

тичному нанесенні тваринам мазі СКД та метилурацилової мазі спостерігали зниження рівнів ТБК-АП та АсАТ і підвищення активності СОД, що свідчить про пригнічення утворення вторинних продуктів ПОЛ, зниження цитолізу та активацію системи АОЗ за умов патології. За лікувальної дією досліджувана мазь перевищує дію референс-препарату. Таким чином, перспективним є подальше фармакологічне вивчення мазі СКД з метою впровадження в клінічну практику.

Ключові слова: дигідрокверцетин, коензим Q10, екстракт солодки, антиоксиданти, ультрафіолетова еритема.

Резюме

Цулун Е.В., Деримедведь Л.В., Гаман Д.В. *Эффективность новой комбинированной мази с дигидрокверцетином, коэнзимом Q10 и экстрактом солодки в условиях ультрафиолетовой эритемы у крыс.*

Проведено изучение фотопротекторных свойств комбинированной мази СКД на модели ультрафиолетовой эритемы у крыс. Анализ полученных данных показал, что развитие экспериментальной УФ-эритемы сопровождается повышением уровней ТБК-АП и АсАТ и снижением активности СОД, что свидетельствует об активации процессов свободнорадикального окисления и цитоллиза. При профилактическом нанесении мази СКД и метилурациловой мази наблюдали снижение уровней ТБК-АП и АсАТ и повышение активности СОД, что свидетельствует об угнетении образования вторичных продуктов ПОЛ, снижении цитоллиза и активации системы АОЗ в условиях патологии. По лечебному действию исследуемая мазь превосходит действие референс-препарата. Таким образом, перспективным является дальнейшее фармакологическое изучение мази СКД с целью внедрения в клиническую практику.

Ключевые слова: дигидрокверцетин, коэнзим Q10, экстракт солодки, антиоксиданты, ультрафиолетовая эритема.

Summary

Tsulun O.V., Gaman D.V., Derymedvid L.V. *Efficacy of new combined ointment with dihydroquercetin, coenzyme Q10 and licorice extract on ultraviolet-induced erythema in rats.*

The photoprotective properties of combined ointment LCD on ultraviolet-induced erythema model in rats have been studied. Received data analysis have shown that development of experimental erythema is associated with increased levels of TBA-AP and AST and decreased activity of SOD, indicating activation of free radical oxidation processes and cytolysis. While applying ointment LCD and Methyluracil ointment in preventive regiment the levels of TBA-AP and AST have decreased and the activity of SOD increased, indicating suppression of secondary LPO products formation, reduced cytolysis and activation of the AOP in terms of pathology. Therapeutic action of the studied ointment exceeded the reference drug action. Thus, further pharmacological study of ointment LCD is perspective in order to implement in clinical practice.

Key words: dihydroquercetin, coenzyme Q, licorice extract, antioxidants, ultraviolet-induced erythema.

Рецензент: д.мед.н., проф. С.Ю. Штриголь

УДК 616.12-008.331.1-008.318-073.7:615.22

ПРОГНОСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ КРИТЕРИИ ВЛИЯНИЯ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРА АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА, БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРА И ИХ КОМБИНАЦИИ НА ВАРИАбельНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА, ВЕЛИЧИНУ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЧАСТОТУ СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В КЛАССАХ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ КОМПЛЕКСА QRS ЭКГ И ГРУППАХ ТЕРАПИИ

М.И. Шевчук

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

Вступление

Выбор оптимальной схемы антигипертензивной терапии пациентов с артериальной гипертензией (АГ) остается в числе главных приоритетов ведения таких больных [1-4]. Современные методы оценки прогностически значимых критериев влияния терапии основными группами гипотензивных препаратов на различные показатели жизнедеятельности делает этот выбор максимально обоснованным.

