

© М.В. Бичко, В.З. Нетяженко, Т.Й. Мальчевська, 2011

УДК: 616.13-008.331.1-06:616.127-005.4:615.015.23:546.41]-037

М.В. БИЧКО, В.З. НЕТЯЖЕНКО, Т.Й. МАЛЬЧЕВСЬКА

Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра госпітальної терапії, Ужгород;

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, II медичний факультет, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №1, Київ

ПРОГНОСТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ПЕРВИННОЇ КІНЦЕВОЇ ТОЧКИ (ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ) У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ, АСОЦІЙОВАНУ ІЗ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ АНТАГОНІСТІВ КАЛЬЦІЮ

В статті запропоновані шляхи оптимізації лікування та будівництва математичної моделі віддаленого прогнозу у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), асоційовану з ішемічною хворобою серця (ІХС). Робота базується на даних спостереження, обстеження і лікування 570 хворих на АГ, асоційовану ІХС, 410 з яких приймали препарати антагоністів кальцію. На підставі клінічних особливостей протікання АГ, асоційованої із ІХС, створена математична модель прогнозування із встановленням передбачуваної їх цінності.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, антагоністи кальцію, інсульт, кінцева точка, прогноз

Вступ. Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним з найпоширеніших хронічних захворювань органів кровообігу, які збільшують ризик серцево-судинних ускладнень і смертності. За даними МОЗ у 2010 році в Україні зареєстровано понад 11 млн людей із АГ, що становить 29,9 % дорослого населення. Стандартизований за віком показник поширеності АГ серед працездатного населення України складає 44,2 %. Така ж кількість хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) реєструється в інших європейських країнах та США. В багаточисленних епідеміологічних дослідженнях наведені переконливі дані, які підтверджують вплив АГ на частоту розвитку атеросклерозу, ішемічної хвороби серця (ІХС), цереброваскулярних ускладнень, серцевої недостатності, ретинопатії, захворювань периферичних судин. Постійно вивчається взаємозв'язок підвищеного АТ та смертності. Поширеність і захворюваність ІХС займає третину структури захворювань органів системи кровообігу.

АГ в більшості випадків асоціюється із ІХС. Стабільна стенокардія також є чи не найбільш розповсюдженою клінічною формою ІХС і спостерігається у 55–85 % випадків. Поєднання артеріальної гіпертензії із ІХС не лише взаємообтяжує перебіг одне одного, але і значно погіршує клінічний прогноз.

Спільність, близькість етіологічних чинників АГ та ІХС зближує підходи щодо лікування і вимагає такої медикаментозної стратегії, яка б могла одночасно впливати на різні ланки їх патогенезу.

При існуючій неоднозначності британського, європейського, американського підходів щодо вибору антигіпертензивного препарату важливим в лікувальній стратегії є досягнення цільових

рівнів АТ і субклінічна протекція органів мішеней. Сучасний підхід антигіпертензивної стратегії передбачає не лише стабільну нормалізацію АТ, а перш за все попередження життєвозагрожуючих тромботичних ускладнень і максимальне зниження кардіоваскулярного ризику.

Чільне місце у вищезгаданих рекомендаціях серед антигіпертензивних препаратів займають антагоністи кальцію (АК), які чи не єдині можна безпечно комбінувати із більшістю антигіпертензивних препаратів.

Раціональний вибір медикаментозної терапії артеріальної гіпертензії залишається дискусійним [8, 9, 10, 11, 13]. З огляду на те, що бетаблокатори можуть ініціювати цукровий діабет і за деяких випадків збільшувати ризик ішемічного інсульту, що стосується атенололу, призначення антагоністів кальцію за таких умов є виправданим [1, 2, 3, 10].

Мета дослідження. Вивчити ефективність монотерапії АК (антагоністів кальцію) з урахуванням їх комбінованого гіпотензивного, гемодинамічного, гемореологічного, антиішемічного ефектів на віддалений прогноз і розвиток первинної кінцевої точки (ішемічний інсульт) у хворих на АГ, асоційовану ІХС [1, 2, 3].

