

НОВЫЙ МЕТОД ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ АПФ

Шкарин В.В., Бельх О.С., Гурвич Е.В., Ольховская Е.А., Ефремова Л.Г., Цыганова А.В.,
Руженцова У.Ю., Шилина Н.Т. Сидорова Н.В.

Нижегородская государственная медицинская академия

Резюме

В работе, на примере энама, представлена новая оригинальная методика оценки гипотензивного действия препаратов. Данная методика основана на первичном анализе данных суточного мониторирования артериального давления, с последующим переводом их в графическую форму распределения вероятностей значений АД на плоскости. Получаемую при этом картину авторы назвали ареалом гипертензии. В нём авторы различают ядро, периферию гипертензии, предлагают методику расчёта многих показателей, характеризующих ареал. Гипотензивное действие оценивают по изменению площадей ареала в процессе терапии. Предлагается классификация гипотензивного эффекта. Произведено разделение пациентов, получавших энам, на 3 группы, в зависимости от степени выраженности гипотензивного эффекта, с помощью нейросети. Дается характеристика гипотензивного эффекта в каждой группе с рассматриваемых позиций.

Ключевые слова: визуальные данные суточного мониторирования АД, гипотензивный эффект, энам.

История развития суточного мониторирования артериального давления (СМАД) приближается к полувековому юбилею. СМАД стало рутинным и обязательным исследованием при оценке гипотензивного эффекта препаратов. Вместе с тем, весь этот процесс усовершенствования направлен по традиционному руслу построения и оценке суточных кривых артериального давления (АД) и их расчетных показателей, ставших стандартом. Принципиально новых подходов к интерпретации результатов СМАД, основанных на имеющихся к настоящему времени разработках математики и статистики и их составляющих, позволяющих по новому и более комплексно взглянуть на систему поддержания АД, в литературе не встречается. Нами в 1998 г. [1] предложен метод **визуально-ориентированного представления данных СМАД (ВОПСМАД)**. Суть его заключается в том, что полученные в течение суток данные СМАД представляются графически в виде плотности распределения вероятности значений систолического АД (САД) и диастолического (ДАД) в течение суток на плоскости и в 3х-мерном виде.

Цель работы — оценить на примере энама (“Dr. Reddis”) эффективность гипотензивной терапии с позиции визуально ориентированного представления данных СМД.

Материал и методы

В исследование были включены 20 пациентов с АГ 2 — 3 степени по классификации ВОЗ МОГ, 1999 (преимущественно — со 2-й) без клинически выраженной сопутствующей патологии, требующей приема препаратов, а также не имеющие ассоциированных состояний. Средний возраст — $54 \pm 7,32$ года; мужчин — 13, женщин — 7. Пациентам проводилось исходное суточ-

ное мониторирование АД (СМАД) на безлекарственном фоне (отмывочный период — мин. 48 часов). СМАД проводилось по стандартной методике [6], с поправкой Prasad [2]. Далее назначался энам в суточной дозе 20 мг, разделенной на 2 приема. Спустя 30 дней от начала приема энама, проводилось повторное СМАД. Кроме традиционных цифровых среднесуточных показателей САД и ДАД и их производных, до и на фоне терапии изучались карты ВОПСМАД.

Технология обработки первичной информации СМАД (создание карты ВОПСМАД)

Первичные данные по цифрам АД, после считывания информации с суточного монитора АД, заносятся в систему координат, где ось X представлена величиной ДАД, а ось Y — величиной САД (рис. 1). Вся плоскость внутри координатной системы поделена на 4 больших зоны (1-4), соответствующих: нормальным значениям АД (САД $\leq$ 140, ДАД $\leq$ 90) — зона 1, изолированной систолической АГ (САД $>$ 140, ДАД $<$ 90) — зона 2, изолированной диастолической АГ (САД $<$ 140, ДАД $>$ 90) — зона 3, и собственно АГ — зона 4 (САД $>$ 140, ДАД $>$ 90), разделенной, в свою очередь, на подзоны, в соответствии с классификацией величин АД по ВОЗ МОГ, 1999. Частота встречаемости определенного уровня АД, по данным СМАД, наносится на эту плоскость и представлена определенным цветом (в черно-белом варианте — оттенком серого). При объемном изображении высота пиков соответствует величине вероятности попадания значений АД в соответствующую зону. Вариант ВОПСМАД у пациента, не имеющего АГ, представлен на рис. 2. Внизу — плоскостное изображение распределения вероятностей, сверху — объемное. Далее на