Современные рекомендации по ведению и терапии пациентов с АГ, принимая во внимание такие факторы риска как возраст, длительность заболевания, систолическое и диастолическое артериальное давление (САД, ДАД), частота сердечных сокращений (ЧСС), показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР) (общая мощность спектра (TP), VLF, LF, HF, соотношения LF/HF), не учитывают продолжительность комплекса QRS ЭКГ и группы терапии [5, 9].

Связь работы с научными программами, планами, темами. Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы «Разработка и исследование системы автоматического управления вариабельностью сердечного ритма» (№ государственной регистрации 0109U000622).

Цель работы: изучить прогностически значимые критерии влияния терапии ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла, бета-адреноблокатора бисопролола и их комбинации на вариабельность сердечного ритма, величину АД и ЧСС у

пациентов с АГ в разных классах продолжительности комплекса QRS ЭКГ и группах терапии.

Материалы и методы исследования

На базе городской поликлиники № 6 Московского района обследовано 138 пациентов (60 мужчин и 78 женщин) с 1-2 степенью и II стадией АГ в возрасте (57±17) лет. Средняя продолжительность АГ - (7±5) лет. По классификации Украинской ассоциации кардиологов по профилактике и лечению АГ (2012, 2013гг.), АГ 1 степени имела место у 94 (68%), 2 - у 44 (32%) больных.

У 71 (51 %) пациентов выявлена хроническая ишемическая болезнь сердца (ХИБС). У 112 (81%) пациентов были симптомы СН. По классификации Стражеско Н.Д. - Василенко В.Х. СН I стадии диагностирована у 39 (35%), II А - у 73 (65%). По классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) у 11 (10%) пациентов была СН I ФК, у 28 (25%) - СН II ФК, у 73 (65%) - СН III ФК.

Критерием включения была эссенциальная АГ. В исследование не включались лица со стабильной стенокардией напряжения, острым коронарным синдромом, СН IIБ-IV ФК, АГ I стадии, 3 степени, продолжительностью комплекса QRS ЭКГ > 120 мс, острым миокардитом, клапанными пороками сердца, имплантированным электрокардиостимулятором, патологией щитовидной железы, острым нарушением мозгового кровообращения, некомпенсированными сопутствующими заболеваниями, беременные.

Ограничения мягкой и умеренной степенями АГ, а также продолжительностью комплекса ЭКГ до 120 мсек определялись возможностью терапии лизиноприлом, бисопрололом и их комбинацией вне кардиоресинхронизирующей терапии.

Систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД) измерялись по методу Короткова тонометром Microlife BP AG1-20 в положении сидя трехкратно с интервалом в 3 минуты и определением их средних значений на плече, где они были выше.

За сутки до обследования пациентов исключали из меню пищевые продукты, влияющие на измеряемые параметры (крепкий чай, кофе, алкоголь, медицинские препараты, др.).

Регистрация ЭКГ и ВСП производилась на компьютерном электрокардиографе «Cardiolab+2000» на весь период измерения АД. Продолжительность комплекса QRS измеряли в отведениях II, V1, V5, V6 (по три последовательных комплекса) с выбором мак-

симального значения. Частота желудочковых сокращений (ЧЖС) оценивалась по числу комплексов QRS ЭКГ за 1 минуту. ВСП регистрировали на интервалах продолжительностью 7 мин. Определяли показатели ВСП (общую мощность спектра (total power) (TP), мощность очень низкочастотного спектра (VLF), низкочастотную мощность LF (Low Frequency) в диапазоне от 0,05 до 0,15 Гц, мощность спектра высоких частот HF (High Frequency) в диапазоне от 0,15 до 0,40 Гц и соотношения LF/HF) на внутреннем отрезке в 5 мин. методом преобразования Фурье [9, 10].

Выделены 2 класса продолжительности комплекса QRS ЭКГ: ≤100 мс и >100 мс и 3 группы пациентов (группа терапии лизиноприлом, бисопрололом и их комбинацией). Пациентов с укороченным комплексом QRS ЭКГ (<60 мс) не было.

