

СИСТЕМНО-ЭНТРОПИЙНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛИПИДНОРМАЛИЗУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

Яшин Д.А.¹, Тырсин А.Н.², Калев О.Ф.¹, Геворгян Г.Г.³

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Челябинск, e-mail: yashid.chel@mail.ru;

²Научно-инженерный центр «Надежность и ресурс больших систем и машин» УрО РАН, Екатеринбург, e-mail: at2001@yandex.ru;

³Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург

Впервые проведен системно-энтропийный анализ эффективности липиднормализующих препаратов. Оценивалась энтропия липидной системы по компонентам «Общий холестерин», «Триглицериды», «Холестерин ЛПВП» при обследовании 219 пациентов с ишемической болезнью сердца. Энтропия – комплексная величина, характеризующая меру неупорядоченности (рассеяния составных элементов) и организованности (взаимной зависимости элементов) системы. Распределение липиднормализующих препаратов по степени снижения общей энтропии (в порядке убывания): Аторвастатин > Флувастатин > Ципрофибрат > Симвастатин > Ловастатин. Изменение энтропии составило: -1,495; -1,124; -0,983; -0,528; -0,2 соответственно. Уменьшение общей энтропии произошло главным образом за счет снижения энтропии хаотичности. Энтропия самоорганизации в группах пациентов, принимавших Аторвастатин, Ципрофибрат, не изменилась, а в группах пациентов, принимавших другие липиднормализующие препараты, увеличилась. Системно-энтропийный анализ может быть использован для комплексной оценки эффективности лекарственных средств.

Ключевые слова: системно-энтропийный анализ, энтропия, анализ энтропии, лечение дислипидемий, гиподислипидемические средства, эффективность статинов, лечение атеросклероза, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.

SYSTEM-ENTROPY ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS HYPOLIPIDEMIC DRUGS

Yashin D.A.¹, Tyrsin A.N.², Kalev O.F.¹, Gevorgyan G.G.³

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, e-mail: yashid.chel@mail.ru;

²Science and Engineering Center «Reliability and Resource of Large Systems and Machines», Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, e-mail: at2001@yandex.ru;

³Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg

The system-entropy analysis of the effectiveness of hypolipidemic drugs was carried out for the first time. The entropy of the lipid system was evaluated for the components "Total cholesterol", "Triglycerides", "HDL-cholesterol" in the survey of 219 patients with ischemic heart disease. Entropy is a complex quantity that characterizes the measure of disorder (scattering of constituent elements) and the organization (mutual dependence of elements) of the system. Distribution of hypolipidemic drugs according to the degree of decrease in total entropy (in decreasing order): Atorvastatin>Fluvastatin> Ciprofibrate> Simvastatin> Lovastatin. The change in entropy was: -1,495; -1,124; -0,983; -0,528; -0,2 respectively. The decrease in the total entropy was due mainly to a decrease in the entropy of randomness. The entropy of self-organization in groups of patients taking Atorvastatin, Ciprofibrate has not changed, and in groups of patients taking other hypolipidemic drugs increased. System-entropy analysis can be used for a comprehensive assessment of the effectiveness of medicines.

Keywords: system-entropy analysis, entropy, entropy analysis, dyslipidemia treatment, hypolipidemic drugs, the effectiveness of statins, treatment of atherosclerosis, prevention of cardiovascular diseases.

Применение лекарственных средств является важной составной частью лечения, профилактики заболеваний и укрепления здоровья населения. При этом врачи в клинической практике и исследователи при разработке новых лекарственных средств сталкиваются с проблемой оценки их эффективности. Применение медикаментозных препаратов сопровождается изменением многих параметров функционирования организма: одни увеличиваются, другие снижаются, третьи остаются на исходном уровне. Проблема

усложняется при одновременном применении нескольких препаратов ввиду потенцирования перекрестных взаимодействий, в т.ч. неблагоприятных. При этом следует отметить, что, в конечном счете, необходима комплексная, интегральная оценка эффективности лекарств на основе количественно измеримых показателей.

Для решения этой задачи целесообразно применение системно-энтропийного анализа, при котором человеческий организм или его отдельная система определяются энтропией – комплексной величиной, характеризующей меру неупорядоченности и организованности. Энтропия является фундаментальным свойством любых открытых систем (обменивающихся с окружающей средой веществом и энергией) с неоднозначным, т.е. вероятностным поведением [1]; учитывает неоднородность составных элементов и сложность связей между ними. Неконтролируемый рост энтропии в любой системе приводит, в конечном счете, к ее гибели.