плоскостном изображении измеряли площадь всей получившейся фигуры в пикселях, а также площадь части фигуры, попадающей в каждую из 4-х зон. Оценивали процент площади, занимаемый фигурой, по отношению ко всей плоскости в целом, а также проценты площади фигуры, попадающей в каждую из 4-х зон, по отношению к площади всей фигуры. Таким образом, получаем формулу ареала распространения гипертензии, состоящую из 5 цифр: {По| Пн, Пс, Пд, Псд}, где По — процент площади всей фигуры по отношению к площади всей плоскости; Пн — процент площади фигуры, попадающей в зону 1, т.е. нормального АД; Пс — процент площади фигуры, попадающей в зону 2, Пд — процент площади фигуры, попадающей в зону 3 и Псд — процент площади фигуры, попадающей в зону 4. Конкретный пример, иллюстрирующий расчеты, показан на рис. 3. Вверху — исходная карта ВОПСМАД, внизу — схематичное изображение фигуры на плоскости с оконтуренными площадями по зонам. На каждого пациента строили две карты ВОПСМАД — до терапии и после 30-дневного приема препарата. Показатели первой карты имеют индекс 1, показатели второй — 2.

Оценка гипотензивного эффекта по картам ВОПСМАД

Количественная оценка.

Оценивали изменение вышеозначенных площадей в процессе терапии. Рассчитывали следующие показатели: dПо — изменение показателя По в процессе терапии, dПн — изменение показателя Пн, dПс — изменение показателя Пс, dПд — изменение показателя Пд, dПсд — изменение показателя Псд. Положительные значения этих показателей свидетельствуют об уменьшении их в процессе терапии, отрицательные — об увеличении.

Помимо этого, оценивали выраженность гипотензивного эффекта традиционным способом, высчитывая изменения САД (dСАД) и ДАД (dДАД).

Интегральный гипотензивный эффект (ИГЭ) — учитывает изменения как САД, так и ДАД и определяется исходя из геометрического подхода, основанного на теореме Пифагора (см. РКЖ №2).

Качественная оценка.

Качественную оценку проводили визуально: во-первых, сравнивая 2 карты каждого пациента, а во-вторых, создавая анимационный файл, в формате avi, основанный на принципе морфинга (перехода одного изображения в другое). В качестве первого изображения выступала 1-я карта ВОПСМАД, в качестве второго — 2-я. Заданные параметры перехода — 28

САД

140

2	4,7	4,8	4,9
	4,4	4,5	4,6
	4,1	4,2	4,3
1	3		
0	90	ДАД	

Рис. 1. Исходная форма для ВОПСМАД

фреймов, по 7 фреймов в секунду. Таким образом создается четырехсекундный фильм, отражающий гипотензивный эффект в динамике. Предварительно нами была создана рабочая классификация гипотензивного эффекта [7], по которой и проводилась оценка (рис. 4):

Смещение
Коллабирование
Коллабирование со смещением
Экспансия
Фрагментация
Фрагментация со смещением.
Экспансия со смещением
Одностороннее смещение (2 варианта)

Кроме того, в классификацию добавляются сведения о состоянии ядра и периферии гипертензии (фигуры). Смысл этих, вновь вводимых, терминов иллюстрирован на рис. 5. При этом периферия может быть агрессивной, когда она находится за пределами зоны 1 и неагрессивной, если она расположена в зоне 1. Различаем также ближнюю и дальнюю периферию. Периферия также может смещаться, уменьшаться, исчезать и появляться. Ядро может фрагментироваться, консолидироваться, коллабировать и экспансироваться.

Дизайн обработки данных

Вначале проводили расчеты по блоку дескриптивной статистики с вычислением средних величин и среднеквадратичного отклонения, а также проверяли нормальность распределений показателей. Данные представлены в виде $M \pm \Delta$, где M — средняя арифметическая величина показателя, Δ — его среднеквадратичное отклонение. Далее проводили оценку достоверности различий изучаемых показателей до и после 30-дневного приема энала, с помощью критерия Манна-Уитни. Проводили стратификацию пациентов с помощью нейросетевой технологии — карт Кохонена, в программе ENP, по рекомендованному в руководстве к