Терапия пациентов с АГ проводилась на основании клинических рекомендаций Рабочей группы по АГ Украинской ассоциации кардиологов (2012, 2013 гг.) [7, 8, 13] с учетом показаний и противопоказаний препаратами групп ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (лизиноприл), бета-адреноблокаторов (бисопролол) и их комбинацией. В зависимости от имеющихся синдромов при необходимости пациентам дополнительно назначали статины, антитромботическую терапию (ацетилсалициловая кислота).

Для оценки результатов применялся метод шагово-дискриминантного анализа (ШДА). Значения критерия Фишера (F) вычислялись для возраста пациентов, уровней САД, ДАД, ЧСС, QRS ЭКГ, ИМТ, TP и LF/HF. Для определения прогностически значимых показателей полученные значения критерия F сравнивали с критическими и определяли коэффициенты уравнений разграничительной функции. Расчет показателей производился с помощью «MathCad 14.0».

Полученные результаты и их обсуждение

В табл. 1 представлены результаты расчета вычисленного и критического значений критерия Фишера для показателей, являющихся прогностическими для определения факторов контроля АГ в зависимости от продолжительности комплекса QRS ЭКГ в группах терапии лизиноприлом, бисопрололом и их комбинацией.

В группе терапии лизиноприлом наибольшее значение критерия F в классе продолжительности комплекса QRS ЭКГ ≤ 100 мс показали LF/HF, TP, САД, в классе > 100 мс - QRS ЭКГ, TP, ЧСС,

возраст, промежуточные в классе QRS ЭКГ ≤ 100 мс - ДАД, ЧСС, давность АГ, в классе > 100 мс - давность и степень АГ; ДАД, наименьшие в классе QRS ЭКГ ≤ 100 мс - ИМТ, степень АГ, возраст, в классе > 100 мс - ИМТ, ДАД.

Таблица 1

Вычисленные и критические значения критерия Фишера (F) для клинических, функциональных показателей и показателей ВСР в зависимости от продолжительности комплекса QRS ЭКГ после годовой терапии лизиноприлом, бисопрололом и их комбинацией

клинические признаки группы терапии	Классы продолжительности комплекса QRS ЭКГ											
	≤ 100 мс						> 100 мс					
	Значения критерия F											
	Вычисленный			Критический			Вычисленный			Критический		
	Л	Б	Л+Б	Л	Б	Л+Б	Л	Б	Л+Б	Л	Б	Л+Б
Возраст	1,5	1,45	1,5	2,45	2,40	2,50	4,4	4,35	4,4	2,6	2,30	2,55
Давность АГ	2,2	2,30	2,2	2,45	2,40	2,50	2,9	2,85	2,9	2,1	2,20	2,1
ИМТ	1,0	1,35	1,5	2,45	2,40	2,50	1,7	1,65	1,7	2,6	2,30	2,55
Степень АГ	1,4	1,40	1,4	2,45	2,40	2,50	3,0	3,0	3,3	2,6	2,30	2,55
САД	3,1*	3,20*	3,1*	2,45	2,40	2,50	3,8*	3,75*	3,8*	2,6	2,30	2,55
ДАД	2,9*	2,85*	2,9*	2,45	2,40	2,50	2,1*	2,20*	2,6*	2,6	2,30	2,55
ЧСС	2,2	3,35*	3,2*	2,45	2,40	2,50	4,6	4,45*	4,6*	2,6	2,30	2,55
QRS ЭКГ	1,9	1,90	1,9	2,4	2,40	2,45	6,1*	6,0*	6,1*	2,1	2,10	2,1
TP	4,0*	4,0	4,75*	2,45	2,40	2,50	5,0*	5,20*	5*	2,13*	2,10	2,1
LF/HF	4,5	3,50	1,5	2,45	2,40	2,50	2,3*	2,35	2,3	2,6	2,30	2,55

Примечание: Л - группа терапии лизиноприлом, Б - бисопрололом, Л+Б - лизиноприлом и бисопрололом; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ в текущих значениях между подгруппами; # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$ между значениями в подгруппах.

