

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бенисевич В.И., Идельсон Л.И.* Образование перекисей непредельных жирных кислот в оболочке эритроцитов при болезни Маркиафава-Микели // *Вопр. мед. химии.* – 1973. – Т. 19, вып. 6. – С. 596–599.
2. *Виксман М.Е., Маянский А.Н.* Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия. – Казань, 1979. – 15 с.
3. *Караулов А.В.* Клиническая иммунология. – М.: Медицина, 2008. – 602 с.
4. *Конопля А.И.* Взаимосвязь структуры и функции эритроцитов с иммунным гомеостазом. – Курск: КГМУ, 2008. – 40 с.
5. *Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г.* Метод определения активности каталазы // *Лаб. дело.* – 1988. – № 1. – С. 16–19.
6. *Лакин Г.Ф.* *Биометрия.* – М.: Высш. школа, 1980. – 293 с.
7. *Лесков В.П., Чередеев А.Н., Горлина Н.К., Новоженев В.Г.* Клиническая иммунология для врачей. – М., 1997. – 120 с.
8. *Медведев А.Н., Чаленко В.В.* Способ исследования поглотительной фазы фагоцитоза // *Лаб. дело.* – 1991. – № 2. – С. 19–20.
9. *Серов В.Н., Хонина Н.А., Дробинская А.Н. и др.* Клинико-иммунологические особенности системной воспалительной реакции у больных с акушерской и хирургической патологией // *Акушерство и гинекология.* – 2006. – № 2. – С. 36–42.
10. *Степанькова Е.А., Никифоровский Н.К., Подопримогова В.Г., Степанькова Т.А.* Применение антиоксидантной терапии для коррекции оксидативно-антиоксидантного дисбаланса у женщин с острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2006. – Т. IV, № 4. – С. 19–25.
11. *Сухих Г.Т., Ванько Л.В.* Механизмы иммунной защиты при острых и хронических заболеваниях органов репродуктивной системы // *Акушерство и гинекология.* – 2006. – № 1. – С. 17–24.
12. *Фримель Г.* Иммунологические методы. – М., 1987. – 472 с.
13. *Щербаков В.И.* Применение НСТ-теста для оценки чувствительности нейтрофилов к стимуляторам // *Лаб. дело.* – 1989. – № 1. – С. 30–33.
14. *Яловега Ю.А., Радионченко А.А., Евтушенко И.Д., Гайфулина Ж.Ф.* Магнитолазерная терапия в комплексном лечении женщин с гнойно-воспалительными заболеваниями придатков матки // *Акушерство и гинекология.* – 2006. – № 1. – С. 41–46.

УДК 616.127-005.4:615.22

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ОПТИМИЗАЦИИ ФАРМАКОТЕРАПИИ ГИПЕРЛИПИДЕМИЙ СТАТИНАМИ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

© Корнилов А.А., Валюкевич В.Н., Филиппенко Н.Г., Маль Г.С.

Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии
Курского государственного медицинского университета, Курск

E-mail: drarsmen@mail.ru

Новый подход в определении эффективности и безопасности фармакологического контроля гиперлипидемий сможет позволить оптимизировать лечение социально значимых заболеваний. Авторы полагают, что предложенные методы улучшат лечение ишемической болезни сердца в различных группах населения. Индивидуализация фармакотерапии с использованием нейросетевых технологий в сочетании с фармакокинетическим подходом – одно из инновационных направлений в современной клинической медицине.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гиперлипидемии, фармакотерапия.

INNOVATIVE TECHNOLOGIES IN THE OPTIMIZATION OF PHARMACOTHERAPY OF HYPERLIPIDEMIAS WITH STATINS AT PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

Kornilov A.A., Valyukevich V.N., Philippenko N.G., Mal G.S.

Department of Clinical Pharmacology & Pharmacotherapy of the Kursk State Medical University, Kursk

The new approach in the definition of efficiency and safety of pharmacological control of hyperlipidemias can allow to optimize treatment of social-significant diseases. Authors suppose that the suggested methods will improve the treatment of ischemic heart disease in different groups of population. Individualization of the pharmacotherapy with use of both neural technologies and the pharmacokinetical approach is one of the innovative trends in contemporary clinical medicine.

Keywords: ischemic heart disease, hyperlipidemia, pharmacotherapy.