Нами была показана возможность системно-энтропийного анализа (СЭА) по основным факторам риска (ФР) хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) в оценке состояния здоровья населения. Установлен рост энтропии от группы здоровых к практически здоровым и больным сердечно-сосудистыми и другими ХНИЗ [2]. В профилактической медицине широкое применение получили липиднормализующие препараты, особенно статины [3]. В ряде работ было показано, что дислипидемии являются не только фактором риска атеросклероза, но и других ХНИЗ и полипатий [4, 5]. Однако системно-энтропийный анализ липиднормализующих препаратов и других лекарственных средств ранее не проводился в клинической и профилактической медицине.

Цель исследования: оценить возможности системно-энтропийного анализа для комплексной оценки эффективности липиднормализующих препаратов.

Материал и методы. Системно-энтропийный анализ мы использовали как составную часть комплексной оценки липиднормализующего эффекта лекарственных средств для коррекции дислипидемии – основного ФР сердечно-сосудистых и других ХНИЗ [6].

В нашем исследовании мы изучали влияние препаратов на основные компоненты липидной системы, которые участвуют в атерогенезе. Компоненты липидной системы подразделяются на жирные кислоты и ацилглицеролы, фосфолипиды и сфинголипиды, стероиды (главным образом холестерол и его производные), характеризуются также лабораторно определяемыми уровнями общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), промежуточной плотности, хиломикрон, липопротеина (а), гомоцистеина, апо-белками и др. [7]. Построить модель, которая бы полностью определяла все классы липидов, учитывала все биологические параметры, их характеризующие,

описывала бы все уровни взаимодействия между составными элементами практически не представляется возможным. Липидная система является сложной, стохастической с вероятностным поведением и для математического анализа была подразделена на подсистемы, имеющие важное значение в атерогенезе, – «Общий холестерин», «Триглицериды», «Холестерин ЛПВП», т.е. на самые доступные лабораторно определяемые компоненты липидограммы. Липидная система характеризуется многомерной случайной величиной $\mathbf{Y} = (Y_1, Y_2, \dots, Y_m)$, где каждый элемент Y_i – это показатель функционирования одной из подсистем липидной системы (ОХС, ТГ или ХС ЛПВП). ХС ЛПНП, который является наиболее атерогенной фракцией липидов, нами не включен в анализ в качестве подсистемы, поскольку этот показатель, как правило, определяется расчетным способом по формуле Фридвальда на основе уровней ОХС, ХС ЛПВП и ТГ [8].

Поскольку липидная система является многомерной, стохастической, открытой и самоорганизующейся, то «энтропия может выступать в роли универсального параметра и идеально подходит для решения рассматриваемых задач о поведении сложных стохастических систем» [9, с. 14].

Расчет энтропии проводили по методике, описанной в [9]. Математическая формула расчета энтропии $H(\mathbf{Y})$ системы непрерывной случайной величины $\mathbf{Y} = (Y_1, Y_2, \dots, Y_m)$ имеет следующий вид:

$$H(\mathbf{Y}) = \sum_{i=1}^m \ln \sigma_{Y_i} + \sum_{i=1}^m \kappa_i + \frac{1}{2} \sum_{k=2}^m \ln(1 - R_{Y_k / Y_1 Y_2 \dots Y_{k-1}}^2),$$

где $\kappa_i = H(Y_i / \sigma_{Y_i})$ – энтропийный показатель типа закона распределения случайной величины Y_i ; $R_{Y_k / Y_1 Y_2 \dots Y_{k-1}}^2$ – индексы детерминации регрессионных зависимостей.

Более детально энтропийное моделирование многомерных стохастических систем изложено в [9].

В упрощенном виде расчет энтропии можно представить следующим образом:

Общая энтропия системы = сумма энтропий хаотичности подсистем + сумма энтропий самоорганизации подсистем

Или $H(\mathbf{Y}) = H(\mathbf{Y})_V + H(\mathbf{Y})_R$, где:

$H(\mathbf{Y})$ – **общая энтропия** представляет собой комплексную величину, характеризующую меру неупорядоченности и организованности (взаимной зависимости всех элементов) системы (\mathbf{Y}).

