

УДК 616.12-008.331.1:615.22.2

НЕЙРОСЕТЕВОЙ ПОДХОД К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ЛАЦИДИПИНА, ДИЛТИАЗЕМА И ИХ КОМБИНАЦИИ С ЭНАЛАПРИЛОМ У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

© *Рябченко С.В., Поветкин С.В.*

**Кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии
Курского государственного медицинского университета**

В работе исследовалась возможность применения нейросетевого метода прогнозирования фармакодинамических эффектов лацидипина, дилтиазема и их сочетания с эналаприлом у больных с артериальной гипертонией 2-3 степени. Методами исследования служили: нейросетевой анализ, доплерэхокардиография, оценка казуального артериального давления. Получены результаты, подтверждающие адекватность использования нейросетевой технологии для решения задач прогнозирования. Комплексное использование трех нейроконсилиумов позволяло с определенной степенью надежности выбрать начальную схему фармакотерапии больных с артериальной гипертонией, обеспечивающую развитие, как минимум, частичного гипотензивного эффекта и уменьшение исходной гипертрофии левого желудочка. Повышение точности прогноза указанных эффектов достигалось применением из каждого консилиума отдельных нейросетей, имеющих наилучшую структурную организацию, оцениваемую по итогам работы сетей. На основе последних разработан алгоритм выбора стартовой терапии больных с артериальной гипертонией 2-3 степени, использующий интерактивные прогностические программы.

Ключевые слова: артериальная гипертония, нейросеть, лацидипин, дилтиазем.

THE NEURAL NETWORK APPROACH TO PROGNOSTICATING PHARMACODYNAMIC EFFECTS OF LACIDIPIN, DILTIAZEM AND THEIR COMBINATION WITH ENALAPRIL FOR PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Rjabchenko S.V., Povetkin S.V.

**The Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy
of the Kursk State Medical University**

The article describes the feasibility of a neural network method of prognosticating the pharmacodynamic effects of Lacidipin, Diltiazem and their combination with Enalapril for patients with arterial hypertension of 2-3 degrees. The research methods are: the neural network analysis, dopplerechocardiography, and casual arterial pressure estimation. The results, proving the adequacy, neural network technology for prognosticating have been obtained. The complex usage of three neural networks allowed selecting the initial scheme of the pharmacotherapy for the patients with arterial hypertension that ensured the development of, at least, partial hypotensive effect and reducing the initial left ventricle hypertrophy. The increase in accuracy of prognosticating the effects indicated was achieved by application of the individual neural networks having the best structural organization that was estimated according to the totals of network activity. Based on the last algorithm of selecting the initial therapy for the patients with arterial hypertension of 2-3 degrees the interactive prognosticating program has been developed.

Key words: arterial hypertension, neural networks, Lacidipin, Diltiazem.

Оптимизация лечения больных с артериальной гипертонией (АГ) является актуальной проблемой современной кардиологии. Индивидуализация фармакотерапии путем прогнозирования антигипертензивного эффекта препаратов на основе использования компьютерных технологий является малоизученным направлением медицины. Вместе с тем разработка алгоритмических подходов к

оптимизации антигипертензивной терапии является одним из перспективных направлений лечения больных с АГ [5, 8, 9, 11].

Целью работы являлось изучение возможности применения нейросетевого подхода для прогнозирования фармакодинамических эффектов лацидипина, дилтиазема, их сочетания с эналаприлом у больных с артериальной гипертонией 2-3 степени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн исследования основывался на применении открытого рандомизированного метода лечения различными схемами антигипертензивной терапии в двух параллельных группах больных. Группы были сопоставимы друг с другом по стратификационным признакам: степень АГ, пол, возраст, длительность АГ.