Важнейшим фактором риска развития и прогрессирования заболеваний, связанных с атеросклерозом, служат нарушения липидного обмена. Последствия атеросклероза приводят к высокой смертности от ишемической болезни сердца (ИБС). По данным Европейского кардиологического общества, наивысшая смертность от ИБС среди всех европейских стран наблюдается в России [1, 2]. Международные эпидемиологические и проспективные исследования, в частности Фремингемское, показали, что риск возникновения ИБС в популяции закономерно возрастает с повышением сывороточных уровней атерогенных фракций липидов [11, 12]. Поэтому меры, направленные на совершенствование методов лечения сердечно-сосудистых заболеваний, имеют не только клиническое, но и социальное значение.

Последние годы знаменуются заметными успехами в понимании патогенеза атеросклероза и в разработке методов коррекции нарушений липидного спектра крови. Достигнутый прогресс в немалой степени связан с внедрением в клиническую практику гиполипидемических препаратов, относящихся к группе статинов – по механизму действия являющихся ингибиторами ГМГ – КоА редуктазы [1, 9]. Именно статины позволяют снизить как общую смертность на 30%, так и кардиоваскулярную – на 35% [12].

Сегодня на фармацевтическом рынке представлено несколько поколений статинов. Они различаются не только по химической структуре, гидрофильности и метаболизму, но и по эффективности снижения атерогенных липидов и влиянию на антиатерогенные фракции [7, 9].

Основное внимание в современной лекарственной терапии ИБС уделяется прежде всего повышению эффективности и безопасности фармакологического контроля. Принимая решение о назначении того или иного препарата, влияющего на липидный обмен, врач должен ответить на два основных вопроса – насколько безопасно проводимое лечение для больного и какой гиполипидемический эффект прогнозируется при длительном лечении? [4, 5]

За последние пятнадцать лет статины зарекомендовали себя как эффективные лекарственные средства, характеризующиеся хорошей переносимостью [7]. Однако у части больных эти препараты не дают достаточного эффекта или вызывают нежелательные лекарственные реакции [4]. Кроме того, у определенной части пациентов гиполипидемическая терапия не эффективна. По данным ВОЗ, лекарственные средства вообще не эффективны в среднем у 40% больных [14]. Очевидно, что в различии фармакологического ответа на статины лежат индивидуальные особенности

фармакокинетики и фармакодинамики конкретных препаратов. Наиболее перспективным направлением для оценки скорости метаболизма лекарственных средств является применение так называемых «метаболических маркеров», по скорости биотрансформации которых можно судить об активности окислительных процессов в отношении других лекарственных препаратов с участием тех же ферментов [6].

Вопрос о прогнозировании гипополипидемического эффекта и определении факторов, влияющих на эффективность лечения, помогает решить метод нейронных сетей (НС). НС вошли в практику везде, где есть задачи прогнозирования, классификации или управления. Они применимы практически в любой ситуации, когда имеется связь между переменными - предикторами (входами) и прогнозируемыми переменными (выходами), даже если эта связь имеет очень сложную природу и ее трудно выразить в обычных терминах корреляций или различий между группами [8, 10].

Нейросетевые технологии являются хорошим дополнением к традиционным статистическим методам, они помогают более аккуратно построить прогноз эффекта лечения [3]. НС позволяют на основании определенного набора биохимических параметров оценивать вероятность прогнозирования гипополипидемического эффекта, а также определять влияние эндогенных и экзогенных факторов на степень эффективности гипополипидемической коррекции [3, 8].

Таким образом, внедрение современных инновационных технологий по методике НС и методике определения фенотипа метаболизма может способствовать оптимизации проводимой гипополипидемической терапии статинами у больных ИБС.

Целью исследования явилось прогнозирование фармакотерапии ИБС у больных с изолированной гиперхолестеринемией с учетом значимости факторов-предикторов с помощью нейросетевых технологий и оптимизация гипополипидемического эффекта с учетом фенотипа окисления.

Задачи исследования:

1. Произвести прогнозирование эффективности симвала, липтонорма и крестора у больных ИБС с изолированной гиперхолестеринемией с помощью нейросетевого анализатора.

2. Определить значимость экзогенных и эндогенных факторов-предикторов в реализации гипополипидемического эффекта используемых препаратов.

