

УДК 621.57.673:61

ВЫБОР ПРЕПАРАТОВ ПРИ СУБКЛИНИЧЕСКИХ ВАРИАНТАХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПОДРОСТКОВ

Е. В. Высоцкая

Кандидат технических наук, профессор*

E-mail: diagnost@kture.kharkov.ua

Л. И. Рак

Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник

Отделение педиатрии и реабилитации

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков

НАМН Украины»

пр. 50-летия ВЛКСМ, 52-а, г. Харьков, Украина, 61153

О. А. Сватенко*

*Кафедра биомедицинской инженерии

Харьковский национальный университет

радиоэлектроники

пр. Ленина, 14, г. Харьков, Украина, 61166

У статті авторами пропонується метод оптимального вибору препаратів при субклінічних варіантах хронічної серцевої недостатності у підлітків. Метод базується на теорії аналітичних мереж і враховує особливості морфофункціональних характеристик серця. Використання методу буде сприяти призначенню оптимального лікування, а також дозволить врахувати наявні зворотні зв'язки між елементами

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, підлітки, лікування, метод аналітичних мереж

В статье авторами предлагается метод оптимального выбора препаратов при субклинических вариантах хронической сердечной недостаточности у подростков. Метод базируется на теории аналитических сетей и учитывает особенности морфофункциональных характеристик сердца. Использование метода будет способствовать назначению оптимального лечения, а также позволит учесть имеющиеся обратные связи между элементами

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, подростки, лечение, метод аналитических сетей

1. Введение

В мире с каждым годом увеличивается показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Все большее распространение получают болезни сердца у детей и подростков. К тому же, многие заболевания взрослых берут свое начало еще в детском возрасте [1, 2].

В педиатрической практике наблюдается неуклонный рост распространенности патологий сердечно-сосудистой системы, в том числе и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Данная патология развивается постепенно, и периоду выраженных клинических проявлений предшествует период скрытой миокардиальной, систолической дисфункции [3]. При отсутствии корректных своевременных терапевтических мероприятий, процесс формирования ХСН прогрессирует, что ведет к тяжелым последствиям: снижению физической активности и трудоспособности пациентов, появлению клинических признаков, сокращению продолжительности жизни и увеличению риска внезапных фатальных событий, инвалидизации и ухудшению качества жизни больных [4].

В связи с вышесказанным, приоритетным направлением подростковой кардиологии на сегодня является разработка эффективной лечебной тактики и профилактики прогрессирования ранних стадий ХСН, а не только лечение ее тяжелых форм.

2. Анализ литературных данных и постановка проблемы

Сложность задачи выбора эффективного лечения заключается в том, что врачу-кардиологу необходимо проанализировать большой набор взаимозависимых признаков. Определенные значения параметров, характеризующих болезнь, требуют назначения соответствующих лекарственных препаратов. Врач назначает необходимые терапевтические средства согласно протоколам лечения, в период разгара конкретного заболевания. Однако, лечение детей и подростков с систолической и диастолической дисфункцией сердца, как ранних стадий ХСН, действующими протоколами не предусматривается.

На сегодняшний день нет четкой тактики лечения ранних вариантов ХСН. Врачу приходится действовать интуитивно, используя личный опыт и квалификацию. Недостаток такого способа заключается в риске неправильного выбора из большого набора препаратов с учетом их комбинаций. Ошибочное решение может привести как к неэффективности лечения, так и к ухудшению состояния больного.

В связи с вышесказанным, особую важность приобретает обеспечение поддержки принятия правильного решения при назначении необходимых препаратов посредством представления экспертных суждений с помощью надежного математического аппарата. Это

дает возможность обосновать связи признаков с необходимыми лекарственными средствами на основании опыта экспертов.

Обеспечение поддержки принятия верного решения при назначении препарата невозможно без анализа причинно-следственных связей.

Первый из двух основных способов анализа причин и следствий основывается на применении традиционной дедуктивной логики, что дает возможность множества отдельных заключений [5, 6]. В результате возникает проблема их непротиворечивого обобщения. Для решения такой проблемы требуется воображение и опыт, поскольку логика не позволяет получить интегрированный результат.

Второй способ основан на объединении факторов и критериев в иерархию или сетевую структуру, которая допускает наличие зависимостей между элементами [7, 8]. Этот подход, как правило, приводит к результатам, которые хорошо согласуются с действительностью. Многокритериальная логика является полезным и незаменимым инструментом анализа влияний в сложных системах, который позволяет рассмотреть проблему в целом (холистический способ) [9].