Матеріали і методи. Обстежено 570 хворих на АГ, асоційовану із ІХС, 50 із яких перенесли ішемічний інсульт. 410 хворих отримували терапію антагоністами кальцію, впродовж якої у 22 із них виник ішемічний інсульт. 160 пацієнтів отримували лікування інгібіторами АПФ (ІАПФ) та сечогінні препарати. Протягом 1,5, річного спостереження хворим призначалися леркамен, амлодипін, фелодипін, дилтіазем, ніфедипін [2, 3, 10, 11, 12]. В якості референтного препарату 50 хворим призначали кандесартан (антагоніст рецепторів АП [4, 5]. Хворі в групах обстеження

були співставлені за віком, статтю, факторами ризику розвитку ускладнень. Статистичний аналіз результатів проведений з використанням електронних таблиць Microsoft XL 2000 та пакету програм статистичної обробки SISA та Statistica 6,0. Використання сучасного програмного забезпечення та новітніх джерел Internet дозволило спростити процес математичної та статистичної обробки великого масиву медико-біологічних даних [8, 9].

Результати досліджень та їх обговорення. Покроковий багатофакторний регресійний аналіз прогностичного моделювання клінічного перебігу у групі хворих на АГ із ІХС, які отримували антагоністи кальцію (табл.1 та рис.1) встановив однаково низькими щодо виникнення первинної кінцевої точки ішемічного інсульту відношення шансів відповідно $OR=0,19$ при 95% ДІ 0,09-

0,43($p=0,001$) і $OR=0,39$ при 95% ДІ 0,17-0,95($p=0,001$), як у хворих молодших, так і старших за 60 років (відповідно чутливість 35% і 54%).

Якщо враховувати тривалість АГ понад 10 років та наявність стенокардії в анамнезі понад 5 років відношення шансів щодо вищезазначеної несприятливої події були майже достовірно однаковими і склали $OR=0,42$ при 95% ДІ 0,22-0,83 ($p=0,01$) і $OR=0,41$ при 95% ДІ 0,2-0,82($p=0,01$), і це на 60% зменшувало ризик порівняно із тими хворими, які отримували стандартну терапію. Їх позитивна передбачувана цінність (ППЦ) склала 45%. Щодо факторів ризику, то у хворих, які отримували АК, як і на фоні стандартної терапії, не відмічено істотної преференції жодного із них на клінічний прогноз.

Таблиця 1

Прогностичний вплив факторів ризику на первинну кінцеву точку (інсульт) у хворих на АГ із супутньою ІХС, які отримували АК