3. Изучить клиническую эффективность симвала, липтонорма и крестора у больных ИБС с гиперлипидемией в зависимости от скорости окислительного метаболизма, определенной по

фармакокинетическим параметрам биотрансформации препарата-маркера эуфиллина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 106 мужчин в возрасте от 41 до 59 лет ($56,1 \pm 6,9$) с ИБС и первичной изолированной гиперхолестеринемией (ГХС). Верификация диагноза гиперлипидемии (ГЛП) осуществлялась по наличию ксантоматоза, клиническим проявлениям атеросклероза и данным семейного анамнеза после исключения заболеваний, обуславливающих вторичные нарушения липидного обмена. Диагноз ИБС, стенокардии напряжения и ее функциональный класс определяли анамнестически, по клинической картине и с помощью велоэргометрических тестов. Критерии включения пациентов в исследование были следующие: исходное содержание общего холестерина (ХС) $> 4,5$ ммоль/л и/или исходное содержание триглицеридов (ТГ) $> 1,77$ ммоль/л, без выраженной гипоальфахолестеринемии, с индексом Кетле $< 29,9$. Обследованные пациенты включались в группы с учетом стратификационных признаков (типа ГЛП, функционального класса стенокардии).

В рамках клинического обследования выполнены:

1. Стандартный опрос (по опроснику Rose). При проведении опроса регистрировали данные о социально-демографическом статусе пациента, анализировались также привычки к курению, употреблению алкоголя.

2. Определение систолической артериальной гипертензии. Для верифицирования использовали критерии (ВНОК, 2008).

3. Исследование антропометрических данных (рост, масса тела).

4. Регистрация ЭКГ (в покое, в 12 стандартных отведениях), велоэргометрия.

5. Биохимический анализ крови (ХС, ТГ, холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), АСТ, АЛТ).

6. Скорость окислительных процессов устанавливали путем определения в течение суток эуфиллина в слюне через 2, 4, 6, 8, 12 и 24 часа после его перорального приема с последующим расчетом фармакокинетических параметров препарата. Фенотип окисления оценивали по периоду полуэлиминации эуфиллина (аминофиллина). Установлены следующие границы фенотипических групп: $t_{1/2}$ меньше 9 часов – «быстрые», $t_{1/2}$ - 9-15 часов – «медленные», более 15 часов – «очень медленные» метаболизаторы соответственно.

7. Обработка статистических данных проводилась с использованием пакета Open Office.

8. Применение нейросетевого анализатора Neuro Pro 0.25. В ходе настоящей работы предполагалось адаптировать программу искусственной НС для прогнозирования эффективности лечения ИБС и выявления предикторов эффекта. Предполагалось, что она может представить собой гибкую систему, в которой задаётся количество скрытых слоёв и количество нейронов в каждом из них.

Всем лицам, составившим группы вмешательства, давались диетические рекомендации, направленные на изменение характера питания: уменьшение потребления жира в целом до 30% общей калорийности пищи, насыщенных жирных кислот – до 10% калорийности, ограничение поступления с пищей ХС до 300 мг/сутки и снижение потребления легкоусвояемых углеводов (согласно Европейским рекомендациям 2003 г.).

Для оценки эффективности гиполипидемических препаратов в коррекции ГЛП согласно рандомизации были сформированы группы лиц с фармакологическим вмешательством, сопоставимые между собой по стратификационным признакам. Пациенты получали симгал, липтонорм, крестор в качестве гиполипидемических препаратов. Исследование проводилось простым, рандомизированным, слепым, перекрестным методом согласно следующему протоколу:

1. В течение 4 недель наблюдения проводилась фармакотерапия ИБС согласно стандартам лечения стенокардии и гиполипидемическая диетотерапия с ограничением продуктов, способствующих повышению содержания ХС и ТГ – (начало диеты – I точка; 4 недели диеты – II точка). Недостаточная эффективность гиполипидемической диеты являлась поводом для продолжения сроков воздействия диетой и проведения на

ее фоне фармакотерапии. Рандомизация больных проводилась на первом этапе по таблицам случайных чисел для определения первично назначаемого препарата.

2. Терапия начиналась одним из выбранных статинов в суточной дозе 20 мг для симгала, 10 мг для липтонорма и 10 мг для крестора и осуществлялась в течение 4 недель (III точка) и продолжалась до 8 недель (IV точка).

