

# Литература

1. Жерлов Г.К. и др. // Хирургия. 2005. № 3. С. 18–22.
2. Кокуева О.В. и др. // Кубанский научно-мед. вест. 2006. № 7-8 (88-89). С. 161–164.
3. Крылов Н.Н. // Вест. хир. гастроэнтерол. 2007. № 1. С. 25.
4. Чернов В.Н. и др. // Мат-лы V Всерос. научно-практ. конф. «Неотложная хирургия». М. Ростов-на-Дону. 2008. С. 30-32.
5. Шамурова Ю. // Врач. 2008. № 3. С. 73–75.
6. Lohr H.F. et al. // J Hepatol. 1999. № 31 (3). P. 407–415.
7. Talian G. // Ann Intern Med. 1997. Vol. 1, № 127 (1). P. 89.
8. Wormstey K. // Mt Sinai J Med. 1981. № 48 (5). P. 391–396.
9. Zignego A.T. // Hepatology. 2000. № 31 (2). P. 474–479.

УДК: 615.225.2

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С НАРУШЕНИЕМ ВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ

А.А. ДЕМИДОВА, К.С. КАРАХАНИЯ, В.П. ОМЕЛЬЧЕНКО, Е.С. ПОСТНИКОВА

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, аденоблокатор

При артериальной гипертензии (АГ) имеется сочетание факторов, каждый из которых способен играть существенную роль в нарушении вегетативной регуляции сердца [3]. Это обстоятельство определяет несомненную актуальность поиска эффективных лекарственных веществ в отношении одновременного снижения артериального давления (АД) и коррекции нарушений ритмогенеза в сердце. Для лечения АГ и профилактики развития аритмий возможно использование лекарственных веществ из группы кардиоселективных  $\beta_1$ -адреноблокаторов [4]. Учитывая широкий спектр антигипертензивных препаратов, врач должен иметь объективный инструмент для прогнозирования эффективности лекарственных веществ. Практически значимо применение острой фармакологической пробы (ОФП) с прогнозированием эффективности с помощью математической модели.

**Цель** – разработка прогностического аппарата для назначения лекарств больным АГ с нарушением ритма сердца.

**Материалы и методы.** Результаты работы получены при обследовании 31 больного АГ (18 мужчин (58,1%) и 13 женщин (41,9%)). Возраст пациентов колебался от 39 до 58 года (51,2 $\pm$ 1,2 года). Большинство больных имели II степень тяжести АГ (90,3%). Пациентам в течение 12 недель назначали карведилол (Макиз-Фарма, Россия) в дозе 50-75 мг/сут при двукратном приеме. Индивидуальная дозировка подбиралась путем титрования. После лечения оценивали эффективность применения карведилола с учетом антигипертензивного, антиаритмического эффектов и влияния препарата на вегетативную регуляцию сердца.

При ОФП карведилол назначали однократно в терапевтической дозировке. Исходно и через 45-60 мин после введения лекарства исследовали вариабельность ритма сердца (ВРС). Самым информативным неинвазивным методом количественной оценки вегетативной регуляции сердца является определение ВРС [1]. Анализ ВРС включал изучение общей вариабельности (статистические методы во временной области) и исследование периодических составляющих ВРС (частотный анализ). Использовали кратковременные в течение 10 мин и долговременные в течение суток записи. Запись и анализ кардиоинтервалов реализованы с помощью автоматизированной системы «Кармин» (г. Таганрог). ЭКГ-сигнал регистрировали во II стандартном отведении.

Количественно оценить частотные составляющие колебаний ритма сердца позволяло применение спектрального анализа ВРС [6]. В работе использовали непараметрический метод спектрального анализа, к которому относится быстрое преобразование Фурье и периодограммный анализ. Выделяли три главных спектральных компонента [2], которые соответствовали диапазонам дыхательных волн и медленных волн 1-го и 2-го порядка. Спектральные компоненты получили названия высокочастотных (High Frequency – HF), низкочастотных (Low Frequency – LF) и очень низкочастотных (Very Low Frequency – VLF). HF компо-

нент спектра ВРС (0,15-0,4 Гц) связан с дыхательными движениями и отражает вагусный контроль сердечного ритма. LF компонент (0,04-0,15 Гц) имеет смешанное происхождение и связан как с вагусным, так и с симпатическим контролем ритма сердца. VLF-составляющая отражает степень активации высших вегетативных центров, или эрготропных систем, ответственных за адаптацию. ТР или общая мощность спектра отражала суммарное влияние регуляторных систем на сердечный ритм.

Математическую модель разрабатывали методом множественной регрессии. Статистические процедуры проводили с использованием пакета программ «Statistica 6.0» (StatSoft).