Одним из методов, обладающим вышеперечисленными свойствами, является метод аналитических сетей. Таким образом, целью работы является разработка метода оптимального выбора препаратов при дисфункции сердца у подростков на основе аналитических сетей, использование которого позволит обоснованно выбирать, исходя из опыта экспертов, лучший из множества альтернативных вариантов с учетом показателей состояния пациента, зависимостей между этими показателями и лекарственными средствами, обратных связей между ними в сетевой структуре, а также будет способствовать назначению эффективного лечения и профилактике прогрессирования ранних стадий ХСН у подростков.

3. Разработка метода оптимального выбора препаратов при субклинических вариантах хронической сердечной недостаточности у подростков

Предлагаемый метод выбора препаратов для лечения начальных стадий ХСН у подростков включает в себя выполнение нескольких этапов.

Нами были рассмотрены данные 57 пациентов 10-18 лет с дисфункцией миокарда или ХСН I и IIА стадии, которые наблюдались в ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины».

Сначала подробно описывалась рассматриваемая проблема принятия решения, а также возможные исходы решений. Детально характеризовались влияния, которые определяли структуру решения.

Для лечения субклинической ХСН у подростков могут быть использованы следующие группы препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), бета-блокаторы и кардиометаболические средства, эффективность которых доказана в отношении разных групп больных с ХСН рандомизированными многоцентровыми плацебо-контролируемыми исследованиями. Из ИАПФ экспертами были выбраны 3 препарата: эналаприл, каптоприл, лизиноприл, применение которых разрешено в детском возрасте. Из

бета-блокаторов – метопролол, карведилол и бисопролол. ИАПФ и бета-блокаторы – это средства патогенетической терапии, блокирующие нейрогуморальную активацию – основной механизм формирования и прогрессирования ХСН. Средства кардиометаболической терапии призваны улучшить обменные процессы в миокарде, переносимость нагрузок. Однако пока отсутствует доказательная база в отношении целесообразности их назначения при заболеваниях сердца. Из препаратов кардиометаболического действия доказана эффективность только тиотриазолина, триметазидина и L-карнитина у некоторых категорий больных с ХСН.

Была учтена возможность применения всех комбинаций пар препаратов, принадлежащих двум разным группам, поскольку в некоторых случаях такое совмещение требуется для усиления действия или уменьшения дозы одного из лекарств, являясь оптимальным минимумом.

Затем строилась сетевая структура, состоящая из организованных по уровням элементов e [10]. На первом уровне располагалась цель. На последующих – критерии ek_i , входящие в набор C_1 и представляющие собой медицинские показатели, и альтернативы ea_i , которые входили в набор C_2 и представляли группы лекарственных препаратов, где i – номер элемента в наборе.

В состав каждого критерия ek_i входил набор Sk_i подкритериев ek_{ij} и набор Sg_i альтернативных групп препаратов eg_i , где j – номер подкритерия в наборе.

В состав каждой альтернативы ea_i входил набор Ca_i медицинских показателей ea_{ij} и набор Sp_i альтернативных препаратов ep_{ij} . В свою очередь, в состав каждого показателя ea_{ij} входил набор Cz_{ij} подкритериев ez_{ijk} и набор Sp_{ij} альтернативных препаратов ep_{ijk} , где k – номер подкритерия в наборе.

Далее выполнялись парные сравнения. Суждения экспертов представлялись вербальными оценками: «одинаково», «средне», «умеренно», «сильно», «очень сильно» и «абсолютно», которым соответствовали числа: 1, 3, 5, 7, 9. Промежуточные значения 2, 4, 6, 8 использовались как компромисс между соседними вербальными оценками. Для представления обратных предпочтений применялись величины $1/2, 1/3, \dots, 1/9$.

Исходя из того, что в сетевой модели присутствуют 4 уровня двунаправленных связей, были сформированы 8 категорий матриц парных сравнений A_i .

Группу 1 представили 6 таких матриц.

В качестве примера приведена матрица парных сравнений признаков для альтернативы ea_1 (ИАПФ):

$$A_1 = \begin{matrix} & ek_3 & ek_4 & ek_2 & ek_1 \\ \begin{matrix} ek_3 \\ ek_4 \\ ek_2 \\ ek_1 \end{matrix} & \begin{vmatrix} 1 & 1/8 & 1/8 & 1/7 \\ 8 & 1 & 2 & 2 \\ 8 & 1/2 & 1 & 1 \\ 7 & 1/2 & 1 & 1 \end{vmatrix} & \end{matrix}, \quad (1)$$

где ek_1 – фракция выброса, ek_2 – нарушения ритма, ek_3 – воздействие токсических веществ, ek_4 – размер левого желудочка.

