

Патогенетическая терапия неврологических осложнений сахарного диабета с позиции доказательной медицины и клинической практики

24-26 апреля в г. Судак состоялась XV Международная конференция «Основные направления фармакотерапии в неврологии». В рамках этого мероприятия немало внимания было уделено междисциплинарным проблемам, в частности диагностике, профилактике и терапии неврологических осложнений сахарного диабета (СД).

Доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии Харьковского национального медицинского университета Елена Леонидовна Товажнянская посвятила доклад вопросам патогенеза, диагностики и лечения таких неврологических осложнений СД, как диабетическая полинейропатия (ДПН) и когнитивная дисфункция.



– Согласно официальной статистике распространенность СД в Украине сегодня составляет 2,4-2,8% с ежегодным приростом количества больных на 3,2-3,5%. При этом на каждого зарегистрированного больного диабетом приходится еще как минимум 2 человека с недиагностированным заболеванием. Таким образом, по оценкам экспертов, примерно 3,5-4 млн украинцев страдают СД.

Каждый год около 4 млн смертей в мире обусловлены непосредственно СД, а точнее его осложнениями, в подавляющем большинстве случаев хроническими. Одним из самых частых и грозных осложнений СД является ДПН.

При применении чувствительных методов диагностики признаки ДПН выявляют у 60-90% больных СД. Ее распространенность возрастает по мере увеличения длительности диабета, однако у некоторых пациентов это осложнение развивается уже на самых ранних стадиях заболевания, то есть еще при наличии предиабета. Так, согласно результатам эпидемиологического исследования KORA-A (2008) признаки нейропатии обнаруживают примерно у 13% лиц с нарушением толерантности к глюкозе и у 11,3% – с гипергликемией натощак.

ДПН по праву считают одним из наиболее драматических осложнений СД, поскольку она приводит к существенному ухудшению качества жизни больных, ограничению всех видов их активности, часто требует госпитализации и характеризуется высочайшими показателями инвалидности и смертности.

Ключевыми условиями профилактики тяжелых последствий ДПН являются ее ранняя диагностика и своевременное начало адекватного лечения, направленного, прежде всего, на предотвращение прогрессирования нейропатии. К сожалению, несмотря на высокую распространенность и типичные клинические проявления, ДПН во многих случаях диагностируется очень поздно, когда возможности терапии уже весьма ограничены.

Основанием для постановки диагноза ДПН является наличие субъективных симптомов, выявление неврологического дефицита по данным объективного обследования и нарушения функции нервов согласно результатам электрофизиологических методов исследования. Характерными жалобами при ДПН являются боль, жжение, онемение, парестезии. К объективным клиническим проявлениям ДПН относят снижение чувствительности (температурной, болевой, вибрационной, давления),

суставно-мышечного чувства, коленных и/или ахилловых рефлексов, гипотрофию и слабость дистальных мышц. Оценка функции нервов чаще всего проводится с помощью электромиографии, которая выявляет снижение скорости проведения импульса по нервным волокнам. Но важно понимать, что диагноз ДПН – это диагноз исключения, для постановки которого необходимо подтвердить не только наличие поражения периферических нервов, но и его причинно-следственную связь с СД у конкретного пациента, а также исключить другие этиологические факторы, которые могли бы привести к формированию полинейропатического синдрома.

Патогенез ДПН многогранен и включает следующие механизмы, в большинстве своем обусловленные хронической гипергликемией:

- накопление в нервной ткани конечных продуктов избыточного гликозилирования;
- активация полиолового пути метаболизма глюкозы с накоплением в нервных клетках сорбитола и фруктозы, повышающих осмотическое давление внутри нейронов и нервных волокон, и развитием отека шванновской оболочки нервов;
- усиление процессов свободнорадикального окисления и развитие окислительного стресса в нейронах и нервных волокнах;
- нарушение микроциркуляции в нервах вследствие диабетической микроангиопатии;
- аутоиммунный компонент;
- дефицит необходимых для нормального метаболизма веществ и др.