В течение 8 недель у пациентов первой группы (n = 58) проводилась монотерапия лацидипином 2-4 мг/сут., во второй группе (n = 55) назначали дилтиазем 180-360 мг/сут. В качестве препарата второй ступени лечения использовали эналаприл 10 мг/сут., который назначали в период с 9 по 12 неделю фармакотерапии. Увеличение дозы препаратов или переход к комбинированной терапии осуществлялся при отсутствии достижения целевого артериального давления (АД) – менее 140/90 мм рт.ст.

Оценку степени гипотензивного эффекта проводили по частоте достижения целевого АД (полный эффект) и степени снижения казуального диастолического АД на 10% и более от исходного уровня (частичный эффект). Исследовали структурно-функциональные показатели сердца методом доплерэхокардиографии, показатели качества жизни больных с АГ посредством опросника SF-36, оценивали также параметры липидтранспортной системы пациентов [1, 2, 3, 7, 12].

Качественные изменения морфофункциональных параметров левого желудочка (ЛЖ), необходимые для нейросетевого анализа, оценивали по следующим критериям.

1. Наличие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и варианты его ремоделирования [10, 13]:

а) концентрическая гипертрофия ЛЖ – увеличение индекса массы миокарда ЛЖ (ИММ) более 134 г/м² для мужчин, для женщин более 110 г/м² и индекса относительной толщины стенок ЛЖ (ИОТ) более 0,45;

б) эксцентрическая гипертрофия ЛЖ – увеличение ИММ при нормальном ИОТ;

в) концентрическое ремоделирование ЛЖ – нормальный ИММ и увеличенный ИОТ;

г) нормальная геометрия ЛЖ – нормальные значения ИММ и ИОТ.

2. Диастолическая дисфункция ЛЖ (ДДЛЖ). Ее критерием служило снижение соотношения максимальных скоростей раннего и позднего наполнения левого желудочка менее 1,0.

3. Типы кровообращения, критерием выделения которых был сердечный индекс (СИ), оцениваемый по известной методике [4]. Диапазон СИ для эукинетического типа кровообращения составил 2,40-3,56 (л/мин/м²).

Кроме того, оценивали наличие гиперхолестеринемии (ГХС), которую диагностировали при уровне общего холестерина выше 5,0 ммоль/л.

Для решения задач прогнозирования гипотензивного эффекта проводимой терапии и вероятности регресса ГЛЖ были использованы нейроконсилиумы, каждый из которых включал по 10 нейросетей. Создание нейросетевых комплексов проводилось с помощью программы NeuroPro v0.25 [6, 8]. Структура и условия работы нейросети были следующими:

- число входных количественных параметров (факторов) от 35 до 42;
- число выходных параметров (факторов) – 1, имеющих два дискретных значения (есть/нет);
- число слоев нейронов – 3;
- число нейронов в каждом слое сети – 10;
- уровень надежности прогноза – 0,1;
- отсутствие конфликтных случаев в процессе обучения.

Порядок работы с нейроконсилиумом:

- создание 10 нейросетей, составляющих консилиум;
- обучение каждой сети на обучающем множестве;
- упрощение сетей путем сокращения числа входных параметров;
- тестирование консилиума на контрольной группе;
- оценка среднего показателя значимости (СПЗ) входных параметров (факторов) и коэффициента использования параметра (КИП);
- оценка итогов работы нейроконсилиума;
- выявление лучшей нейросети по результатам тестирования.

Средний показатель значимости рассчитывается как среднее арифметическое параметра по всем нейросетям консилиума.

Коэффициент использования входного параметра нейросети, оцениваемый на множестве упрощенных сетей, рассчитывается как отношение числа нейросетей, в которых используется после упрощения данный параметр, к общему числу обученных сетей [5].

Степень информативности (предикторной значимости) параметров для решения прогностических задач оценивалась по трем категориям: высокая, умеренная, низкая, которые определяли по соответствующим диапазонам СПЗ (более 0,5; 0,3-0,5; менее 0,3) и КИП (0,7-1,0; 0,4-0,6; менее 0,4).