| Математичні показники | Pearson p | Yates p | Mantel Haensel p | OR1-2 OR2-1 | 95% CI | RR | 95% CI | Sensiv Specif | PPV NP V | NNT | RRR ARR | Like Ratio± | Phi coefficient |
|------------------------------|----------------|---------------|------------------|--------------|--------------|------|--------------|---------------|--------------|------|----------------|--------------|-----------------|
| Вік < 60 років | 18,13 0,001 | 16,3 0,001 | 18,07 0,001 | 0,19 5,17 | 0,09 0,43 | 0,23 | 0,11 0,47 | 0,35 0,26 | 0,05 0,79 | 6,4 | 0,77 0,16 | 0,48 2,49 | -0,25 |
| Вік > 60 років | 4,37 0,04 | 3,38 0,06 | 4,35 0,04 | 0,39 2,81 | 0,17 0,95 | 0,43 | 0,2 0,95 | 0,54 0,25 | 0,06 0,86 | 12,6 | 0,56 0,08 | 0,72 1,82 | -0,13 |
| АГ > 10 р. | 6,4 0,01 | 5,48 0,02 | 6,33 0,01 | 0,42 2,35 | 0,22 0,83 | 0,69 | 0,47 0,93 | 0,08 0,8 | 0,46 0,33 | 4,8 | 0,47 0,2 | 0,47 1,11 | -0,1 |
| ІХС > 5 р. | 6,42 0,01 | 5,52 0,02 | 6,4 0,01 | 0,41 2,43 | 0,2 0,82 | 0,68 | 0,46 0,93 | 0,09 0,79 | 0,45 0,32 | 4,7 | 0,31 0,21 | 0,46 1,1 | -0,15 |
| Куріння | 4,27 0,04 | 3,6 0,05 | 4,25 0,04 | 0,5 1,99 | 0,26 0,97 | 0,58 | 0,34 0,97 | 0,44 0,39 | 0,15 0,74 | 9,0 | 0,42 0,1 | 0,72 1,74 | -0,14 |
| Ожиріння | 4,0 0,04 | 3,27 0,07 | 3,99 0,05 | 0,46 2,17 | 0,22 0,98 | 0,71 | 0,49 0,99 | 0,25 0,58 | 0,47 0,33 | 5,3 | 0,28 0,18 | 0,59 1,29 | -0,17 |
| Гіперхолестеринемія | 4,52 0,03 | 3,84 0,05 | 4,5 0,03 | 0,5 1,97 | 0,27 0,94 | 0,74 | 0,52 0,98 | 0,12 0,78 | 0,47 0,35 | 6,0 | 0,25 0,2 | 0,56 1,11 | -0,12 |
| Дебют гіпертензивного кризу | 4,3 0,04 | 3,0 0,05 | 4,3 0,04 | 0,49 2,01 | 0,26 0,96 | 0,72 | 0,49 0,98 | 0,15 0,72 | 0,4 0,38 | 5,8 | 0,28 0,17 | 0,57 1,16 | -0,14 |
| Повторні гіпертензивні кризи | 1,85 0,17 | 1,23 0,26 | 1,3 0,17 | 0,52 1,94 | 0,2 1,3 | 0,73 | 0,41 1,1 | 0,12 0,78 | 0,45 0,38 | 6,1 | 0,26 0,16 | 0,57 1,12 | -0,12 |
| Пароксизм. МА | 1,5 0,2 | 0,7 0,4 | 1,5 0,2 | 0,4 2,57 | 0,08 1,7 | 0,6 | 0,3 1,2 | 0,3 0,5 | 0,4 0,35 | 4,3 | 0,36 0,23 | 0,58 1,5 | -0,23 |
| Персист. МА | 2,2 0,1 | 1,3 0,2 | 2,1 0,1 | 0,4 2,48 | 0,12 1,3 | 0,7 | 0,37 1,1 | 0,2 0,6 | 0,47 0,32 | 4,6 | 0,3 0,2 | 0,5 1,3 | -0,2 |
| Варикозна хвороба | 0,03 0,8 | 0 1 | 0,02 0,8 | 1,2 0,83 | 0,15 9,34 | 1,08 | 0,39 2,12 | 0,37 0,66 | 0,6 0,44 | 22,5 | -0,08 -0,04 | 1,12 0,9 | 0,04 |
| Висока густина | 12,2 0,01 | 10,9 0,01 | 12,2 0,01 | 0,31 3,18 | 0,16 0,61 | 0,63 | 0,43 0,85 | 0,07 0,87 | 0,46 0,26 | 3,7 | 0,37 0,27 | 0,36 1,15 | -0,2 |
| Гіперкоагуляція по ТЕГ | 16,9 0,01 | 15,4 0,01 | 16,8 0,01 | 0,25 3,94 | 0,12 0,5 | 0,58 | 0,39 0,79 | 0,07 0,7 | 0,43 0,25 | 3,15 | 0,42 0,31 | 0,3 1,2 | -0,23 |
| ФВ<50% | 0,47 0,49 | 0,17 0,67 | 0,48 0,49 | 0,69 1,45 | 0,25 1,9 | 0,83 | 0,43 1,3 | 0,12 0,84 | 0,43 0,47 | 10,7 | 0,18 0,09 | 0,72 1,1 | -0,07 |
| САТ>180мм.рт.ст. | 2,16 0,14 | 1,7 0,19 | 2,2 0,14 | 0,62 1,6 | 0,32 1,17 | 0,79 | 0,54 1,06 | 0,09 0,8 | 0,45 0,43 | 8,4 | 0,2 0,12 | 0,65 1,05 | -0,07 |
| Приріст ММ ЛШС<30 | 0,05 0,8 | 0 1 | 0,05 0,8 | 0,8 1,1 | 0,2 2,7 | 0,9 | 0,5 1,4 | 0,1 0,9 | 0,5 0,9 | 31,9 | 0,06 0,03 | 0,9 1,0 | -0,02 |
| Порогова потужність <50 Вт | 25,7 0,01 | 23,8 0,01 | 25,6 0,01 | 0,19 5,4 | 0,09 0,37 | 0,55 | 0,38 0,73 | 0,1 0,62 | 0,44 0,2 | 2,7 | 0,45 0,36 | 0,26 1,4 | -0,31 |