$H(\mathbf{Y})_V = \sum_{i=1}^m \ln \sigma_{Y_i} + \sum_{i=1}^m \kappa_i$ – **энтропия хаотичности** характеризует неопределенность,

неоднородность системы («разброс», колеблемость ее составных элементов). При ее увеличении общая энтропия увеличивается, т.е. система становится более нестабильной. При этом для расчета энтропии хаотичности не требуется информация о законе распределения компонентов подсистем и системы в целом, т.к. в формулу ее расчета входят две составляющие.

Первая $(H(\mathbf{Y})_{\sigma} = \sum_{i=1}^m \ln \sigma_{Y_i}$ – «энтропия хаотичности рассеяния»)

характеризует вклад степени рассеяния (разброса) всех элементов системы Y (определяется значениями средних квадратических отклонений случайных величин Y_i), вторая

$(H(\mathbf{Y})_{\kappa} = \sum_{i=1}^m \kappa_i$ – «энтропия хаотичности распределения») определяет вклад форм

распределения компонент многомерной случайной величины Y .

$H(\mathbf{Y})_R = \frac{1}{2} \sum_{k=2}^m \ln(1 - R_{Y_k / Y_1 Y_2 \dots Y_{k-1}}^2)$ – *энтропия самоорганизации* отражает взаимную

перекрестную зависимость всех элементов системы Y , т.е. показывает тесноту многомерной корреляционной взаимосвязи между компонентами системы вне зависимости от типа распределения. Рассчитывается через определение коэффициентов детерминации соответствующих регрессионных зависимостей по всем переменным, что в принципе позволяет определить, какая подсистема в наибольшей степени влияет на другие (или, соответственно, зависит от других).

В целом, энтропия обладает *триализмом* и «существуют три причины изменения энтропии многомерной случайной величины Y : изменение степени рассеяния ее компонент, изменение форм распределений ее компонент и изменение тесноты корреляционных связей между ее компонентами» [9, с. 94].

Расчет общей энтропии $H(\mathbf{Y})$ и других энтропийных показателей производили с помощью специально разработанной компьютерной программы «Программа вычисления энтропии случайного вектора» (свидетельство № 2017612851; зарегистрирована 03.03.2017 в реестре программ для ЭВМ). Алгоритм расчета представлен в аннотации к программе и более подробно в [9].

Ранее мы уже использовали системно-энтропийный анализ для оценки изменений в медико-биосоциальных системах. В [10] проведен энтропийно-динамический анализ динамики основных измеримых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в организованной популяции. В рамках данной работы определялась только динамика (изменение) энтропии ($\Delta H(\mathbf{Y})$). Впоследствии была разработана методика определения энтропии в «статике», т.е. при одномоментном измерении, с расчетом энтропии самоорганизации и хаотичности, но без выделения в последней $H(\mathbf{Y})_{\kappa}$, которая определяет

вклад форм распределения компонент подсистем и системы в целом. Результаты применения энтропийного моделирования для оценки состояния здоровья популяции с подробным математическим обоснованием изложены в [11].

Статистическая обработка результатов клинической части исследования проводилась с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica 7. Сопоставимость сформированных групп оценивали с помощью критерия множественных сравнений Краскелла – Уоллиса с последующим уточнением характера межгрупповых различий по U-критерию Манна-Уитни. Статистическую значимость различий при нормальном распределении и равенстве дисперсий (определяли по F-критерию Фишера) оценивали с помощью t-критерия, при ненормальном – с помощью критерия Вилкоксона (для связанных групп), Манна – Уитни (для несвязанных групп). Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Данные представлены в формате: $M \pm m (\sigma)$, где M – средняя (арифметическая) величина, m – средняя ошибка средней (арифметической) величины, σ – среднее квадратическое (стандартное) отклонение. Форму распределения выборки проверяли на основе комплексной оценки с учетом ГОСТ Р ИСО 5479–2002, а также непараметрических критериев Колмогорова – Смирнова и Лиллиефорса [12].

Характеристика групп клинического наблюдения. Для применения системно-энтропийного анализа с целью комплексной оценки эффективности лекарственных препаратов была сформирована выборка из клинической группы пациентов, принимавших участие в открытом исследовании по сравнительной эффективности, безопасности различных липиднормализующих препаратов (ЛНП) у пациентов с ИБС и другими ассоциированными с атеросклерозом заболеваниями [13].