**Результаты.** У больных АГ в 51,7% имели место нарушения ритма сердца. В структуре аритмий преобладала наджелудочковая экстрасистолия – 20,3%. На втором месте по встречаемости регистрировалась фибрилляция предсердий (18,8%). Реже имелись отдельные желудочковые экстрасистолы и сочетание желудочковых с наджелудочковыми экстрасистолами (по 6,3% соответственно). У 48,3% обследуемых нарушений ритма нет.

Таблица 1

Частотные показатели ВРС у больных АГ и здоровых людей контрольной группы

| Показатель               | Больные АГ (n=31)  | Здоровые (n=30)   |
|--------------------------|--------------------|-------------------|
| ТР, мс <sup>2</sup> /Гц  | 1003,2 $\pm$ 23,8* | 2521,7 $\pm$ 34,8 |
| VLF, мс <sup>2</sup> /Гц | 389,3 $\pm$ 14,3*  | 754,6 $\pm$ 19,8  |
| VLF, %                   | 61,2 $\pm$ 4,5*    | 35,6 $\pm$ 3,7    |
| LF, мс <sup>2</sup> /Гц  | 220,7 $\pm$ 9,6*   | 618,3 $\pm$ 18,9  |
| LF, н.е.                 | 241,2 $\pm$ 11,3*  | 756,7 $\pm$ 28,4  |
| LF, %                    | 18,9 $\pm$ 0,8     | 24,6 $\pm$ 1,4    |
| HF, мс <sup>2</sup> /Гц  | 97,2 $\pm$ 2,9*    | 804 $\pm$ 32,6    |
| HF, н.е.                 | 128,2 $\pm$ 5,2*   | 832,1 $\pm$ 12,6  |
| HF, %                    | 19,9 $\pm$ 1,3*    | 39,8 $\pm$ 3,5    |
| LF/HF                    | 1,8 $\pm$ 0,4*     | 0,8 $\pm$ 0,04    |

\* – достоверные различия между показателями по сравнению с контролем при p<0,05

У больных АГ при исследовании ВРС было установлено снижение всех временных показателей, что свидетельствовало о нейропатии, ассоциированной с нарушением функционирования, прежде всего, мелких нервных волокон. При изучении спектральных характеристик ВРС было установлено понижение абсолютной мощности низкочастотных и высокочастотных компонентов. (табл.1). Это объясняет вовлечение в патологический процесс обоих эфферентных звеньев вегетативной нервной системы [5]. Типичными изменениями частотных характеристик ВРС у больных АГ были спад мощности во всех частотных диапазонах, отсутствие прироста низкочастотного компонента при ортостатической пробе, обусловленное нарушением симпатической регуляции или снижением чувствительности барорефлекса, аномальное снижение общей мощности спектра. Баланс отделов вегетативной нервной системы был сдвинут в сторону относительного преобладания симпатико-адреналовой активности.

При проведении ОФП с карведилолом наиболее подвижными из всех показателей суточного мониторингирования ЭКГ были частотные параметры ВРС. Индивидуальный анализ частотных показателей ВРС больных АГ позволил выделить два типа реакций на однократный прием лекарственного средства (табл.2). Паттерн изменения частотных параметров ВРС у больных при первом и втором типе реакций при однократном приеме терапевтической дозы карведилола представлен в табл.3. При 1 типе реакции частотных показателей ВРС на ОФП с карведилолом у больных АГ общая мощность спектра повышалась на 20,1%, мощность о VLF и LF снижалась на 17,8% и 24,8%, соответственно, а HF повышалась на 39,9%. Индекс ваго-симпатического равновесия снижался на 50%. Исходно у больных при 1 типе реакции частотные показатели ВРС в отличие от общих показателей по группе были повышены (табл.2).

Таблица 2

Динамика частотных показателей ВРС у больных 1 группы при ОФП

| Показатель               | 1 тип реакции (n=22) |                    | 2 тип реакции (n=9) |                  |
|--------------------------|----------------------|--------------------|---------------------|------------------|
|                          | До ОФП               | После ОФП          | До ОФП              | После ОФП        |
| ТР, мс <sup>2</sup> /Гц  | 1044,6 $\pm$ 22,5    | 1254,6 $\pm$ 19,3* | 946,2 $\pm$ 20,7    | 948,1 $\pm$ 17,8 |
| VLF, мс <sup>2</sup> /Гц | 396,4 $\pm$ 13,8     | 325,9 $\pm$ 9,7*   | 380,2 $\pm$ 10,5    | 341,1 $\pm$ 8,8* |
| LF, мс <sup>2</sup> /Гц  | 234,8 $\pm$ 9,7      | 176,6 $\pm$ 8,2*   | 204,5 $\pm$ 9,9     | 200,1 $\pm$ 7,2  |
| HF, мс <sup>2</sup> /Гц  | 111,2 $\pm$ 2,2      | 155,6 $\pm$ 2,1*   | 82,3 $\pm$ 2,5      | 99,5 $\pm$ 1,9*  |
| LF/HF                    | 2,2 $\pm$ 0,3        | 1,1 $\pm$ 0,2*     | 2,5 $\pm$ 0,5       | 2,0 $\pm$ 0,1    |