3. Через 4 и 8 недель (V точка и VI точки соответственно) после отмены фармакотерапии осуществлялся контроль за клиническим и биохимическим статусом пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам исследования состояния липид-транспортной системы было проведено обучение искусственных нейронных сетей по общепринятой методике [8, 10] для последующего прогнозирования. С помощью нейросетевого анализатора Neuro Pro 0.25 было осуществлено прогнозирование гипохолестеринемического эффекта симгала, липтонорма и крестора у больных ИБС с изолированной ГХС по различным выходным параметрам нейросети.

В группе пациентов, принимавших симгал, снижение уровня ХС на 11% прогнозировалось у 13,7% больных, а не менее 21% ($p < 0,05$) – у 22,1% больных по выходному параметру нейросети «ХС» (рис. 1А), в то время как по выходному параметру нейросети «холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛНП)» прогнозировался наименьший гипохолестеринемический эффект – 4% у 7,5% больных, а наибольший – 22% ($p < 0,05$) у 18,2% больных (рис. 1Б).

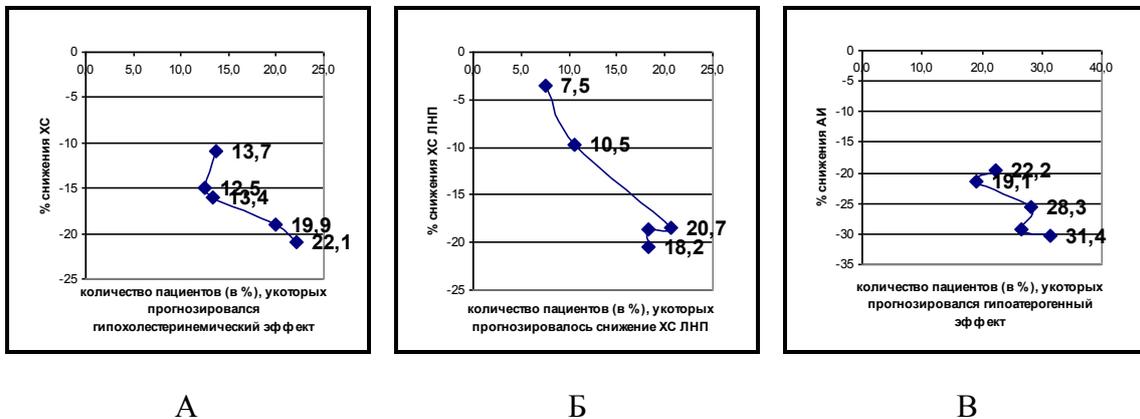


Рис. 1. Прогноз гипохолестеринемического эффекта симгала у больных ИБС с изолированной ГХС с помощью нейросетевых классификаторов по выходному параметру «ХС» (А), «ХС ЛНП» (Б) и «АИ» (В).

При оценке прогноза нейросети по выходному параметру «атерогенный индекс (АИ)» (рис. 1В) гипоатерогенный эффект прогнозировался следующим образом: наименьший эффект – снижение индекса атерогенности на 20% прогнозировался у 22,2% пациентов ($p < 0,05$), максимальный – свыше 31% – у 31,4% пациентов ($p < 0,05$).

В группе пациентов, принимавших липтонорм, снижение уровня ХС на 14% прогнозировалось у 10,2% больных, не менее 20% ($p < 0,05$) – у 20,7% больных, не менее 25% – у 24,2% пациентов по выходному параметру нейросети «ХС» (рис. 2А), в то время как по выходному параметру нейросети «ХС ЛНП» прогнозировался наименьший гипохолестеринемический эффект – 10% у 17,7% больных, а эффект свыше 35% ($p < 0,05$) – у 24,9% больных ($p < 0,05$) (рис. 2Б).

При оценке прогноза нейросети по выходному параметру «АИ» (рис. 2В) гипоатерогенный эффект липтонорма прогнозировался следующим образом: наименьший эффект – снижение индекса атерогенности на 23% прогнозировался у 18,7% пациентов ($p < 0,05$), более 41% – у 37,8% пациентов ($p < 0,05$).

В группе пациентов, принимавших крестор, снижение уровня ХС на 14% прогнозировалось у 15,3% больных, а свыше 33% ($p < 0,05$) – у 41,3% больных по выходному параметру нейросети «ХС» (рис. 3А), в то время как по выходному параметру нейросети «ХС ЛНП» прогнозировался наименьший гипохолестеринемический эффект – 21,0% у 18,9% больных, а наибольший – 55,1% ($p < 0,05$) у 48,0% больных (рис. 3Б).

