

7. Sheldon W.H. With the collaboration of S.S. Sevens. The Varieties of Temperament. A psychology of constitutional differences. – N. Y., 1942. – 88 p.

Муртазина Елена Павловна

Учреждение РАМН НИИ Нормальной Физиологии имени П.К. Анохина РАМН.
E-mail: murtazina@yandex.ru.
125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8, тел.: (915)4595411.
Доцент, к.м.н.

Murtazina Helen Pavlovna

Anochin's Institute of normal physiology Russian Academy of medicine science.
E-mail: murtazina@yandex.ru.
8, Baltiskay st., Moscow, 125315, Russia, Phone: (915)4595411.
Assistant professor, cand. med. sc.

УДК 615.225.2

В.П. Омельченко, А.А. Демидова, К.С. Караханян

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С
УЧЕТОМ КОМПЬЮТЕРНОГО АНАЛИЗА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ
СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОМ ТЕСТИРОВАНИИ**

Исследование variability сердечного ритма при функциональном тестировании и математических моделей позволяет выделить контингент больных для эффективно-го использования лекарственных веществ.

Вариабельность сердечного ритма; математическая модель; эффективное лечение.

V.P. Omelchenko, A.A. Demidova, K.S. Karakhanyan

**FORECASTING OF EFFICIENCY OF TREATMENT SICK OF AN ARTERIAL
HYPERTENSIA AND DIABETES MELLITIS IN VIEW OF THE COMPUTER
ANALYSIS OF VARIABILITY OF AN INTIMATE RHYTHM AT
FUNCTIONAL TESTING**

Research of variability of an intimate rhythm at functional testing and mathematical models allows to allocate a contingent of patients for an effective utilization of medicinal substances.

Variability of an intimate rhythm; mathematical model; effective treatment.

Артериальная гипертония (АГ) и сахарный диабет (СД) относятся к заболеваниям, повреждающим одни и те же органы-мишени: сосуды, сердце, почки, мозг, сетчатку. Сочетание АГ и СД повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Лечение АГ у больных СД, а также профилактика развития жизнеугрожающих сердечно-сосудистых осложнений остается важной проблемой терапии и диабетологии. У больных АГ и нарушением углеводного обмена значительно повышается риск развития аритмий, внезапной смерти ввиду быстрого формирования автономной кардиальной нейропатии. Данное обстоятельство требует применения профилактических мер в отношении развития аритмий. Для профилактики развития аритмий и внезапной смерти у больных АГ и СД возможно использование кардиоселективных бета1-адреноблокаторов. Однако при нарушении угле-

водного обмена назначение бета-адреноблокаторов должно происходить по четким показаниям ввиду их негативного действия на инсулинорезистентность. Метод кардиоинтервалографии, исследующий вариабельность сердечного ритма (ВСР), обладает высоким потенциалом для получения ценной информации о ритмической организации работы сердца и оценки риска внезапной сердечной смерти. Однако неизученной остается прогностическая значимость исследования ВСР как способа определения эффективности лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Целью исследования явилось разработать прогностический математический аппарат для назначения эффективных лекарственных веществ у больных АГ и СД с нарушением сердечного ритма.

Результаты работы были получены при исследовании 31 больного АГ (18 мужчин (58,1 %) и 13 женщин (41,9 %)). Возраст пациентов составил $51,2 \pm 1,2$ года.

Всем больным помимо необходимого клинико-биохимического обследования проведено холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ на аппаратно-компьютерном комплексе Кармин (г. Таганрог). Путем статистической обработки рассчитывали показатели временного и спектрального анализа ВСР. Среди показателей ВСР во временной области анализировали среднее квадратическое отклонение (СКО) RR-интервалов; pNN50 (%) – процент от общего количества последовательных пар интервалов, различающихся более чем на 50 мс, полученных за весь период записи; rMSSD – квадратный корень средних квадратов разницы между смежными RR-интервалами, отражающий быстрые высокочастотные колебания в структуре ВСР. Кроме того, определяли среднюю частоту сокращений сердца (ЧСС) в дневное, ночное время суток, минимальную и максимальную ЧСС, циркадный индекс (ЦИ) как отношение среднедневной к средненочной ЧСС, вариабельность и дисперсию интервала QT. Для изучения нелинейных характеристик ВСР использовали показатель фрактальной размерности временного ряда (FrD) в динамике его изменения при проведении вегетативных проб – окклюзионной и с изометрической нагрузкой (максимальный жим недоминантной рукой в течение 1 мин). Вегетативные тесты Шелонга (клино-ортостатическую пробу), Вальсальвы, пробу с глубоким дыханием проводили по общепринятым методикам.

Пациентам в течение 12 недель назначали карведилол (Макиз-Фарма, Россия) в дозе 50-75 мг/сут при двукратном приеме. По окончании лечения оценивали антигипертензивную и антиаритмическую эффективность терапии. При проведении острой фармакологической пробы (ОФП) карведилол назначали однократно в терапевтической дозировке. Исходно и через 45-60 мин после введения лекарственного аппарата исследовали вариабельность ритма сердца (ВРС).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы STATISTICA 6.0.