Результаты работы отдельных нейросетей и консилиума в целом оценивали по трем критериям:

- число (%) верных прогнозов, имеющих 100% уверенность;
- число (%) верных прогнозов, имеющих уверенность менее 100%;
- число (%) неверных прогнозов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В работе использовали нейросетевой метод, адаптированный к решению трех задач:

- прогнозирование гипотензивного эффекта, оцениваемого в конце 8-недельной монотерапии лацидипином или дилтиаземом;
- прогнозирование гипотензивного эффекта комбинированной фармакотерапии, определяемого в конце 12-недельного лечения;
- прогнозирование регресса ГЛЖ, оцениваемого в конце 12-недельной моно- и комбинированной терапии.

Вышеперечисленные параметры являлись выходными значениями нейросетей, оцениваемыми как дискретные величины. Для параметра "гипотензивный эффект препаратов" рассматривались две категории: наличие полного или частичного гипотензивного эффекта и его отсутствие. Для параметра "регресс ГЛЖ" были установлены два значения: наличие и отсутствие снижения ИММ на 10 г/м^2 и более.

В качестве входных параметров (значений, факторов) нейросетей были использова-

ны наборы количественных исходных показателей, отражающих структурно-функциональное состояние сердца, характеристики липидтранспортной системы, уровень исходного АД, числа сердечных сокращений. Кроме того, входными параметрами нейросетей служили: пол больных (0 – мужской, 1 – женский), возраст пациентов, индекс массы тела, длительность заболевания, степень АГ, тип гемодинамики (0 – гипокINETический, 1 – эукинетический, 2 – гиперкинетический), схема лечения (1 – монотерапия лацидипином, 2 – монотерапия дилтиаземом, 3 – комбинированная терапия лацидипином и эналаприлом, 4 – комбинированная терапия дилтиаземом и эналаприлом), наличие ГХС (0 – нет, 1 – есть), ГЛЖ (0 – нет, 1 – есть), вариант ремоделирования ЛЖ (0 – нормальная геометрия ЛЖ, 1 – концентрическое ремоделирование ЛЖ, 2 – эксцентрическая ГЛЖ, 3 – концентрическая ГЛЖ), диастолическая дисфункция ЛЖ (0 – нет, 1 – есть). При прогнозировании гипотензивного действия различных схем фармакотерапии больных с АГ дополнительно в качестве входных параметров нейросетей использовали значения показателей опросника SF-36.

Для решения вышеуказанных трех задач прогнозирования были созданы три нейроимитатора (нейроконсилиума), каждый из которых включал 10 нейросетей-экспертов (сеть 1-сеть 10), имеющих заданную степень надежности прогноза. Все нейросети прошли обучение и упрощение структуры сети (методом сокращения числа входных параметров) на группах больных, включавших 80 чел. и 41 чел. соответственно, при решении задач:

- прогнозирования гипотензивного эффекта монотерапии лацидипином или дилтиаземом, а также прогнозирования регресса ГЛЖ;
- прогнозирования антигипертензивной эффективности комбинированной терапии больных с АГ.

Тестирование нейроконсилиумов осуществлялось с использованием групп, состоявших из 33 чел. и 16 чел., соответствующих вышеуказанным задачам прогнозирования.

В результате упрощения каждой из 10 нейросетей, использованных для определения прогноза развития гипотензивного эффекта монотерапии лацидипином или дилтиаземом

у больных с АГ и последующего тестирования нейроконсилиума с оценкой параметров качества работы сетей и значимости входных параметров (факторов), были получены данные, из которых следует, что наибольшим уровням СПЗ соответствуют наибольшие величины КИП, позволяющие отнести такие входные параметры нейроконсилиума, как пол, степень АГ, наличие ГХС и ДДЛЖ, к наиболее информативным факторам. Средним уровнем информативности обладали: удельное периферическое сопротивление, наличие ГЛЖ, возраст больных, ролевое физическое функционирование, в меньшей степени – ролевое эмоциональное функционирование.