Таблица 1
Показатели до и после лечения энамом

Показатели площадей ареала гипертензии и АД	Значение		Достоверность различий
	До лечения	После лечения	
По %	18,59 ± 5,3	13,98 ± 5,7	0,0207
Пн %	18,05 ± 10,1	32,2 ± 20	0,0222
Пс %	12,25 ± 9,6	10,85 ± 9,765	0,56
Пд %	19,33 ± 11,99	26,99 ± 13,6	0,11
Псд %	48,4 ± 16,2	29,9 ± 23,9	0,013
САД мм рт.ст.	139 ± 10,14	130 ± 11,96	0,0172
ДАД мм рт.ст.	90,2 ± 7,85	85,45 ± 9,58	0,08

программе алгоритму. В выделенных 3-х группах пациентов проводили однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) для выявления достоверности различий. В качестве фактора выступала принадлежность к одной из групп, выделенных при нейросетевом анализе. Для выявления связей между показателями эффективности гипотензивного эффекта, определяемых с помощью ВОПСМАД, и традиционными показателями — dСАД, dДАД — проводили корреляционный анализ по Спирмену и кластерный анализ переменных, отражающих этот эффект. Использовали алгоритм Варда [8].

Результаты

Как видно из табл. 1, по всей группе пациентов энам за 30-дневный срок применения достоверно уменьшал ареал гипертензии. Формула ареала до лечения — {18,6±18; 12,3; 19,3; 48,4}, формула после лечения — {13,98±32; 10,8; 27; 30}. Общая площадь ареала уменьшилась на 4,61 ± 6,34%. Зона 1 достоверно увеличилась на 14,2 ± 18,3%. Существенно и достоверно уменьшилась зона 4 — на 18,5 ± 22,99%. Зоны 2 и 3 в процессе терапии существенно свою площадь не изменяли: dПс = 1,4 ± 8,4%, dПд = — 7,66 ± 13,4%.

Большие значения среднеквадратичного отклонения по каждой величине показывают явно неоднородный эффект энама на изучавшиеся показатели. Для

Таблица 2
Средние величины показателей гипотензивного эффекта в группах, полученные после нейросетевого разделения

Показатели	Группы			Достоверное различие по группам
	1	2	3	
dСАД (%)	6,67	12,6	- 2,57	1-3; 2-3
dДАД (%)	5,23	11,9	- 1,46	2-3
dПо (%)	7,96	6,86	- 2,11	1-3; 2-3
dПн (%)	- 17,4	- 25	0,925	1-3; 2-3
dПс (%)	1,41	4,17	- 1,37	Нд
dПд (%)	- 10,6	- 12,4	1,08	Нд
dПсд (%)	26,7	33,3	- 7,2	

стратификации пациентов по выраженности влияния препарата на ареал гипертензии было проведено нейросетевое разделение всех пациентов на 3 группы. Средние значения показателей гипотензивного эффекта по группам представлены в табл. 2. Усредненные формулы ареала гипертензии в группах следующие: 1-я группа (8 пациентов) с умеренным гипотензивным эффектом энама по традиционной оценке — {21,9; 18,6; 16,7; 15,8; 49}, 2-я группа (6 пациентов) с хорошим эффектом — {17,2; 12,3; 8,87; 21,8; 57,1}, 3-я (6 пациентов) — с отсутствием или инверсией гипотензивного эффекта — {15,6; 23,1; 9,78; 21,6; 39}.

Таким образом, группа с умеренным эффектом отличается наибольшим ареалом гипертензии, наибольшей площадью гипертензии, попадающей в зону 2 — изолированной систолической гипертензии и наименьшей площадью зоны 3 — изолированной диастолической гипертензии. Наибольшим изменениям в процессе лечения подверглись 4, 1 и 3 зоны, в порядке значимости изменений. Изменения площади во второй зоне незначительны. При этом 4-я зона уменьшалась, а 1-я и 3-я увеличивались. То есть, гипотензивный эффект в этой группе происходил за счет смещения значений из 4-й зоны в 1-ю и в меньшей степени — в 3-ю. Группа с хорошим эффектом характеризуется наибольшей площадью приходящейся на зону 4 — систоло-диастолической гипертензии, большими значениями площади в зоне 3 и незначительной площадью покрытия в зонах 1 и 2. Гипотензивный эффект в этой группе протекал примерно так же, как и в предыдущей, с небольшим отличием, заключающимся в незначительном уменьшении площади 2-й зоны. В группу с отсутствием эффекта вошли пациенты с исходно самыми низкими значениями АД, по данным СМАД, значительной площадью покрытия третьей зоны и невысокими значениями площадей 1-й и 4-й зон. В отличие от других групп, ареал гипертензии в этом случае увеличился и, хотя эти изменения незначительны, их характер противоположен описанному выше. Здесь наблюдается уменьшение лишь одной площади гипертензии — 2-й зоны, причем — незначительное, тогда как зона 1 осталась практически неизменной, а представительство в зоне 4 увеличилось на 7%.

