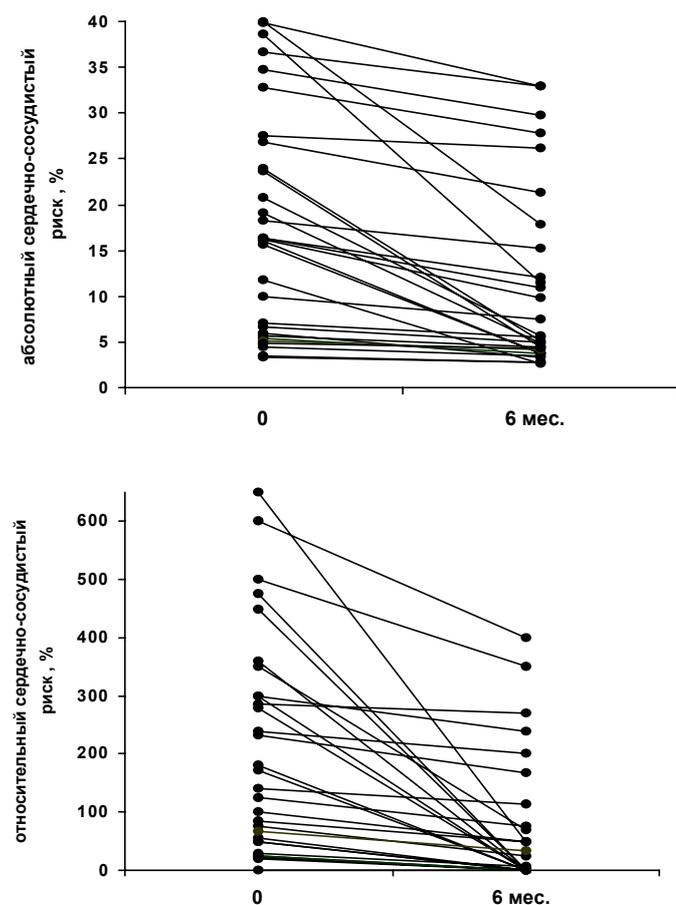


Рис. 2. Динамика индивидуального абсолютного и относительного 10-летнего сердечно-сосудистого риска у больных АГ через 6 мес антигипертензивной терапии.

(95% ДИ от 40 до 156%), $p < 0,001$. Уровень относительного ССР, не превышающий 20%, был достигнут у 7 (23,3%) больных. Относительный ССР, рассчитанный по ДАД, снизился до 65% (95% ДИ от 24 до 107%), $p < 0,001$. Уровень менее 20% был достигнут у 16 (53,3%) больных.

Снижение ССР при антигипертензивном лечении было связано не только со снижением АД (отмечено достоверное снижение САД, ДАД, пульсового АД и двойного произведения в периоды бодрствования, сна и за сутки, а также снижение величины и скорости утреннего подъема АД), но и положительным влиянием лечения на ГМЛЖ. Признаки ГМЛЖ до лечения были выявлены у 14 (46,7%) больных, а через 6 мес. терапии – у 11 (36,7%) больных. Масса миокарда левого желудочка достоверно уменьшилась с $257,3 \pm 48,0$ до $233,4 \pm 45,3$ г (-9,3%, $p < 0,05$).

Кроме того, не отмечено отрицательного влияния на уровень липидов и углеводов крови. У 1 больного на дополнительное снижение ССР повлияло прекращение им курения.

Обсуждение

Хотя основные положения о ССР были сформулированы 40-50 лет назад, концепция контролирования этого риска была принята в последнее десятилетие XX века с появлением эффективных методов медикаментозного воздействия на факторы риска и достижениями медицины, основанной на доказательствах [2,7,9].

Полученные результаты подтверждают важность оценки абсолютного и относительного ССР с учетом основных факторов риска, значение которых сегодня хорошо подтверждено, в ходе антигипертензивного лечения.

Исследование показало высокий удельный вес больных АГ с высоким и очень высоким абсолютным ССР (36,7%). Однако абсолютный ССР зависит от возраста и пола – факторов, на которые повлиять невозможно. Поэтому при лечении АГ более важна оценка относительного ССР, показывающего, насколько ССР превышает нормальный (стандартный) риск для лиц сходного пола и возраста.

Исследование показало, что оценка ССР позволяет одновременно учитывать несколько модифицируемых факторов риска и комплексно оценить воздействия на них антигипертензивных лекарств. Это важно в связи с многоплановостью эффектов лекарств, не только снижающих АД, но и влияющих на ГМЛЖ, липидный и углеводный обмен. Неблагоприятные метаболические эффекты некоторых лекарств, по-видимому, могут значительно снизить пользу от их применения, даже при хорошем антигипертензивном эффекте.

Возможность оценки ССР на основе САД и ДАД, по отдельности, учитывает существующую неоднородность больных ЭАГ, проявляющуюся в существовании систоло-диастолической, преимущественно систолической, преимущественно диастолической и изолированной систолической АГ.

Показанное в исследовании относительно быст-

рое снижение ССР, еще раз подчеркивает, что АГ вносит существенный вклад в увеличение ССР. У больных АГ, в сравнении с нормотензивными лицами, заболевания периферических артериальных сосудов отмечаются в 2 раза чаще, ИБС – в 3 раза, хроническая сердечная недостаточность – в 4 раза, инсульт – в 7 раз [6].

Кроме того, показано, что антигипертензивное лечение положительно влияет на уровень ССР путем воздействия на ГМЛЖ у 21,4% больных с ее эхокардиографическими признаками. ГМЛЖ является важным и независимым фактором риска [3,4,6,9], характерным для больных АГ. Так, по данным эхокардиографии, от 40% до 50% больных мягкой АГ имеют ГМЛЖ, а в возрасте старше 65 лет ГМЛЖ, как правило, сопутствует АГ [6].