При оценке прогноза нейросети по выходному параметру «АИ» (рис. 3В) гипоатерогенный

эффект крестора прогнозировался следующим образом: наименьший эффект – снижение индекса атерогенности на 18,9% прогнозировался у 21,0% пациентов ($p < 0,05$), на 55% и более – у 60,0% пациентов ($p < 0,05$).

Результаты нейросетевого анализа показали значимо большую вероятность успешности фармакотерапии крестором по сравнению с липтонормом и симгалом ($p < 0,05$), и липтонормом по сравнению с симгалом ($p < 0,05$), что согласуется с данными рандомизированных клинических исследований [9, 13], в которых указывается, что вероятность достижения целевых уровней липидного спектра при приеме статинов различных поколений возрастает от поколения к поколению.

После сопоставления эффективности статинов у больных ИБС с изолированной гиперхолестеринемией, представлялось интересным исследовать возможность дифференцированного подхода к выбору средств для коррекции нарушений липид-транспортной системы в зависимости от наличия факторов риска.

Для определения значимости факторов риска и влияния на степень гиполипидемического эффекта была изучена роль входных сигналов, представленных экзогенными и эндогенными факторами у больных ИБС, с помощью нейросетей – по выходному сигналу «индекс атерогенности». Были получены следующие результаты.

Оценка значимости факторов-предикторов в реализации антиатерогенного эффекта симгала показала (рис. 4.), что среди экзогенных факторов наибольшее значение имели злоупотребление алкоголем и малоподвижный образ жизни, среди эндогенных факторов – высокий уровень общего ХС и низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛВП).

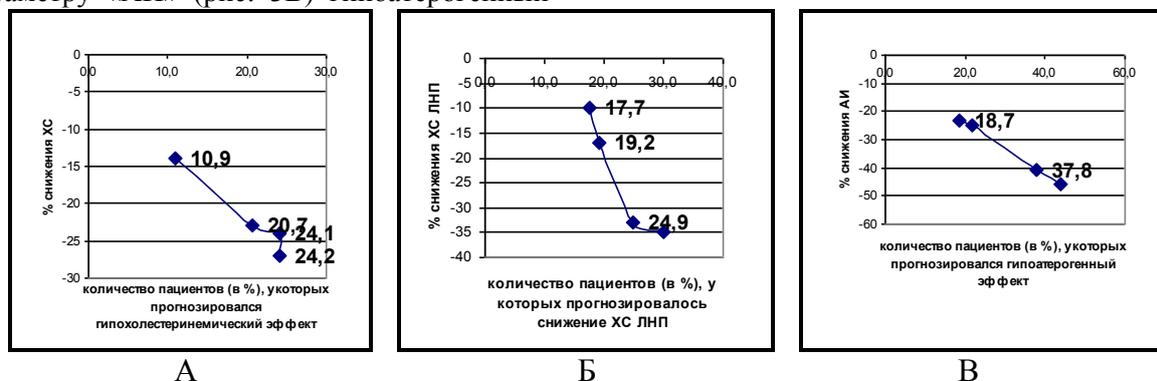


Рис. 2. Прогноз гипохолестеринемического эффекта липтонорма у больных ИБС с изолированной ГХС с помощью нейросетевых классификаторов по выходному параметру «ХС» (А), «ХС ЛНП» (Б) и «АИ» (В).