Качественная оценка гипотензивного эффекта представлена в табл. 3. К позитивным изменениям ареала гипертензии, в процессе терапии, следует отнести коллабирование, смещение, коллабирование со смещением. К менее позитивным изменениям относятся одностороннее смещение и смещение с фрагментацией. Неблагоприятны такие изменения ареала, как фрагментация, его неизменность, экспансия и обратное смещение. Среди пациентов 2-й группы, оцененной традиционными методами как имеющих хороший гипотензивный эффект, встречались только 2 варианта изменения ареала, отнесенных нами к благоприятным

Таблица 3

Качественная оценка гипотензивного эффекта
в группах

Эффект	1	2	3
“АРЕАЛ”			
Коллабирование	2	нет	нет
Коллабирование со смещением	4	4	нет
Смещение	нет	2	нет
Смещение с фрагментацией	1	нет	1
Незначительные изменения	1	нет	нет
Экспансия	нет	нет	4
Фрагментация	нет	нет	1
“ЯДРО”			
Консолидация	6	2	1
Фрагментация	2	нет	3
Экспансия	нет	нет	1
Неизменно	нет	4	1
“АГРЕССИВНАЯ ПЕРИФЕРИЯ”			
Исчезновение	2	2	нет
Уменьшение	2	нет	1
Смещение	2	нет	1
Неизменно	2	4	2
Активация	нет	нет	2

– смещение и коллабирование со смещением. Среди пациентов с умеренной гипотензивной эффективностью знамя в 6 из 8 случаев наблюдался благоприятный вариант, в 1 — менее благоприятный и в одном — неопределенный. Наконец, в группе 3 все пациенты имели неблагоприятные изменения ареала.

Что касается ядра гипертензии, то также наибольшее количество пациентов, имеющих неблагоприятные изменения в виде фрагментации и экспансии ядра, наблюдалось в 3-й группе, в то время как в 1-й лишь в 2х случаях отмечалась фрагментация, а во 2-й группе неблагоприятные сдвиги не проявлялись вообще.

Менее определенные результаты получены в плане воздействия препарата на агрессивную периферию гипертензии, однако в целом можно говорить о более благоприятных изменениях во 2-й группе, по сравнению с третьей.

Типичные примеры благоприятного и неблагоприятного изменений ареала гипертензии, ядра и периферии под воздействием монотерапии энамом приведены на рисунках ба и бб, соответственно. У первого пациента (рис. ба), энам вызвал эффект коллабирования ареала со смещением. При этом ареал практически перестал выходить за зону 1. Отмечается также небольшое уменьшение размеров ядра, смещение его также в зону 1 и

Таблица 4

Коэффициенты корреляции между
показателями “ареала” гипертензии и показателями
эффективности препарата

	dСАД	dДАД	ИГЭ
dПо	0,7 (0,0022)	0,636 (0,0055)	0,682 (0,0029)
ДПн	-0,863 (0,0002)	-0,82 (0,0004)	-0,854 (0,0002)
dПс	0,215 (нд)	0,27 (нд)	0,24 (нд)
dПд	-0,5725 (0,013)	-0,494 (0,03)	-0,546 (0,017)
dПсд	0,8964 (0,0001)	0,7796 (0,0007)	0,8575 (0,0002)

Примечание: в скобках указана достоверность коэффициентов корреляции.

фрагментация его на 2 сегмента, в пределах первой зоны. Остаются участки агрессивной периферии, но они приблизились к границам зоны 1. Второй пациент (рис. бб), с неблагоприятными изменениями характеризуется экспансией с некоторой фрагментацией ареала, появлением агрессивной периферии и экспансией и фрагментацией ядра.