Оценка ССР предоставляет возможность наглядно продемонстрировать больному, как можно снизить ССР, если достичь таких целей, как поддержание оптимального уровня АД, общего холестерина и ЛПВП, а также прекращение курения. Это может существенно улучшить сотрудничество врача и пациента в выполнении программ медикаментозного лечения, соблюдении диеты и здорового образа жизни. Так, курение является главным фактором риска для внезапной сердечной смерти и для заболеваний периферических артериальных сосудов, около 1/5 сердечно-сосудистых смертей связаны с курением [1]. В то же время, когда человек прекращает курение, ССР быстро снижается, независимо от стажа и интенсивности курения [4].

Полученные данные показали возможность достижения через 6 мес. терапии уровня относительного ССР, рассчитанного по САД и ДАД, не превышающего 20%, соответственно, у 23,3% и 53,3% больных АГ 1-3 ст. Относительный ССР менее 20% является рекомендуемым уровнем, которого желательно достичь при проведении лечения АГ, наряду со снижением абсолютного ССР [2,5].

Исследования в этой области направлены на оценку величины влияния на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность других предикторов ССР, в том числе получаемых новыми высокотехнологичными методами, например, СМАД (нарушенный циркадианный ритм АД, высокая вариабельность АД).

Кроме того, актуальна оценка влияния на ССР этнических, социально-экономических и географических факторов, которые экспертами ВОЗ и Международного общества гипертензии также отнесены к факторам, определяющим прогноз при АГ [9]. По данным проекта WHO MONICA, оценивающего тренды и детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире, частота ИБС может различаться до 8 раз между странами, с нарастающим с юга на север градиентом [8].

Развитие стратегии оценки ССР даст возможность реализовать новый подход к контролированию ССР, основанный не только на их непосредственном лечении, но и на профилактике.

ВЫВОДЫ

1. Динамическая оценка индивидуального абсолютного и относительного ССР у больных АГ позволяет оценить прогноз заболевания и влияние на него антигипертензивного лечения.

2. У больных АГ 1-3 степени определяется повышенный абсолютный ССР по сравнению со стандартным ССР, определенным по данным Фрамингемского исследования. Абсолютный ССР обследованных больных АГ, рассчитанный по САД, составил 15,4%, рассчитанный по ДАД - 17,8%, а стандартный ССР для лиц такого же пола и возраста - 5,4% и 6,7%, соответственно.

3. Через 6 мес. антигипертензивного лечения небивололом в виде монотерапии или в комбинации с гидрохлортиазидом абсолютный ССР, рассчитанный по

САД, достоверно снизился до 9,8%, рассчитанный по ДАД - до 10,9%.

4. До лечения относительный ССР, рассчитанный по САД, превышал стандартный риск на 249%, рассчитанный по ДАД - на 208%, через 6 мес. антигипертензивной терапии, снизился до 98% и 65%, соответственно. Уровень относительного ССР меньше 20%, рассчитанный по САД и ДАД, был достигнут у 23,3% и 53,3% больных, соответственно.

5. Снижение ССР при лечении больных АГ обусловлено не только снижением АД, но и положительным влиянием терапии на ГМЛЖ, отсутствием отрицательной динамики уровней липидов и углеводов крови, а у курильщиков – также и вследствие прекращения курения.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Heart Association. 1997 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas, 1996.
2. Amouyel P. The concept of individual cardiovascular risk management// Eur. Heart J. Supplements 2000; 2 (Suppl. D): D2-3.
3. Anderson K.M., Wilson P.W.F., Odell P.M., Kannel W.B. An updated coronary risk profile: a statement for health professionals // Circulation 1991; 83: 356-362.
4. Black H.R. Cardiovascular Risk Factors/ In: Zaret B.L., Moser M., Cohen L.S., eds. Yale University School of Medicine Heart Book. New York: Hearst Books; 1992: 29-31.
5. Jackson R., Barahm P., Bills J. et al. Management of raised blood pressure in New Zealand: a discussion document//Br. Med. J. 1993; 307: 107-110.
6. McMahon F.G. Synopsis/ In: Management of Essential Hypertension. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Company, Inc; 1984: 58.
7. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention//Eur. Heart J. 1998; 19: 1434-1503.
8. Tunstall-Pedoe H., Kuulasmaa K., Mahonen M. et al. For the WHO MONICA Project. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations//Lancet 1999; 353: 1547-1558.
9. WHO/ISH guidelines for the management of hypertension// J. Hypertens. 1999; 17: 151-183.

Abstract

We have estimated the 10-year absolute (AR) and relative (RR) cardiovascular risk in 30 patients (12 men and 18 women, mean age $55,5 \pm 7,2$ years with essential hypertension, mild to severe (WHO/ISH, 1999) with the usage of a computer program dealing with the contribution of various risk factors in the Framingham study. The AR calculated from SBP/DBP, equaled 15.4/17.8%, decreasing to 9.8/10.9% after 6 months of Nebivolol treatment ($p < 0,001$), whereas the standard AR for the same age and sex made 5.4/6.7%. The RR, calculated from SBP/DBP OP, equaled 249/208%, decreasing to 98/65% after 6 months of treatment ($p < 0,001$) with the target level recommended for hypertensive patients (<20%) achieved in 23,3/53,3%. Decreases in AR and RR was not just due to a BP decrease but also the influence of treatment on LVH, absent dynamics of blood lipid and carbohydrate levels, and in smokers – the effect of quitting.

Keywords: antihypertensive treatment, absolute cardiovascular risk, relative cardiovascular risk, Nebivolol.

Поступила 13.06.2000

* * *