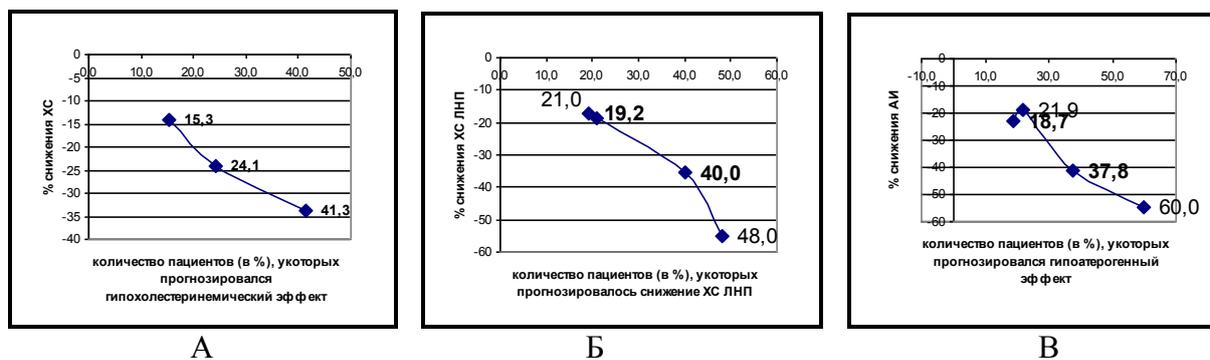


Рис. 3. Прогноз гипохолестеринемического эффекта крестора у больных ИБС с изолированной ГХС с помощью нейросетевых классификаторов по выходному параметру «XC» (А), «XC ЛНП» (Б) и «АИ» (В).

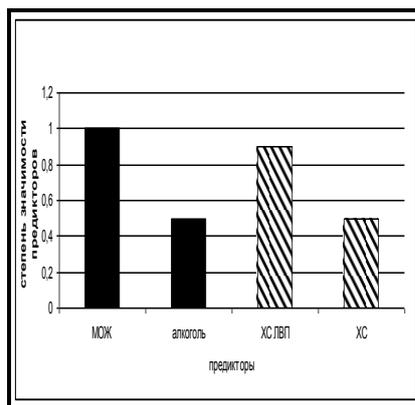


Рис. 4. Значимость входных сигналов нейросети для реализации антиатерогенного эффекта симгала у больных ИБС изолированной ГХС по выходному параметру «АИ».

Примечания:

- эндогенные факторы.
- экзогенные факторы.
- Алкоголь – злоупотребление алкоголем, МОЖ – малоподвижный образ жизни.

При оценке значимости факторов-предикторов в реализации антиатерогенного эффекта липтонорма (рис. 5А) установлено, что среди экзогенных факторов наибольшее значение имели злоупотребление алкоголем и малоподвижный образ жизни, среди эндогенных факторов – высокий уровень ХС и высокий уровень ХС ЛНП.

При оценке значимости факторов-предикторов в реализации антиатерогенного эффекта крестора (рис. 5Б) определено, что среди экзогенных факторов наибольшее значение имели злоупотребление алкоголем и курение, среди эндогенных факторов – высокий уровень ХС ЛНП и низкий уровень ХС ЛВП.

После завершения 2-месячного курса лечения статинами также проводилось сопоставление эффективности гиполипидемической терапии с исходными показателями окисления маркерного препарата эуфиллина (аминофиллина).

Проведенный анализ показал четкое преобладание доли больных с отсутствием или недостаточным гипохолестеринемическим эффектом

среди «быстрых» окислителей по сравнению с «медленными». Прием липтонорма в группе «быстрых» окислителей в дозе 10 мг вызывал частичный эффект у 46% больных и полный – у 51%, отсутствие эффекта наблюдалось у 4% больных. У пациентов, получавших симгал в дозе 20 мг, препарат вызвал частичный эффект в 60% случаев, полный – в 29%, отсутствовал эффект у 11% обследованных. Гиполипидемическая терапия оказалась более эффективной у пациентов с «медленным» и «очень медленным» фенотипом окисления. У таких больных полного эффекта удалось достигнуть в 70% и в 72% случаев соответственно.

Анализ степени снижения ХС в группе вмешательства симгалом подтвердил вышеуказанную тенденцию. Снижение общего ХС в группе «медленных» окислителей достоверно превышало аналогичный показатель в группах с высокой скоростью окислительных процессов и составило 21,7% у «быстрых» и 26,2% и 31,4% соответственно у «медленных» и «очень медленных» окислителей. Терапия симгалом вызывала сниже-