\* – достоверные изменения показателей в динамике пробы при p<0,05

Таблица 3

Паттерны изменения частотных параметров ВРС у больных 1-й группы при 1-м и 2-м типе реакций на ОФП

| Показатели               | 1-й тип                                                               |                                 | 2-й тип                                                               |                                 |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
|                          | Отличие исходного значения по сравнению с общим показателем по группе | Динамика показателя после пробы | Отличие исходного значения по сравнению с общим показателем по группе | Динамика показателя после пробы |
| TP, мс <sup>2</sup> /Гц  | ↑                                                                     | ↑                               | ↓                                                                     | -                               |
| VLF, мс <sup>2</sup> /Гц | ↑                                                                     | ↓                               | ↓                                                                     | ↓                               |
| LF, мс <sup>2</sup> /Гц  | ↑                                                                     | ↓                               | ↓                                                                     | -                               |
| HF, мс <sup>2</sup> /Гц  | ↑                                                                     | ↑                               | ↑                                                                     | ↑                               |
| LF/HF                    | ↑                                                                     | ↓                               | ↑                                                                     | ↓                               |

При 2 типе реакции частотных показателей ВРС на ОФП с карведилолом в подгруппе больных АГ общая мощность спектра и мощность низкочастотной компоненты не менялись, мощность очень низких частот VLF снижалась на 10,3%, а высоких повышалась на 8,9%. Индекс ваго-симпатического равновесия снижался на 20%. Исходно у больных при 2 типе реакции все частотные показатели ВРС в отличие от общих показателей по группе были снижены, исключая повышенный индекс ваго-симпатического равновесия, отражающий превалирование симпатических влияний на сердце в отличие от парасимпатического.

При однократном приеме карведилола у 71% больных АГ наблюдали изменения спектра ВРС, отражающие снижение симпатических и относительное повышение парасимпатических влияний на сердце. У остальной части больных изменений в ВРС при проведении ОФП не происходило, что свидетельствовало о структурно-функциональных повреждениях нервных волокон.

Таблица 4

Влияние динамики ВРС при проведении ОФП на антигипертензивную эффективность карведилола у больных 1-й группы

| Тип реакции на ОФП | Встречаемость достижения целевого АД | Отсутствие достижения целевого АД | $\chi^2$ | P      |
|--------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|----------|--------|
| 1-й тип            | 21 (67,7%)                           | 1 (3,2%)                          | 2,28     | P>0,05 |
| 2-й тип            | 7 (22,6%)                            | 2 (6,5%)                          |          |        |

Оценивая прогностический вклад результатов изменения частных показателей ВРС при ОФП на антигипертензивную и антиаритмическую эффективность 12-недельной терапии карведилолом, было отмечено, что у больных АГ от типа реакции спектра ритма сердца при однократном приеме препарата зависела только эффективность антиаритмической терапии (табл.4-5). Независимый критерий  $\chi^2$  имел значение выше критического и статистическую значимость только относительно прогноза антиаритмической эффективности карведилола. У больных АГ антиаритмическая эффективность карведилола была выше у тех пациентов, у которых при проведении ОФП был 1-й тип реакции частотных параметров спектра.

Таблица 5

Влияние динамики ВРС при проведении ОФП на антиаритмическую эффективность карведилола у больных 1-й группы

| Тип реакции на ОФП | Положительный антиаритмический эффект | Отсутствие антиаритмического эффекта | $\chi^2$ | P      |
|--------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|----------|--------|
| 1-й тип            | 22 (71%)                              | 0                                    | 11,2     | P<0,05 |
| 2-й тип            | 5 (16,1%)                             | 4 (12,9%)                            |          |        |

Математическая модель, позволяющая прогнозировать эффективность лечения по результатам ОФП, была получена методом множественной регрессии и имела вид:

$$P=0,71-0,004TP_{до}+0,004TP_{п}-10^{-4}LF_{до}-0,0024LF_{п}-0,004HF_{до}+0,003HF_{п},$$