Аналогично были заполнены остальные матрицы парных сравнений.

Затем определялись векторы приоритетов.

Собственный (характеристический) вектор w матрицы A – это ненулевой вектор, для которого выполняется условие:

$$Aw = \lambda w, \tag{2}$$

где λ – собственное (характеристическое) значение матрицы A .

В результате решения соответствующих систем уравнений для каждого $\lambda_i, i = 1, \dots, n$ (n – количество элементов в матрице A) и нормализации (деления суммы каждой строки на сумму всех элементов матрицы) были получены собственные векторы $w = (w_1, \dots, w_n)$ матриц A .

Для определения глобальных приоритетов локальные приоритеты рассматриваемых вариантов по каждому критерию записывались в матрицу. Каждый столбец этой матрицы умножался на приоритет соответствующего критерия. Последующее суммирование по строкам давало компоненты вектора глобальных приоритетов.

Максимальное значение в векторе глобальных приоритетов соответствовало наилучшему, с точки зрения заданных критериев и суждений, варианту.

Ниже приведен вектор, вычисленный на основе матрицы парных сравнений A_1 , который отображает приоритеты показателей при назначении ea_1 :

$$w_1 = \begin{pmatrix} ek_3 \\ ek_4 \\ ek_2 \\ ek_1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 0,040775 \\ 0,444385 \\ 0,262453 \\ 0,252388 \end{pmatrix} \tag{3}$$

Далее выполнялась проверка согласованности суждений.

Индекс согласованности матрицы парных сравнений $C.I.$ вычислялся по формуле:

$$C.I. = \frac{\lambda_{\max} - 1}{1 - 1}, \tag{4}$$

где λ_{\max} – главное собственное значение $A, \lambda_{\max} = \sum_{i=1}^l \lambda_i$;

l – размерность матрицы.

Отношение согласованности ($C.R.$) получалось путем сравнения индекса $C.I.$ с соответствующим числом из множества, где каждое число представляет собой математическое ожидание случайного индекса согласованности, вычисленное на большой выборке случайно сгенерированных обратно симметричных матриц, элементами которых являются числа из шкалы: $1/9, 1/8, \dots, 1/2, 1, 2, \dots, 8, 9$.

Вычисленный из матрицы парных сравнений собственный вектор считался приемлем в том случае, если отношение $C.R. < 0,10$. Для матриц порядка $l = 3$

желательно выполнение условия $C.R. < 0,05$, а для $l = 4$ $C.R. < 0,08$. Если отношение согласованности превышало значение $0,10$, проводилось более глубокое изучение проблемы и экспертные оценки пересматривались путем изменения меры несогласованности в меньшую сторону.

Таким образом, для матрицы парных сравнений признаков A_1 для ea_1 , имеющей порядок $l = 4$, отношение $C.R. = 0,0192$. Следовательно, собственный вектор считался приемлемым. Отношения согласованности для остальных матриц также не превышали допустимых значений. Полученные из парных сравнений векторы приоритетов записывались как соответствующие столбцы в блоках суперматрицы, с помощью которой представлялись взаимные влияния элементов в сети. Нулевые элементы вектора соответствовали элементам, не оказывающим влияния.

В случае C_2 (набора групп препаратов) суперматрица имеет вид, показанный на рис. 1, где ea_1 – иАПФ, ek_2 – бета-блокаторы, ek_3 – кардиометаболические средства, ek_4 – иАПФ + бета-блокаторы, ek_5 – бета-блокаторы + кардиометаболические средства, ek_6 – иАПФ + кардиометаболические средства.

| | | C_1 | | | | C_2 | | | | | |
|-------|--------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | | ek_3 | ek_4 | ek_2 | ek_1 | ea_2 | ea_5 | ea_1 | ea_4 | ea_3 | ek_6 |
| C_1 | ek_3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,081305 | 0,130190 | 0,040775 | 0,048152 | 0,040000 | 0,135730 |
| | ek_4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,134951 | 0,060474 | 0,444385 | 0,072993 | 0,320000 | 0,318967 |
| | ek_2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,783744 | 0,555895 | 0,262453 | 0,439427 | 0,320000 | 0,385819 |
| | ek_1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,000000 | 0,253441 | 0,252388 | 0,439427 | 0,320000 | 0,159484 |
| C_2 | ea_2 | 0,099998 | 0,084559 | 0,111939 | 0,000000 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | ea_5 | 0,300003 | 0,107064 | 0,079420 | 0,064479 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | ea_1 | 0,099999 | 0,247198 | 0,126443 | 0,101257 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | ea_4 | 0,099999 | 0,066785 | 0,088584 | 0,278086 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | ea_3 | 0,099998 | 0,247198 | 0,296807 | 0,278086 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | ek_6 | 0,300003 | 0,247198 | 0,296807 | 0,278092 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Рис. 1. Суперматрица для задачи определения группы лекарственных препаратов