Средняя величина правильно (уверенно и неуверенно) спрогнозированных нейроконсилиумом итогов фармакотерапии в группе тестирования составила 53,3%. В то же время отдельный анализ работы каждой сети, входящей в нейроконсилиум, позволил найти минимальную структуру нейросети, обеспечивающую максимально возможную точность прогнозирования. Этому условию в наибольшей степени отвечала сеть 3, которая позволяла правильно решить задачу прогноза гипотензивного эффекта монотерапии лацидипином или дилтиаземом в 72,8% случаев. Если рассматривать наличие антигипертензивного эффекта как клинически приоритетный показатель, то сеть 3 правильно распознавала данную категорию ("наличие антигипертензивного эффекта монотерапии") выходного параметра у 83,3% больных (75% уверенно и 8,3% неуверенно). Последний факт может служить основой для дифференцированной оценки результатов прогнозирования, которые следует или не следует принимать как окончательные и соответственно не требующие или требующие дальнейшего поиска на этапе оценки эффективности комбинированной фармакотерапии.

Нейроконсилиум из 10 сетей, обученный на группе больных, получавших комбинированную терапию – лацидипин и эналаприл или дилтиазем и эналаприл – после выполнения процедуры упрощения сетей и проведения тестирования, позволил получить результаты, которые выявили максимальную информативность таких входных факторов, как степень АГ, наличие ГХС, схема комбиниро-

ванной терапии. Умеренная степень значимости отмечена для факторов, характеризующих структурные изменения сердца, – вариант ремоделирования ЛЖ и наличие его гипертрофии.

Среднее значение числа правильных решений задачи прогнозирования антигипертензивного эффекта комбинированной терапии больных с АГ использованным консилиумом было достаточно высоким – 80,6% при 100% уверенности и 1,3% при меньшей уверенности. Наибольшая степень точности прогноза была свойственна сети 1, позволявшей пройти тест с 93,7% правильных прогнозов. При этом распознавание больных с наличием гипотензивного эффекта в процессе комбинированной терапии правильно осуществлялось в 100% случаев.

Одной из целей фармакотерапии больных с АГ является регресс гипертрофии ЛЖ, которая рассматривается как независимый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. В этой связи был создан нейроконсилиум из 10 сетей для прогнозирования регресса ГЛЖ в процессе 3-месячной моно- и комбинированной фармакотерапии больных с АГ. Как и при решении задач прогнозирования гипотензивного эффекта лечения, последовательно было выполнено обучение, упрощение и тестирование сетей нейроконсилиума.

Для большинства нейросетей наибольшую предикторную значимость имели следующие входные факторы: наличие исходной ГЛЖ, схема фармакотерапии, наличие ГХС, уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, пол пациентов. Меньшая информативность была отмечена для таких параметров, как степень АГ, ДДЛЖ, исходный уровень диастолического АД.

Прогностическая способность нейроконсилиума была относительно невысокой – 45,7% правильных решений со 100% уверенностью и 5,2% верных, но неуверенных прогнозов.

Раздельный анализ результатов работы нейросетей консилиума показал, что наилучшие показатели прогноза регресса ГЛЖ у больных с АГ давала сеть 4. Правильные решения сети составляли 60,6%.

Таким образом, использование нейроконсилиумов позволяет с достаточной степенью точности (от 50,9% до 81,9%) прогнозировать

развитие антигипертензивного эффекта различных схем фармакотерапии больных с АГ 2-3 степени и определять у них вероятность регресса ГЛЖ. Среди информативных входных параметров нейроконсилиумов и прогностически более точных нейросетей наибольшей востребованностью (использование для решения не менее двух из трех задач прогнозирования) обладали: степень АГ, ГЛЖ, ГХС, схема фармакотерапии, ДДЛЖ, пол больных. Следовательно, имелась определенная устойчивость использования ряда исследованных параметров, которые сохраняли высокую степень информативной значимости, независимую от конкретных задач прогнозирования и концептуального подхода к их решению – применение нейроконсилиума или одной сети, имеющей наилучшую структурную организацию прогноза гипотензивного эффекта фармакотерапии или регресса ГЛЖ у больных с АГ.