Критерии включения. В группу пациентов для проведения системно-энтропийного анализа были включены пациенты с достоверным диагнозом ИБС, который устанавливался на основании клинических, лабораторных, инструментальных и ультразвуковых методов исследования с использованием стандартного опроса, велоэргометрической пробы, коронароангиографии (у части пациентов) и др. В выборку были включены 219 пациентов: мужчины – 139 (63,5 %), женщины – 80 (36,5 %). Пациенты принимали препараты из группы статинов: ловастатин, флувастатин, симвастатин, аторвастатин, а также фибратов: ципрофибрат. Далее в статье группы пациентов обозначены по названию – «Ловастатин», «Флувастатин», «Симвастатин», «Аторвастатин», «Ципрофибрат». Данные препараты включены в национальные клинические рекомендации по коррекции ДЛП [8]. Мужчины и женщины были включены в одну группу, поскольку нет данных о существенном влиянии пола на липиднормализующую активность ЛНП [3, 8]. Количество пациентов в каждой группе, распределение по полу, средний возраст указан в таблице 1.

Характеристика популяции клинического наблюдения по возрасту

Препарат	Количество наблюдений n (n мужчины / n женщины)	Средний возраст M±m (σ)
Ловастатин	44 (26 / 18)	60,3±1,01 (6,71)
Флувастатин	45 (29 / 16)	53,8±1,02 (6,86)
Симвастатин	62 (45 / 17)	54,4±1,12 (8,8)
Аторвастатин	42 (24 / 18)	57,0±1,26 (8,16)
Ципрофибрат	26 (15 / 11)	56,0±1,36 (6,95)
Итого	219 (139 / 80)	56,2±0,54 (8,0)

Примечание: M – средняя (арифметическая) величина; m – средняя ошибка средней (арифметической) величины; σ – среднеквадратическое (стандартное) отклонение.

В целом группы были сопоставимы по возрасту, за исключением группы «Ловастатин», где средний возраст был несколько выше, что, на наш взгляд, не повлияло серьезным образом на результаты исследования ввиду незначительности этого различия в абсолютных величинах. Средние (арифметические) дозы и минимальные/максимальные дозы (представлены в скобках) препаратов составили для групп: «Ловастатин» – 17,7 мг (10/20 мг), «Флувастатин» – 32,9 мг (20/40 мг), «Симвастатин» – 10,3 мг (10/20 мг), «Аторвастатин» – 9,2 мг (5/10 мг), «Ципрофибрат» – 100 мг. Все препараты применялись в виде оригинального лекарственного средства, за исключением Ловастатина (был использован препарат «Медостатин», MedochemieLtd (Кипр)). Относительно низкие дозы ЛНП в сравнении с современной практикой их применения объясняются тем, что нами накоплен большой опыт практического применения ЛНП на базе липидного центра клиники ЧелГМА (в настоящее время клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава РФ), который показал значительный липиднормализующий и, особенно, клинический эффект при использовании невысоких доз ЛНП при индивидуальном подходе [14].

Критерии исключения: а) заболевания печени с увеличением активности аланиновой (АЛТ), аспарагиновой трансаминаз (АСТ), общего билирубина; б) заболевания почек; г) применение любого гиполипидемического препарата в течение двух месяцев до начала исследования; д) вторичные ДЛП; в) повышенная чувствительность к группе используемых препаратов в анамнезе. Гиполипидемическая эффективность препаратов оценивалась по изменению уровней ОХС, ТГ, ХС ЛПВП через 1,5–2 мес. относительно исходного уровня. Клинические и биохимические исследования проводилось в лаборатории клиники ЧелГМА, лаборатории липидного обмена ЦНИЛ ЧелГМА. Лаборатории сертифицированы.

Концентрацию общего холестерина, ХС ЛПВП и триглицеридов сыворотки крови определяли ферментативным методом с помощью наборов LabSystems (Finland) на биохимическом анализаторе Solar – PF 1251. Взятие венозной крови для исследования липидного спектра проводили после 12–14-часового голодания. Определение всех биохимических показателей проводилось под внутрिलाбораторным контролем качества при помощи контрольных сывороток фирмы «Human» (Германия).