Терапевтическая эффективность применения карведилола у больных АГ на фоне СД 2 типа, осложненного развитием диабетической автономной кардиопатии, были изучена через 4, 8 и 12 недель от начала терапии с учетом оценки антигипертензивного, антиаритмического эффектов и влияния препарата на вегетативную регуляцию сердца. Проведенное исследование показало, что курсовое применение карведилола у больных АГ на фоне СД 2 типа с нарушениями ритма сердца или высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий клинически эффективно. Снижение АД и ЧСС под влиянием карведилола происходило на фоне изменений нейрогуморальной регуляции сердца, снижения признаков электрической нестабильности миокарда. Терапия карведилолом сопровождалась снижением сим-

патических влияний на сердце, сглаживанием ортостатических реакций, нормализацией симпато/парасимпатического баланса. Проведение острой фармакологической пробы с карведилолом имело прогностическую значимость, поскольку позволяло прогнозировать антигипертензивную и антиаритмическую эффективность препарата.

Анализ динамических показателей ВРС у больных АГ и СД с высокой эффективностью карведилола и последующий математический анализ позволил выделить три прогностических признака для определения исхода лечения и составить математическую модель следующего вида:

$$КФ = 0,509 + 0,00056 * R_1 + 0,09 * N_{1-8} - 0,055 * K_{4-8},$$

где КФ – прогностический коэффициент исхода лечения через 12 недель лечения (0 – неблагоприятный, 1 – благоприятный); R_1 – значение средней длительности кардиоинтервалов (в мс) до лечения; N_{1-8} – доля прироста HF с 1 по 8 неделю лечения карведилолом; K_{4-8} – доля прироста первого коэффициента автокорреляционной функции с 4 по 8 неделю лечения.

Модель информативна ($R=0,629$) и статистически значима ($p=0,00001$). В соответствии с этой моделью для больных среднее значение КФ составило 0,75, 95 % доверительный интервал – 0,63-0,87. То есть модель с высокой степенью вероятности описывала благоприятный прогноз лечения карведилолом у больных АГ и СД.

При проведении ОФП с карведилолом наиболее подвижными из всех показателей суточного мониторирования ЭКГ были частотные параметры ВРС. Индивидуальный анализ частотных показателей ВРС больных АГ позволил выделить два типа реакций на однократный прием лекарственного средства. 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 вегетативной регуляции сердца при проведении ОФП не происходило, что свидетельствовало о структурно-функциональных повреждениях нервных волокон. 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.

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

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

где P – вероятность эффективного лечения карведилолом с достижением целевого АД и снижением встречаемости нарушений ритма сердца,

$TR_{до}$ – общая мощность спектра ВРС до фармакологической пробы,

$TR_{п}$ – общая мощность спектра ВРС после фармакологической пробы,

$LF_{до}$ – низкочастотная компонента спектра ВРС до пробы,

$LF_{п}$ – низкочастотная компонента спектра ВРС после пробы,

$HF_{до}$ – высокочастотная компонента спектра ВРС до пробы,

$HF_{п}$ – высокочастотная компонента спектра ВРС после пробы.

Итак, проведение острой фармакологической пробы 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. Использование математической модели с расчетом клинической эффективности курсового применения препарата повышает обоснованность его выбора для длительного лечения больных АГ.

Вывод

При проведении острой фармакологической пробы с карведилолом у больных артериальной гипертензией на фоне нарушения углеводного обмена отсутствие изменений общей мощности спектра ритма сердца и индекса вагосимпатического равновесия свидетельствует о структурных повреждениях нервных волокон и сопровождается низкой антиаритмической эффективностью карведилола при его курсовом применении. В динамике лечения исследование вариабельности сердечного ритма позволяет определить последующую эффективность терапии.

Омельченко Виталий Петрович

Ростовский государственный медицинский университет Росздрава.
E-mail: kng-as@yandex.ru.
344718, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский 29, тел.: (863)2632352.
Кафедра медицинской и биологической физики, заведующий, профессор, д.б.н.

Omelchenko Vitaly Petrovich

Rostov State Medical University Roszdrava.
E-mail: kng-as@yandex.ru.
29, Nakhichevansky side street, Rostov-na-Donu, 344718, Phone: (863)2632352.
Department of medical and biological physics, head, professor, Dr.Sci.Biol.

Демидова Александра Александровна

Ростовский государственный медицинский университет Росздрава.
E-mail: aad@aaanet.ru.
344718, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, тел.: (863)2632352.
Кафедра медицинской и биологической физики, ассистент, к.м.н.

Demidova Alexandra Aleksandrovna

Rostov state medical university Roszdrava.
E-mail: aad@aaanet.ru.
29, Nakhichevansky side street, Rostov-na-Donu, 344718, Phone: (863)2632352.
Department of medical and biological physics, assistant, candidate of medical sciences.

Караханян Карина Суреновна

Ростовский государственный медицинский университет Росздрава.
E-mail: aad@aaanet.ru
344718, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, тел.: (863)2632352
Кафедра медицинской и биологической физики, ассистент, к.б.н.

Karachanyan Karina Surenovna

Rostov state medical university Roszdrava.
E-mail: aad@aaanet.ru.
29, Nakhichevansky side street, Rostov-na-Donu, 344718, Phone: (863)2632352.
Department of medical and biological physics, assistant, Cand. Biol. Sci.