В группе терапии бисопрололом наибольшее значение критерия F в классе продолжительности комплекса QRS ЭКГ ≤ 100 мс показали LF/HF, САД, ДАД, давность АГ, в классе > 100 мс - QRS ЭКГ, ТР, ЧСС, возраст, промежуточные в классе QRS ЭКГ ≤ 100 мс - давность АГ, QRS ЭКГ, в классе > 100 мс - САД, давность АГ, степень АГ; наименьшие в классе QRS ЭКГ ≤ 100 мс - ИМТ, степень АГ, возраст, в классе > 100 мс - ИМТ, ДАД.

В группе комбинированной терапии лизиноприлом и бисопрололом наибольшее значение критерия F в классе продолжительности комплекса QRS ЭКГ ≤ 100 мс показали LF/HF, ТР, САД, в классе

> 100 мс - QRS ЭКГ, ТР, ЧСС, возраст, промежуточные в классе QRS ЭКГ ≤ 100 мс - ДАД, давность АГ, QRS ЭКГ, в классе > 100 мс - САД, давность АГ, степень АГ; наименьшие в классе QRS ЭКГ ≤ 100 мс - ИМТ, степень АГ, возраст, в классе > 100 мс - ИМТ, ДАД.

Статистически значимыми в группе терапии лизиноприлом в классе продолжительности комплекса QRS ЭКГ ≤ 100 мс оказались САД, ТР, LF/HF в классе > 100 мс - САД, ТР, LF/HF, QRS ЭКГ, в группе терапии бисопрололом в классе продолжительности комплекса QRS ЭКГ ≤ 100 мс - ЧСС, САД, ДАД, в классе > 100 мс - САД, ЧСС, ТР, QRS ЭКГ, в группе комбинированной терапии лизиноприлом и бисопрололом в классе комплекса QRS ЭКГ ≤ 100 мс оказались САД, ДАД, ЧСС, ТР, в классе > 100 мс - САД, ДАД, ТР, QRS ЭКГ.

В группе терапии лизиноприлом коэффициенты уравнений отличны от нуля (табл. 2) в классе продолжительности комплекса QRS ЭКГ ≤ 100 мс для САД, ДАД, LF/HF, ЧСС, в классе > 100 мс - для САД, ДАД, ТР, в группе терапии бисопрололом - в классе продолжительности комплекса QRS ЭКГ ≤ 100 мс для САД, ДАД, ЧСС, в классе > 100 мс - для САД, ДАД, ТР, в группе терапии лизиноприлом и бисопрололом - в классе продолжительности комплекса QRS ЭКГ ≤ 100 мс для САД, ЧСС, в классе > 100 мс - для САД, ДАД, ТР, QRS ЭКГ.

Уравнения разграничительных функций в общем виде для классов продолжительности комплекса QRS ЭКГ ≤ 100 мс и > 100 мс:

$$K_i = \sum b_{ij} \times X_{ij}, \text{ где}$$

K_i - значение дискриминантной функции, b_i - коэффициенты уравнений линейной регрессии разграничительных функций (табл. 2).

Коэффициенты в разграничительных уравнениях поставлены в порядке их уменьшения.

Нам не удалось найти работ, посвященных изучению места продолжительности комплекса QRS ЭКГ в прогнозировании контроля АГ. Полученные нами данные ШДА позволили выделить достоверно значимые параметры для построения разграничительных функций, при помощи которых возможно прогнозировать эффективность контроля АД у новых пациентов с АГ в зависимости от класса продолжительности комплекса QRS ЭКГ. Статистически значимыми показателями в группах терапии лизиноприлом, бисопрололом и их комбинацией, соответственно, в классах продолжительности комплекса QRS ЭКГ ≤ 100 мс стали САД, ДАД, соотношение LF/HF, в классе > 100 мс - САД, ДАД, QRS ЭКГ, ТР.