Результаты собственных исследований и их обсуждение. Сравнительная эффективность липиднормализующих препаратов представлена в таблице 2.

Таблица 2

Сравнительная эффективность липиднормализующих препаратов

Препарат (n)	Исходный уровень ОХС M±m (σ)	Через 1,5 мес. лечения M±m (σ) (+/- %)	Исходный уровень ТГ M±m (σ)	Через 1,5 мес. лечения M±m (σ) (+/- %)	Исходный уровень ХС ЛПВП M±m (σ)	Через 1,5 мес. лечения M±m (σ) (+/- %)
Ловастатин (44)	6,56±0,15 (1,0)	4,73±0,12* (0,78) -27,9 %	1,41±0,09 (0,57)	1,1±0,065** (0,43) -21,3 %	1,19±0,03 (0,22)	1,18±0,03 (0,2)
Флувастатин (45)	6,34±0,18 (1,19)	5,17±0,13* (0,87) -18,5 %	1,57±0,11 (0,72)	1,45±0,1 (0,67)	1,19±0,04 (0,25)	1,24±0,03 (0,2)
Симвастатин (62)	7,11±0,17 (1,38)	5,16±0,12* (0,99) -27,4 %	1,89±0,13 (1,04)	1,46±0,08** (0,61) -22,8 %	1,16±0,03 (0,23)	1,19±0,03 (0,2)
Аторвастатин(42)	6,98±0,195 (1,27)	4,79±0,18* (1,18) -31,4 %	2,34±0,28 (1,84)	1,59±0,1*** (0,67) -32,1 %	1,07±0,03 (0,2)	1,1±0,03 (0,18)
Ципрофибрат(26)	6,86±0,19 (0,98)	5,72±0,17* (0,85) -16,6 %	2,9±0,33 (1,7)	1,49±0,13* (0,68) -48,6 %	1,07±0,04 (0,19)	1,23±0,03** (0,15) +14,9 %

Примечание: М – средняя (арифметическая) величина; m – средняя ошибка средней (арифметической) величины; σ – среднеквадратическое (стандартное) отклонение; +/- % – изменение (повышение (+) или уменьшение (-)) показателя в процентах относительно исходного уровня (указывается при достоверных отличиях); * - уровень значимости между представленной и соответствующей исходной группой p<0,001; ** – p<0,01; *** – p<0,05.

При комплексной оценке липидного спектра исходных групп следует отметить, что группы «Аторвастатин», «Ципрофибрат» были с более выраженными атерогенными изменениями уровней липидов. По исходным уровням ОХС «Ловастатин» отличался от «Симвастатина» (p<0,05); «Флувастатин» от «Симвастатина» (p<0,01), «Аторвастатина» (p<0,05). Колебания не превышали 12 %. Следует отметить, что целью данного исследования является применение и оценка возможностей нового метода анализа медико-биологических систем в дополнение к существующим. Именно поэтому нами была использована такая выборка пациентов из реальной клинической практики, когда в условиях наличия различий в уровнях анализируемых параметров, либо недостаточного количества наблюдений, ограниченности ресурсов необходимо делать предварительные выводы, а существующие методики не позволяют этого. Именно в таких ситуациях наиболее полно раскрываются

возможности системно-энтропийного анализа.

По гиполипидемической активности (снижению уровней ОХС и ТГ) статины распределились следующим образом (в порядке убывания): Аторвастатин > (Симвастатин = Ловастатин) > Флувастатин, что находится в соответствии с результатами других исследований [15]. При этом следует отметить, что в нашем исследовании соответствующий гиполипидемический эффект достигался применением меньших доз препаратов. Наибольшей гипотриглицеридемической активностью обладал «Ципрофибрат» (различия достоверны относительно «Ловастатина», «Флувастатина», «Симвастатина»), что закономерно, учитывая его механизм действия. Применение «Ципрофибрата» также привело к достоверному повышению ХС ЛПВП.

Гиполипидемические (липидкорректирующие) эффекты ЛНП при сравнительном анализе их эффективности не всегда приобретали статистически значимый характер вследствие недостаточного количества наблюдений. Именно в таких случаях, когда требуется предварительная оценка результатов исследования при ограниченной выборке, либо когда даже при достаточном числе наблюдений небольшой размах различий не позволяет принять однозначного решения в пользу того или иного препарата (метода и т.п.), особую значимость приобретает СЭА, отражающий характер и динамику энтропии.