где P – вероятность эффективного лечения карведилолом с достижением целевого АД и снижением встречаемости нарушений ритма сердца,  $TP_{до}$  – общая мощность спектра ВРС до ОФП,  $TP_{п}$  – общая мощность спектра ВРС после ОФП,  $LF_{до}$  – низкочастотная компонента спектра ВРС до ОФП,  $LF_{п}$  – низкочастотная компонента спектра ВРС после ОФП,  $HF_{до}$  – высокочастотная компонента спектра ВРС до ОФП,  $HF_{п}$  – высокочастотная компонента спектра ВРС после ОФП. Проведение ОФП с карведилолом, оценка частотных составляющих анализа ВРС до и после пробы, а также применение математической модели позволяло

прогнозировать дальнейшую курсовую антигипертензивную и антиаритмическую эффективность лекарственного препарата.

**Выводы.** У больных АГ с нарушениями ритма сердца перед курсовым применением  $\beta$ -адреноблокатора карведилола рекомендуется проводить ОФП с оценкой частотных показателей ВРС. Использование математической модели с расчетом эффективности курсового применения препарата повышает обоснованность его выбора для длительного лечения больных АГ.

#### Литература

1. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. – М, 2000.
2. Иванов Г.Г. // Современная электрокардиография: новые возможности и области применения в клинике. – М, 2000. – С.24–
3. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия: ключевые аспекты диагностики, дифференциальной диагностики, профилактики, клиники и лечения. – М, 2001.
4. Марцевич С. Ю. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2003. – Т.1, № 2. – С.87–93.
5. Потешкина Н.Г. и др. // Вестн. аритмол. – 2002. – № 30. – С.54–57.
6. Рагозин А.Н. и др. // Медленные колебательные процессы в организме человека, теоретические и прикладные аспекты нелинейной динамики, хаоса и фракталов в физиологии и медицине. – Новокузнецк, 2001. – С.83–92.

УДК 615.457

#### ПРИМЕНЕНИЕ ПРОГНОЗИРУЮЩЕГО МЕТОДА АНАЛИЗА ИЕРАРХИЙ В ФОРМЕ СААТИ ПРИ ВЫБОРЕ ЗАГУСТИТЕЛЯ ДЛЯ ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ ДЕКСАМЕТАЗОНА

Е.Т.ЖИЛЯКОВА, Т.С.КИСЕЛЕВА, О.О.НОВИКОВ, М.Ю.НОВИКОВА, Д.А.ФАДЕЕВА, М.А.ХАЛИКОВА\*

**Ключевые слова:** иерархия в форме Саати, глаза

По Международной классификации болезней, травм и причин смерти, заболевания глаз являются самыми распространенными. Различные травмы глаз составляют – 8%, катаракта – 3,9%, миопия – 2,1%, глаукома – 1,9% [1,3,5]. Получили распространение новые заболевания глаз, связанные с воздействием технических средств. Все чаще возникает состояние, называемое «синдром сухого глаза» (ССГ). Число глазных заболеваний растет и определяется многими факторами, в том числе неблагоприятной экологической обстановкой, техногенным воздействием, нагрузкой на органы зрения, которая возрастает по мере развития цивилизации. Проблема создания офтальмологических препаратов, частности глазных капель (ГК), остается актуальной.

Препараты для офтальмологии представляют собой особую группу лекарственных средств, применяемых в терапии человека. Это определяется рядом важных причин социального, медицинского и фармацевтического характера: исключительная роль органа зрения в обеспечении необходимого уровня и качества жизни человека; физико-оптические механизмы зрения века; возможность и необходимость лекарственного воздействия непосредственно на передний отдел глаза; строгие требования к качеству и безопасности лекарственных препаратов для офтальмологии; особенностью строения слизистой оболочки – слизистой оболочки глаза является самой чувствительной из всех слизистых организма, она резко реагирует на изменение осмотического давления и наличие механических включений; слезная жидкость является барьером для микроорганизмов из-за присутствия в ней лизоцима, но при ряде заболеваний его количество уменьшается, поэтому особое значение имеет стерильность глазных лекарственных форм; комфортность глазных капель заключается в отсутствии отрицательных ощущений при инстилляции офтальмологических лекарственных форм; технологические трудности при разработке составов и технологий и их внедрении в производство, связанные с достаточно узкой номенклатурой лекарственных и вспомогательных фармацевтических веществ, разрешенных для введения в глаз.

Наиболее распространены при лечении глазных заболеваний глазные капли. По предложенной нами гармонизации требо-

\* 308015, Белгород, ул. Победы 85, Белгородский госуниверситет