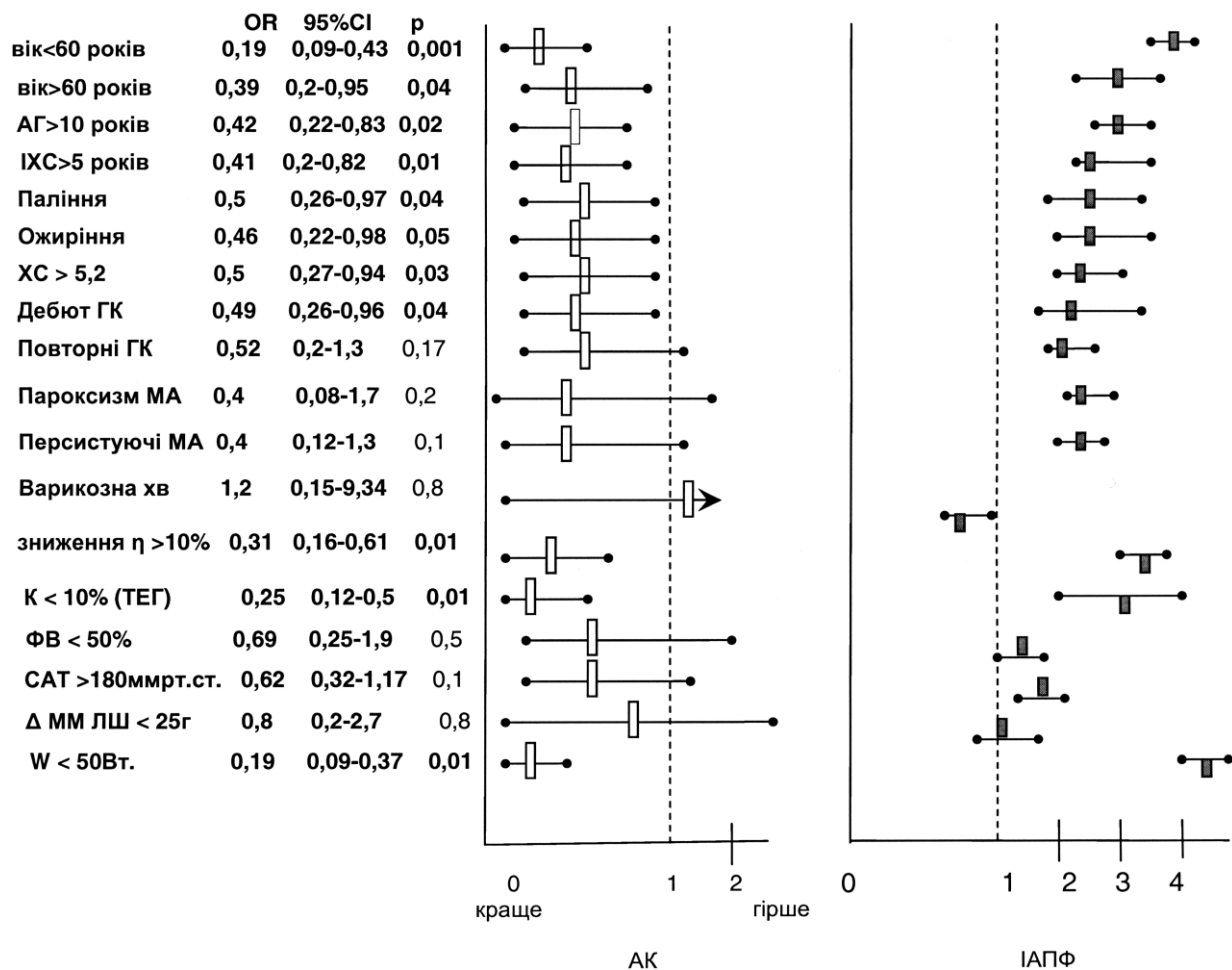


Рис.1. Шанси ризику події (ішемічного інсульту) у хворих на АГ із ІХС на фоні лікування антигіпертензивними препаратами

Такі фактори ризику, як куріння (чутливість 44%, специфічність 39% ППЦ-15%, НПЦ-74%), ожиріння (чутливість 25%, специфічність 58%, ППЦ-47%, НПЦ-33%) і гіперхолестеринемія (чутливість 12%, специфічність 78%, ППЦ-47%, НПЦ-35%) у тих пацієнтів, які отримували антагоністи кальцію також на половину мали менший вплив на ризик шансів подій порівняно із групою стандартного лікування. Так, відношення шансів становило $OR=0,5$ при 95% ДІ 0,26-0,97 ($p=0,04$) та $OR=0,46$ при 95% ДІ 0,22-0,98 ($p=0,04$) при умові застосування антагоністів кальцію. В той час, як хворі стандартного лікування, які палили, мали надмірну вагу і гіперхолестеринемію, вдвічі мали вищий шанс розвитку ішемічного інсульту. Хворі із дебютом гіпертензивного кризу з розвитком ішемічного інсульту, які до цього отримували АК мали меншим ризик події в майбутньому на 50% при 95% ДІ 0,26-0,96 ($p=0,04$), в той час ті хворі, які не отримували АК мали вдвічі вищим ризик цереброваскулярної події. При повторних гіпертензивних кризах лише у тих хворих, які систематично не отримували АК, вдвічі вищим був ризик несприятливих інцидентів. Подібна