Результаты проведенного нами системно-энтропийного анализа ЛНП представлены в таблице 3. По «гипоэнтропийному» эффекту ЛНП распределились следующим образом (в порядке убывания динамики общей энтропии $\Delta H(Y)$): Аторвастатин > Флувастатин > Ципрофибрат > Симвастатин > Ловастатин. Сравнение проведено по абсолютным численным значениям, а не по относительным коэффициентам (по изменению в процентах относительно исходного уровня), поскольку такой подход, по-видимому, более соответствует физическому смыслу энтропии, хотя этот вопрос требует дальнейшего изучения и методологического обоснования. Изменение общей энтропии произошло, главным образом, за счет снижения энтропии хаотичности и, в гораздо меньшей степени, за счет изменения энтропии самоорганизации. Особенно это характерно для «Аторвастатина» и «Ципрофибрата», где она ($\Delta H(R)$) практически не изменилась. В то же самое время для других препаратов изменение энтропии самоорганизации произошло в «положительном» поле ($\Delta H(R)$ около 0,2), что увеличило общую энтропию, т.е. взаимосвязь между элементами системы у них уменьшилась.

Таблица 3

Данные системно-энтропийного анализа по препаратам

Препарат	Данные СЭА до лечения	Данные СЭА после лечения	Динамика энтропии $\Delta H(Y)$
Ловастатин	$H(I)= 1,792$	$H(I)= 1,383$	$\Delta H(I)= -0,409$

	$H(R) = -0,539$ $H(Y) = 1,25$	$H(R) = -0,331$ $H(Y) = 1,05$	$\Delta H(R) = 0,208$ $\Delta H(Y) = -0,2 (-16,0 \%)$
Флувастатин	$H(V) = 2,7605$ $H(R) = -0,657$ $H(Y) = 2,103$	$H(V) = 1,383$ $H(R) = -0,404$ $H(Y) = 0,979$	$\Delta H(V) = -1,378$ $\Delta H(R) = 0,253$ $\Delta H(Y) = -1,124 (-53,4 \%)$
Симвастатин	$H(V) = 2,995$ $H(R) = -0,772$ $H(Y) = 2,223$	$H(V) = 2,283$ $H(R) = -0,587$ $H(Y) = 1,696$	$\Delta H(V) = -0,712$ $\Delta H(R) = 0,184$ $\Delta H(Y) = -0,528 (-23,8 \%)$
Аторвастатин	$H(V) = 3,673$ $H(R) = -0,375$ $H(Y) = 3,298$	$H(V) = 2,108$ $H(R) = -0,304$ $H(Y) = 1,804$	$\Delta H(V) = -1,565$ $\Delta H(R) = 0,071$ $\Delta H(Y) = -1,495 (-45,3 \%)$
Ципрофибрат	$H(V) = 2,377$ $H(R) = -0,466$ $H(Y) = 1,911$	$H(V) = 1,364$ $H(R) = -0,436$ $H(Y) = 0,928$	$\Delta H(V) = -1,013$ $\Delta H(R) = 0,03$ $\Delta H(Y) = -0,983 (-51,4 \%)$

Примечание: $H(V)$ – энтропия хаотичности; $H(R)$ – энтропия самоорганизации; $H(Y)$ – общая энтропия системы; $\Delta H(Y)$ – динамика (изменение относительно исходного уровня) энтропии в абсолютных числах (в скобках приведены данные, выраженные в процентах); СЭА – системно-энтропийный анализ.

Хотелось бы также обратить внимание еще на несколько моментов в плане применения СЭА. Системно-энтропийный анализ дает более глубокую оценку сущности, характера изменения исследуемых количественных параметров, т.е. показывает, было ли это изменение равномерным и организованным во всей системе. Выяснить это, проводя анализ по отдельности для каждого вариационного ряда подсистемы, например, по изменению дисперсии, в большинстве случаев не удастся. Так, в группе «Флувастатин» изменения σ были небольшими, в то время как снижение общей энтропии и, в частности, энтропии хаотичности ($\Delta H(V) = -1,378$) было значительным.