Для адаптации полученных данных к практическому применению, на основе вербального описания структуры нейросетей с наивысшей степенью точности решения поставленных задач – прогнозирование эффективности монотерапии лацидипином или дилтиаземом, эффективности комбинированного лечения указанными препаратами и эналаприлом, вероятности регресса ГЛЖ, были созданы соответствующие интерактивные программы. В рабочем окне каждой из трех программ (ПРМТ – программа прогноза эффективности монотерапии лацидипином или дилтиаземом; ПРКТ – программа прогноза эффективности комбинированной терапии лацидипином и эналаприлом или дилтиаземом и эналаприлом; ПРРГ – программа прогноза регресса ГЛЖ в процессе моно- или комбинированной терапии больных с АГ) осуществлялся ввод необходимых параметров, соответствующих набору входных факторов, используемых нейросетями. Затем проводился автоматический расчет выходного значения оцениваемого признака и определялась уверенность прогноза. На основе последнего определяли оптимальную схему стартовой фармакотерапии больных с АГ. Дополнительным аргументом в пользу той или иной схемы лечения служила оценка возможности регресса ГЛЖ у больных с исходным ее наличием, поскольку вероятность

достоверного снижения ИММ будет зависеть от варианта лечения, который служит одним из входных параметров программы прогноза регресса ГЛЖ в процессе моно- или комбинированной терапии больных с АГ.

Результаты тестирования нейроконсилиумов показали, что точность прогноза достаточно существенно различалась в зависимости от прогнозируемого параметра. Наибольшая степень уверенности и правильного прогноза была характерна для нейроконсилиума, оценивающего эффективность комбинированной фармакотерапии, – 81,9%. Меньшее число верных ответов совокупности нейросетей отмечалось при оценке эффекта монотерапии лацидипином и дилтиаземом – 57,6%, а также при прогнозировании регресса ГЛЖ – 50,9%. Однако в каждом из трех нейроконсилиумов имелись нейросети, структурная организация которых позволяла повысить вышеуказанные показатели правильного прогноза оцениваемых категорий до 93,7%, 72,8%, 60,6% соответственно.

Следует отметить, что при оценке результатов прогнозирования эффективности моно- или комбинированной терапии у больных с АГ в первую очередь необходимо обращать внимание на категорию (выходной параметр) "наличие эффекта", т.к. правильное ее распознавание наблюдалось соответственно в 83,3% и 100% случаев при использовании нейросетей с оптимальной структурной организацией. При прогнозировании регресса ГЛЖ более часто (71,4%) правильно верифицировалась категория (выходной параметр) "отсутствие достоверного изменения ИММ".

В то же время для практических целей в большинстве случаев достаточно усредненной оценки вероятности развития прогнозируемых факторов. Исходя из этого, на основе трех нейросетей (по одной из каждого нейроконсилиума) были созданы интерактивные программы, позволяющие практическому врачу, при исследовании минимального набора (от 5 до 7) входных показателей, с достаточной степенью точности определить наиболее рациональный подход к лечению больных с АГ 2-3 степени. Оптимальной последовательностью действий врача является:

1. Оценка вероятности развития антигипертензивного эффекта при монотерапии ла-

цидипином или дилтиаземом (программа ПРМТ).

2. В случае отрицательного результата, оценивается прогноз развития полного или частичного гипотензивного эффекта второй ступени лечения больных с АГ (программа ПРКТ).

3. При положительном результате на первом или втором шагах алгоритма назначается соответствующая схема фармакотерапии. При отрицательном результате работы программы ПРКТ используется третья ступень гипотензивной терапии.

4. Применение программы ПРРГ, рациональной у больных с наличием исходной ГЛЖ. Положительный результат прогноза позволит уточнить оптимальную (для снижения АД и ИММ) схему фармакотерапии больных с АГ 2-3 степени.