закономірність стосувалась миготливої аритмії як пароксизмальної її форми, так і персистуючого перебігу, хоча достовірності не було виявлено, проте у тих хворих, які отримували АК, ризик інсульту внаслідок цих причин був на 60% меншим, в той час як стандартне лікування збільшувало шанс ризику події відповідно в 2,6 і 2,5 разу. Несподіваними виявилися результати, які показали, що ризик ішемічного інсульту приблизно в однаковому ступені збільшується на 20% у хворих із варикозною хворобою, які отримували АК, натомість за стандартної терапії він зменшується на 17%. У хворих із гіперкоагуляційним синдромом (збільшення густини крові, ТЕГ підтвердження погіршення реологічних властивостей крові) відмічено підвищення комбінованого показника частоти розвитку церебро-васкулярних інцидентів в 3,2 і 3,9 разу при умові застосування стандартної терапії, в той час як на тлі застосування АК статистично значуще ризик таких подій на 70% був меншим. Так, OR становив 0,31 при 95%ДІ 0,16-3,18($p=0,01$).

Щодо гемодинамічних детермінант, то при підвищенні систолічного АТ понад 180 мм рт.ст.

збільшується ризик ішемічних цереброваскулярних подій на 17% за умов стандартної терапії, в той час як прийом АК на 38% зменшував такий ризик. При ФВ<50% на 30% зменшується шанс подій при застосуванні АК і на 45% збільшується – при прийомі стандартної терапії. Аналізуючи дані прогнозу несприятливих подій, встановлено, що прийом стандартної терапії при пороговій потужності <50 Вт достовірно в 5,4 разу збільшував потенційний ризик ішемічного інсульту, в той час АК достовірно на 80% ($p=0,01$) зменшували його.