Коэффициенты уравнений разграничительных функций для прогнозирования контроля АД в зависимости от продолжительности комплекса QRS ЭКГ в группе терапии лизиноприлом, бисопрололом и их комбинацией

Классы продолжительности комплекса QRS ЭКГ		Коэффициенты уравнений линейной регрессии разграничительных функций					
		ЧСС	САД	ДАД	QRS ЭКГ	TP	LF/HF
≤ 100 мс	Л		-9×10 ⁻⁴	6,5×10 ⁻³	-	-	-4,5×10 ⁻⁴
	Б		-7,5×10 ⁻⁴	-6,5×10 ⁻⁴	-	-	-5,5×10 ⁻⁴
	Л+Б	-4,8×10 ⁻⁴	-8,7×10 ⁻⁴	-	-	-	-
> 100 мс	Л	-	2,4×10 ⁻⁴	5,8×10 ⁻⁴	2,4×10 ⁻⁷	7×10 ⁻⁷	-
	Б	-	6,4×10 ⁻⁴	4,8×10 ⁻⁴	2,6×10 ⁻⁷	5,5×10 ⁻⁷	-
	Л+Б	-	4,4×10 ⁻⁴	5,5×10 ⁻⁴	2,8×10 ⁻⁷	7,2×10 ⁻⁷	-

Примечание: Л - группа терапии лизиноприлом, Б - бисопрололом, Л+Б - лизиноприлом и бисопрололом.

Отличия клинических показателей, статистически значимых в каждом из классов продолжительности QRS ЭКГ, возможно, связано с влиянием продолжительности комплекса QRS ЭКГ на клиническое течение АГ и обосновывают необходимость контроля продолжительности QRS ЭКГ при терапии пациентов с АГ [11, 12, 14].

Выводы

1. При терапии пациентов АГ в классе продолжительности комплекса QRS ЭКГ ≤ 100 мс необходимо большее внимание уделять изменениям САД, ДАД, LF/HF и в классе > 100 мс большее внимание уделять изменениям САД, ДАД, QRS ЭКГ, TP.

2. Установленные прогностически значимые критерии эффективности терапии пациентов АГ в классах продолжительности комплекса QRS ЭКГ ≤ 100 мс и > 100 мс лизиноприлом, бисопрололом и их комбинацией позволяет оптимизировать ее.

Литература

1. Горбась І.М. Оцінка ефективності «Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» за даними епідеміологічних досліджень / І.М. Горбась, О.О Смирнова, І.П. Кваша [та ін.] // Артеріальна гіпертензія. - 2010. - № 6. - С. 51-67.

2. Тарасова К.В. Патогенез артеріальної гіпертензії: деякі сучасні уявлення / К.В. Тарасова, В.Г. Шевчук, І.С. Чекман [та ін.] // Біомедицинська і біосоціальна антропологія. - 2008. - № 10. - С. 304-311.

3. Коваленко В.М. Настанова з артеріальної гіпертензії / В.М. Коваленко, Є.П. Свищенко, Ю.М. Сіренко. - К.: Моріон, 2010. - С. 262-269.

4. Cross-sectional relations of electrocardiographic QRS duration to left ventricular dimensions The Framingham Heart Study / R. Dhirgna, B. Ho Nam, E.J. Benjamin [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2005. - Vol. 45. - P. 85-89.

5. Павлейно М.А. Спектральные преобразования в MatLab / М.А. Павлейно, В.М. Ромаданов. - СПб., 2007. - 160 с.

6. Left ventricular dyssynchrony evaluated by echocardiography in chronic heart failure patients with normal and wide QRS duration / Y.G. Sun, W.F. Shen, F.R. Zhang [et al.] // Zhonghua xin xue guan bing zazhi [Chinese journal of cardiovascular diseases]. - 2008. - Vol. 36(1). - P. 44 - 48.

7. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Додаток до Наказу МОЗ України № 384 від 24.05.2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії». [Електронний ресурс]. - Режим доступу: www.moz.gov.ua

8. Свищенко Е.П. Эссенциальная артериальная гипертензия / Е.П. Свищенко, Л.В. Безродная // Руководство по кардиологии / Под ред. В.Н. Коваленко - К.: Морион, 2008. - С. 444-480.

9. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом Medstat / Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов, В.Н. Хоменко, О.А. Панченко. - Донецк: Папакіца Е. К., 2006. - 214 с.

10. Murphy S.A. Resynchronization therapy in patient with narrow QRS (RethinQ - Presented at AHA 2007) [Електронний ресурс] / S.A. Murphy // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - Режим доступу: www.acc.org.

11. Features of an exceptionally narrow QRS data set / R. Childers, A. Holmes, M. Kocherginsky [et al.] // J. Electrocardiol. - 2008. - № 41. - P. 501-507.

12. National clinical guideline center. Hypertension. The clinical management of primary hypertension in adults. National institute for health and clinical excellence. Clinical guideline 127: Methods, evidence, and recommendations, 2011. - 247 p.

13. Коваленко В.М. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / В.М. Коваленко, М.І. Лутай, Ю.М. Сіренко. - К.: Бізнес Поліграф, 2007. - 128 с.

14. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complex [Електронний ресурс] / J.F. Beshai, R.A. Grimm, Sh.F. Nagueh [et al.] // NEJM. - 2007. - Режим доступу: www.nejm.org.

15. Grigioni F. Prolonged QRS and QTc interval and mortality / F. Grigioni, G. Piovaccari, G. Boriani // Heart. - 2008. - Vol. 94 (4). - P. 508-509.

Шевчук М.И. Прогностически значимые критерии влияния терапии ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокатора и их комбинации на вариабельность сердечного ритма, величину артериального давления и частоту сердечных сокращений у пациентов с артериальной гипертензией в классах продолжительности комплекса QRS ЭКГ и группах терапии.

В статье рассмотрены прогностически значимые критерии влияния терапии ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокатора и их комбинации на вариабельность сердечного ритма, величину артериального давления и частоту сердечных сокращений у пациентов с артериальной гипертензией в классах продолжительности комплекса QRS ЭКГ и группах терапии.

Ключевые слова: продолжительность комплекса QRS ЭКГ, артериальное давление, частота сердечных сокращений, вариабельность сердечного ритма, шагово-дискриминантный анализ

Резюме

Шевчук М.И. Прогностично значимі критерії впливу терапії інгібітору ангіотензинперетворювального ферменту, бета-адреноблокатора і їх комбінації на варіабельність серцевого ритму, величину артеріального тиску і частоту серцевих скорочень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в класах тривалості комплексу QRS ЕКГ і групах терапії.

У статті розглянуті прогностично значимі критерії впливу терапії інгібітору ангіотензинперетворювального ферменту, бета-адреноблокатора і їх комбінації на варіабельність серцевого ритму, величину артеріального тиску і частоту серцевих скорочень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в класах тривалості комплексу QRS ЕКГ і групах терапії.

Ключові слова: тривалість комплексу QRS ЕКГ, артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, варіабельність серцевого ритму, кроково-дискримінантний аналіз.

Summary

Shevchuk M.I. Prognostically significant criteria of the effect of treatment angiotensin converting enzyme inhibitor, beta-adrenoblocker and their combination on cardiac rhythm variability, blood pressure and heart rate the patients arterial hypertension in classes duration of the QRS complex of ECG and treatment groups.

Prognostically significant criteria of the effect of treatment angiotensin converting enzyme inhibitor, beta-adrenoblocker and their combination on cardiac rhythm variability, blood pressure and heart rate the patients arterial hypertension in classes duration of the QRS complex of ECG and treatment groups.

Key words: duration of the QRS complex of ECG, blood pressure, heart rate, heart rate variability, Stepwise discriminant function analysis.

Рецензент: д.мед.н., проф. Л.М. Іванова

ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