Следует отметить, что при работе как нейроконсилиумов, так и отдельных нейросетей имела место устойчивость использования ограниченного числа входных параметров, обладавших наибольшей степенью информативной значимости, оцениваемой по СПЗ, КИП и количеству задач прогнозирования, в решении которых использовались данные факторы. К числу последних относились: схема фармакотерапии, пол больных, наличие исходной ГЛЖ, ДДЛЖ, ГХС и степень АГ. Данные параметры могут рассматриваться как наиболее важные предикторные характеристики нейросетевого прогноза.

Таким образом, нейросетевой подход к прогнозированию фармакодинамических эффектов лацидипина, дилтиазема, их сочетания с эналаприлом является оправданным и адекватным как с клинических, так и с экономических позиций.

На основании вышеизложенного можно заключить:

1. Нейросетевой подход к прогнозированию гипотензивного эффекта лацидипина, дилтиазема, их сочетания с эналаприлом позволяет не менее чем в 72% случаев оптимизировать стартовую терапию больных с артериальной гипертензией 2-3 степени.

2. Использование комплекса нейросетевых интерактивных прогностических программ позволяло индивидуализировать фармакотерапию больных с артериальной гипертензией 2-3 степени, имевших исходную ги-

пертрофию миокарда левого желудочка, за счет подбора начальной ступени лечения, обеспечивающей достоверное снижение артериального давления и массы миокарда левого желудочка.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алехин М.Н., Седов В.Н.* Допплерэхокардиография в оценке диастолической функции левого желудочка // *Терапевт. арх.* – 1996. – № 12. – С. 84-88.
2. *Атьков О.Ю., Сергакова Л.М., Митина И.Н.* Ультразвуковые методы исследования сердца // *Болезни сердца и сосудов / Под ред. Е.И. Чазова.* – М.: Медицина, 1992. – Т. 1. – С. 318-382.
3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Рос. рекомендации / Комитет экспертов ВНОК. – М., 2004. – 35 с.
4. *Гундаров И.А., Константинов Е.Н., Бритов А.Н., Деев А.Д.* Диагностические критерии вариантов центральной гемодинамики в норме и у лиц с повышенным артериальным давлением // *Бюл. Всесоюз. кардиолог. науч. центра.* – 1983. – № 2. – С. 13-18.
5. *Лопин В.Н., Лопина Е.В., Поветкин С.В.* Использование нейросетевых классификаторов для оценки ремоделирования сосудов у больных артериальной гипертензией // *Вестн. новых мед. технологий.* – 2003. – № 1-2. – С. 9-11.
6. *Михайлов В.М.* Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения метода. – Иваново, 2000. – 182 с.
7. *Мясоедова Н.В., Леонова М.В.* Изучение качества жизни у больных артериальной гипертензией и влияние гипотензивной терапии // *Качество жизни: медицина.* – 2003. – № 2. – С. 48-52.
8. Нейронные сети. – М.: Горячая линия – Телеком, 2000. – 182 с.
9. *Россиев Д.А., Головенкин С.Е., Шульман В.А., Матюшин Г.В.* Прогнозирование осложнений инфаркта миокарда нейронными сетями // *Нейроинформатика и ее приложения: Материалы III Всерос. семинара.* – Красноярск, 1995. – С. 128-166.
10. *Флоря В.Г.* Роль ремоделирования левого желудочка в патогенезе хронической недостаточности кровообращения // *Кардиология.* – 1997. – № 5. – С. 63-70.
11. *Brack J., Goodman J.* On the power of neural networks for solving hard problems // *J. Complex.* – 1990. – Vol. 6, № 2. – P. 129-135.

12. *Devereux R.B., Reichek N.* Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: Anatomic validation of the method // *Circulation*. – 1987. – Vol. 55. – P. 613-618.
13. *Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J.* Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1992. – Vol. 19. – P. 1550-1558.