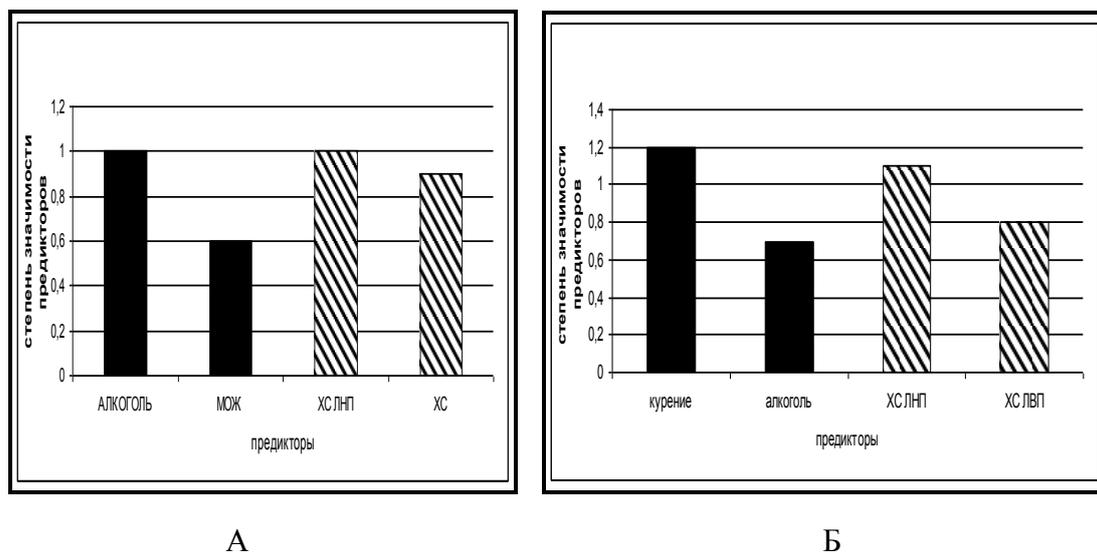


Рис. 5. Значимость входных сигналов нейросети для реализации антиатерогенного эффекта липиторма (А) и крестора (Б) у больных ИБС изолированной ГХС по выходному параметру «АИ».

Примечания:

- ▨ – эндогенные факторы.
- экзогенные факторы.
- Алкоголь – злоупотребление алкоголем, МОЖ – малоподвижный образ жизни.

ние общего ХС на 15,4% у «быстрых», 20,7% и 22,5% – у «медленных» и «очень медленных» окислителей соответственно.

При анализе степени снижения общего ХС в процентах от исходного уровня установлено практически одинаковое снижение у всех пациентов, получающих крестор в дозе 10 мг в сутки. Для «быстрых», «медленных» и «очень медленных» метаболизаторов снижение составило соответственно 37%, 36% и 37,6. В распределении больных по достижению гиполипидемического эффекта не наблюдалось какой-либо закономерной тенденции. В группе с «быстрым» типом окисления полный эффект был достигнут у 82% пациентов, частичный – у 18%, отсутствия эффекта не наблюдалось. В группе «медленных» окислителей полный эффект достигнут в 77% случаев, неполный – в 23%. Пациенты с «очень медленным» фенотипом окисления, достигшие полного эффекта, составили 79% случаев, неполного – 21%.

Таким образом, в этой части исследования выявлены различия в гиполипидемической активности липиторма и симгала у пациентов с ИБС. В литературе нет исследований, которые подтверждали бы эту зависимость. Однако, как известно, эти препараты метаболизируются печенью с помощью системы цитохрома Р450. Существуют исследования, продемонстрировавшие ассоциацию между носительством различных аллельных вариантов цитохрома Р450 СУР3А4, метаболизирующего симва- и аторвастатин, и выраженностью эффекта статинов [4, 5]: их результаты свидетельствуют о существовании аналогич-

ных межиндивидуальных различий в фармакологическом ответе на гиполипидемическую терапию. Можно сделать заключение о том, что скорость окислительного метаболизма является одним из факторов, обуславливающих степень гиполипидемического эффекта симгала и липиторма. Что касается крестора, то степень снижения общего холестерина в нашем исследовании не зависела от скорости окислительной биотрансформации, что вполне объясняется особенностями фармакокинетики розувастатина, который, согласно данным литературы [6], метаболизируется печеночными ферментами лишь в незначительной степени.

Результаты исследования дают достаточные основания для следующих двух заключений.

Во-первых, нейросетевой подход обладает необходимой специфичностью и чувствительностью как метод прогнозирования гиполипидемического эффекта статинов, поскольку ожидаемые результаты, полученные при таком прогнозировании, сопоставимы с результатами фармакологического вмешательства в реальной клинической практике. Это открывает возможность использовать нейросетевой метод на этапе планирования будущей гиполипидемической терапии у конкретного пациента с учетом его стратификационных признаков.

Во-вторых, определение фенотипа окислительного метаболизма статинов по препаратомаркеру позволяет индивидуализировать фармакотерапевтическое вмешательство у больных ИБС с ГЛП, решая проблему эффективной и безопасной коррекции. Наличие «быстрого» феноти-