Системно-энтропийный анализ можно применять для оценки безопасности ЛНП и в целом лекарственных средств. Например, наиболее часто встречающимся серьезным побочным эффектом статинов является их гепатотоксичность. Для ее комплексной оценки с получением количественно измеряемого показателя (можно назвать его «индекс гепатотоксичности») с возможностью дальнейшего статистического сопоставления с другими препаратами можно провести СЭА по подсистемам: АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочная фосфатаза, общий билирубин.

Результаты исследования показывают, что целесообразно использовать термин липиднормализующие препараты, а не гиполипидемические, поскольку их применение приводит к снижению атерогенных фракций липидов, увеличению ХС ЛПВП, а также нормализации энтропии липидной системы.

Мы полагаем, что предложенный нами системно-энтропийный подход для анализа липидкорректирующей активности липиднормализующих препаратов имеет универсальное значение и может быть использован для комплексной оценки эффективности и безопасности лекарственных средств.

Выводы

1. Распределение липиднормализующих препаратов по степени снижения общей энтропии по компонентам липидной системы «Общий холестерин», «Триглицериды», «Холестерин ЛПВП» выглядит следующим образом (в порядке убывания): Аторвастатин > Флувастатин > Ципрофибрат > Симвастатин > Ловастатин.

2. Уменьшение общей энтропии произошло главным образом за счет снижения энтропии хаотичности. Энтропия самоорганизации в группах пациентов, принимавших Аторвастатин, Ципрофибрат, не изменилась, а в группах пациентов, принимавших другие липиднормализующие препараты, ее изменение привело к увеличению общей энтропии.

Список литературы

1. Климонтович Ю.Л. Введение в физику открытых систем / Ю.Л. Климонтович. – М.: Янус-К, 2002. – 284 с.
2. Анализ энтропии популяции при профилактике хронических неинфекционных заболеваний / Д.А. Яшин [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/123-18325> (дата обращения: 07.11.2017).
3. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J, 2016, vol. 37, no. 39, pp. 2999-3058.
4. Тот П.П. Нарушения липидного обмена / П.П. Тот, К.К. Мэки; пер. с англ., под ред. В.В. Кухарчука. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 272 с.
5. Мамедов М.Н. Международные клинические исследования в кардиологии (2010–2013 годы) / М.Н. Мамедов, С.Г. Канорский, К.К. Бадейникова. – М.: Кардиопрогресс, 2014. – 80 с.
6. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний. Рекомендации. – М., 2013. – 136 с.
7. Parhofer K.G. Dyslipoproteinemia – Strategies for Diagnosis and Therapy / K.G. Parhofer. – Bremen: UNI-MED, 2008. – 84 p.
8. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. V пересмотр. Рекомендации. – М., 2012. – 50 с.
9. Тырсин А.Н. Энтропийное моделирование многомерных стохастических систем [Текст] / А.Н. Тырсин. – Воронеж: Научная книга, 2016. – 156 с.
10. Яшин Д.А. Применение метода энтропийно-динамического моделирования медико-биологических систем для анализа динамики основных измеримых факторов риска

сердечно-сосудистых заболеваний в организованной популяции / Д.А. Яшин, О.В. Ворфоломеева // Врач-аспирант. – 2013. – № 3.1 (58). – С. 225-232.

11. Оценка состояния здоровья популяции на основе энтропийного моделирования / А.Н. Тырсин А.Н. [и др.] // Математическая биология и биоинформатика. – 2015. – Т. 10. – № 1. – С. 206-219. [Электронный журнал]. URL: [http:// www.matbio.org/2015/Tyrsin_10_206.pdf](http://www.matbio.org/2015/Tyrsin_10_206.pdf) (дата обращения: 28.11.2017).

12. Лемешко Б.Ю. Критерии проверки отклонения распределения от нормального закона: руководство по применению / Б.Ю. Лемешко. – Новосибирск: Изд-во НГТУ, 2014. – 192 с.

13. Калев О.Ф. Эпидемиология, профилактика, лечение гиперхолестеринемии и дислипидемий / О.Ф. Калев, Л.М. Яшина. – Челябинск: Изд-во ЧелГМА, 2004. – 226 с.

14. Яшина Л.М. Эпидемиологические, организационные и научные основы управления и контроля дислипидемий на индивидуальном и популяционном уровнях: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Л.М. Яшина. – Оренбург, 2005. – 47 с.

15. Jones P.H., Kafonek S., Jaurora I., et al. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The CURVES Study) // Am. J. Cardiol. 1998. Vol. 81. P. 582–587.