Висновки. Таким чином, використання сучасних статистичних програм надає можливість моделювання клінічних ситуацій, ймовірності розвитку первинних кінцевих точок. Так, проведений багатofакторний регресійний аналіз встановив переваги застосування АК у хворих АГ із ІХС порівняно із стандартною терапією щодо віддаленого прогнозу розвитку ішемічного інсульту та нівелювання і мінімізацію впливу факторів ризику, таких як куріння, ожиріння, гіперхолестеринемія на кінцевий прогноз.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Андреев Н.А. Антагонисты кальция в клинической медицине / Н.А.Андреев, В.С. Моисеев. — М.: Фармединформ, 1995. — 161 с.
2. Бичко М.В. Антагоністи кальцію в кардіологічній практиці. Досягнення і проблеми / М.В.Бичко. — Ужгород: Ліра, 2001. — 213 с.
3. Бичко М.В. Антагоністи кальцію в лікуванні артеріальної гіпертензії асоційованої із ішемічною хворобою серця / М.В.Бичко. — Ужгород: Ліра, 2010. — 397 с.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. /С.Гланц Пер. с англ. — М.:Практика, 1998. — 459 с.
5. Кобалава Ж.Д. Выступление. Круглый стол «Медикаментозное лечение гипертонической болезни: обоснование выбора препаратов». /Ж.Д. Кобалава //Кардиология. — 1999 — Т.39, — №3. — С. 89—90.
6. Кобалава Ж.Д. Антигипертензивная терапии и ишемическая болезнь сердца: клиническое и практическое значение исследования CAMELOT. /Ж.Д.Кобалава, Ю.В.Котовская //Сердце.—2005. — №5(23). — С.287—293.
7. Сравнение влияния терапии ателололом и амлодипином на качество жизни больных ишемической болезнью сердца. / В.В.Калюжин, А.Т.Тепляков, Е.Ю.Пушникова, М.А.Малева и [др.] //Кардиология. — 2001. — №7. — С. 18—20.
8. Філімонова Н.Б. Статистичний аналіз даних відповідно до засад науково обґрунтованої медицини. Первинний аналіз кількісних даних, подання результатів експерименту. /Н.Б.Філімонова, І.О.Філь, Т.С.Михайлова.//Медицина залізничного транспорту. —2004. — №4. — С. 85—93.
9. Філімонова Н.Б.Статистичний аналіз даних відповідно до засад науково обґрунтованої медицини. Порівняння груп за кількісними показниками. /Н.Б.Філімонова, І.О.Філь //Медицина залізничного транспорту. — 2005. — №4. — С. 93—98.
10. Birkenhager W.H. //Clinical Pharmacology and therapeutics of hypertension. /W.H.Birkenhager. Editor Gordon T.McInnes.— New York Oxford. — 2008.
11. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for management of arterial Hypertension Guidelines Committee//J. Hypertension. — 2003. — Vol.21. — P. 1011—1053.
12. Messerli F.H. Safety of calcium antagonists dissecting the evidence. /F.H.Messerli //Amer. J.Cardiol. — 1996. — Vol.78,Suppl.9A. — P. 19—23.
13. Palma-Gamiz J.L. High blood pressure and calcium antagonism./J.L.Palma-Gamiz //Cardiology. — 1997. — Vol.88, Suppl.1. — P. 39—46.

M.V. BYCHKO, V.Z. NETYAZHENKO, T.J. MALCHEWSKA

PROGNOSTIC MODEL FOR PRIMARY ENDPOINT(ISCHEMIC STROKE) IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION ASSOCIATED WITH ISCHEMIC HEART DISEASE DURING TREATMENT WITH CALCIUM ANTAGONISTS

We studied lines of attack on the problem of optimization of treatment and making the mathematical model of long-term prognosis by patients with AH and IHD. We attended 570 patients with AH and IHD Calcium antagonists. According to specifics of AH with IHD the mathematical model of the predictive validity was created.

Key words: arterial hypertension, ischemic heart disease, calcium antagonists, stroke, end point, prognosis

Стаття надійшла до редакції: 18.05.2011 р.