Основными и привычными критериями гипотензивного действия любого препарата являются изменения САД и ДАД на фоне его приема. В этой связи осуществлена попытка оценить, какие из предлагаемых показателей изменения ареала гипертензии наиболее близки к привычным критериям оценки и как они с ними соотносятся. Для этой цели был проведен кластерный анализ всех использованных переменных, отражающих гипотензивный эффект. Результаты анализа представлены на дендрограмме (рис. 7). Видно, что наиболее близким показателем к традиционным (dСАД, dДАД) и универсальному — ИГЭ, из показателей изменения ареала, является показатель изменения площади зоны 4 — dПсд, объединенные в 1 кластер. Менее близки изменения площади всей фигуры в целом и

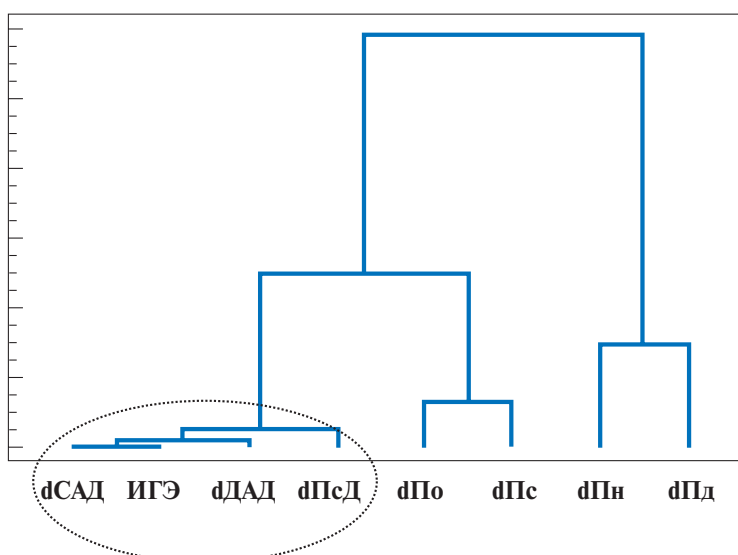


Рис. 7. Дендрограмма (по данным кластерного анализа)

площади зоны 2. К наиболее отдаленным показателям кластерный анализ отнес изменения площадей зоны нормального АД и зоны 3. Корреляционный анализ (табл. 4) также показывает наибольшую связь традиционных показателей и ИГЭ с dПсд. Высокие коэффициенты корреляции, с большой степенью достоверности, отмечаются и у остальных показателей ареала, кроме dПс, достоверно не связанного ни с одним из изучавшихся показателей.

Заключение

Качественная оценка гипотензивного эффекта по ВОПСМАД технологии может существенно дополнить представление о гипотензивном действии того или иного препарата, а также различных их комбинаций. При таком подходе предполагается более обоснованное назначение комбинированной терапии, состоящей из препаратов, затрагивающих

различные составляющие ареала гипертензии. Кроме того, возможна более тонкая оценка гипотензивного эффекта, а также визуализация и анимация его.

Выводы

С позиций визуально ориентированного представления СМАД, энам достоверно уменьшает ареал гипертензии, преимущественно за счет зоны систоло-диастолической АГ, слабо влияя на зоны, соответствующие изолированному повышению САД и ДАД.

Гипотензивный эффект энама, по влиянию на ареал гипертензии, неоднороден. Можно выделить 3 группы с различными изменениями ареала и характеризующих его показателей.

Качественная оценка гипотензивного эффекта препаратов существенно дополняет представление об их гипотензивном действии.

Литература

1. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение/ Под ред. Проф. В.С. Моисеева. М.1999.С.234
2. Шкарин В.В. Возможное значение пропорции “золотого сечения” в структуре артериального давления при артериальной гипертензии// Нижегородский мед. журнал. 1999; 1: 62 — 63.
3. Prasad N., MacFadyen R.J., Ogston S.A., et al. Hypertens. 1995; 3: 291-295.
4. Шкарин В.В. Материалы круглого стола “Контргипотензивные механизмы. Стратегия преодоления...Первые шаги”// Нижегородский мед. ж. 2001; 4: 138 — 142.
5. Дюк В.А. Обработка данных на ПК в примерах/ СПб:Питер.1997.С.240.

Abstract

The work, using Enam as an example, provides a new original evaluation method for hypotensive action of drugs. The method is based upon primary analysis of daily blood pressure monitoring data with subsequent transformation into a graphic form of BP values likelihood distribution over a plane. The authors called the image obtained in this manner hypertension areal. The authors distinguish a core and a peripheral part of hypertension areal, proposing an evaluation method for many characteristic parameters. Hypotensive action is evaluated by changes in areal square over time. Patients receiving Enam were divided into 3 groups depending on the extent of hypotensive effect, by means of a neural network. Hypotensive effect is characterized based on the proposed standpoints for each group.

Keywords: imaging data of daily BP monitoring, hypotensive effect, Enam.

Поступила 12/03-2003