На рис. 2 представлена суперматрица в случае C_{p1} (набора препаратов группы иАПФ), где ea_{11} – действующее, ea_{12} – вес, en_{11} – эналаприл, en_{12} – каптоприл, en_{13} – лизиноприл.

| | | Ca_l | | Cn_l | | |
|--------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | ea_{12} | ea_{11} | en_{12} | en_{13} | en_{11} |
| Ca_l | ea_{12} | 0 | 0 | 0,111111 | 0,888889 | 0,111111 |
| | ea_{11} | 0 | 0 | 0,888889 | 0,111111 | 0,888889 |
| Cn_l | en_{12} | 0,000000 | 0,333333 | 0 | 0 | 0 |
| | en_{13} | 1,000000 | 0,000000 | 0 | 0 | 0 |
| | en_{11} | 0,000000 | 0,666667 | 0 | 0 | 0 |

Рис. 2. Суперматрица для задачи определения препарата из группы иАПФ

Следующим шагом являлась проверка полученной суперматрицы на стохастичность. В нашем случае суперматрица являлась стохастической и не требовала преобразования. В противном случае было бы необходимым взвешивание блоков в каждом столбце суперматрицы.

На заключительном этапе вычислялись предельные приоритеты суперматрицы. Полученные значения вектора предельных приоритетов используются для выбора наиболее эффективной группы лекарственных препаратов при данной совокупности медицинских

показателей. Наиболее предпочтительным является препарат с наибольшим значением.

Предложенный метод был проверен на практике при определении тактики лечения у больных с систолической дисфункцией миокарда, которые наблюдались в ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины». Для 47 из 50 подростков назначенное лечение подтвердило свою эффективность. Таким образом, лечение было назначено безошибочно в 82,5 % случаев.

4. Выводы

Разработан метод выбора препаратов при дисфункции сердца для профилактики прогрессирования ХСН у подростков с учетом особенностей морфофункциональных характеристик сердца на основе аналитических сетей.

Применение данного метода позволит обеспечить поддержку принятия решения, необходимую практикующим врачам-кардиологам.

Литература

1. Кржечковская, В. В. Заболевания сердечно-сосудистой системы детей и подростков [Текст] / В. В. Кржечковская, Р. Ш. Вахангишвили. – М.: Феникс, 2006. – 508 с.
2. Bleumink, G. S. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure. The Rotterdam Study [Текст] / G. S. Bleumink, A. M. Knetisch, M. C. J. M. Sturkenboom et al. // European Heart Journal. – 2004. – № 18. – С. 1614-1619.
3. Philbin, E. F. Systolic versus diastolic heart failure in community practice: clinical features, outcomes, and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors / E. F. Philbin, T. A. Jr. Rocco, N. W. Lindenmuth et al. // American Journal of Medicine. – 2000. – № 8. – С. 605-613.
4. Воронков, Л. Г. Первичная профилактика сердечной недостаточности – один из приоритетов современной кардиологии [Текст] / Л. Г. Воронков. // Укр. кардіол. журнал. – 2004. – № 4. – С. 9-13.
5. Minto, W. Logic: inductive and deductive [Текст] / W. Minto. – New York: Kessinger Publishing, LLC, 2004. – 385 с.
6. Huth, M. Logic in computer science: modelling and reasoning about systems [Текст] / M. Huth, M. Ryan – Cambridge: Cambridge University Press, 2000. – 387 с.
7. Saaty, T. L. Fundamentals of decision making and priority theory with the analytic hierarchy process [Текст] / T. L. Saaty. – Pittsburgh, PA: RWS Publications, 1994. – 527 с.
8. Saaty, T. L. Decision making with dependence and feedback: the analytic network process [Текст] / T. L. Saaty. – Pittsburgh, PA: RWS Publications, 1996. – 370 с.
9. Doumpos, M. Multicriteria decision aid and artificial intelligence: links, theory and applications [Текст] / M. Doumpos, E. Grigoroudis. – London: Wiley-Blackwell, 2013. – 368 с.
10. Высоцкая, Е. В. Разработка сетевой модели для выбора лечения субклинической сердечной недостаточности [Текст] / Е. В. Высоцкая, Л. И. Рак, О. А. Сватенко. // Восточно-Европейский журнал передовых технологий, 2013. – №4/3(64) – С. 27-32.