Многофакторный патогенез ДПН определяет комплексный подход к ее терапии. Одной из наиболее важных составляющих такого подхода является жесткий контроль гликемии. Оптимальный гликемический контроль у значительной части больных СД позволяет предупредить или замедлить развитие и прогрессирование ДПН. Не менее важной является патогенетическая терапия, которая подразумевает применение антиоксидантов, антигипоксантов, препаратов метаболитического действия. Задачей симптоматического лечения является уменьшение выраженности болевого синдрома с помощью антидепрессантов, противосудорожных средств и анальгетиков. Мероприятия, направленные на восстановление структуры и улучшение функции нервов, включают назначение витаминов, препаратов нейротрофического действия, антихолинэстеразных лекарственных средств. Медикаментозная терапия дополняется физиотерапией и лечебной физкультурой.

! Что касается патогенетического лечения, то на сегодняшний день два препарата убедительно продемонстрировали свою эффективность при ДПН в крупных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях. Речь идет о препаратах α -липоевой кислоты и Актовегине.

Актовегин обладает мультимодальным механизмом действия при ДПН, оказывая

антигипоксическое, антиоксидантное, нейрометаболическое влияние, улучшая микроциркуляцию. Эти эффекты реализуются посредством таких механизмов, как активация транспорта кислорода и глюкозы в клетки, усиление аэробного метаболизма глюкозы и повышение синтеза АТФ, увеличение энергетического ресурса клеток в условиях ишемии/гипоксии, стабилизация мембран, подавление перекисного окисления липидов, активация местного фибринолиза и др. В результате перечисленных эффектов Актовегин оказывает благоприятное влияние на течение ДПН.

Проведенное D. Ziegler et al. (2009) двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование в параллельных группах показало, что использование Актовегина в течение 160 дней у пациентов с СД 2 типа и клиническими проявлениями ДПН способствует уменьшению выраженности симптомов нейропатии, улучшению сенсорной функции, в том числе снижению порога вибрационной чувствительности, и повышению качества жизни больных. Актовегин в настоящее время является единственным препаратом, продемонстрировавшим повышение эффективности при нарастании тяжести ДПН (по данным биотензиометрии).

Актовегин и α -липоевая кислота включены в Унифицированный клинический протокол первичной и вторичной (специализированной) медицинской помощи «Сахарный диабет 2 типа», утвержденный приказом МЗ Украины № 1118 от 29.01.2013 г. Согласно данному протоколу в качестве патогенетической терапии ДПН назначается α -липоевая кислота (600 мг/сут внутривенно в течение 10-15 дней с последующим переходом на прием пероральных лекарственных форм до 2 мес, курс повторяется 2-3 раза в год) и Актовегин (парентерально до 2 г/сут № 10 с последующим приемом пероральных лекарственных форм до 2 мес; 2-3 курса в год).

В комплексной терапии ДПН также с успехом применяются поливитаминный препарат Нейробион и полинуклеотидный препарат Келтикан. Нейробион улучшает эндоневральный кровоток, является донатором кофакторов энергетического обмена, оказывает антиноцицептивный эффект. Компоненты препарата Келтикан являются факторами синтеза миелина и необходимы для поддержания аксонального транспорта в нервных волокнах. Эти препараты также демонстрируют высокую эффективность в терапии ДПН по данным клинических исследований.

Следует отметить, что ДПН является далеко не единственным неврологическим осложнением СД. При указанном заболевании поражаются все отделы нервной системы, включая головной мозг. СД обоих типов является независимым фактором риска развития умеренных когнитивных нарушений и деменции, в том числе болезни Альцгеймера. Так, E.W. Gregg et al. (2000) при обследовании 9679 женщин старше 65 лет установили, что у лиц с СД хуже показатели когнитивных тестов, чем у лиц соответствующего возраста без диабета, а при длительности диабета более 15 лет

риск снижения когнитивных функций повышается на 57-114%. В 30-летнем исследовании Israeli Ischemic Heart Disease Study, в котором наблюдали 1892 больных СД, было продемонстрировано достоверное повышение риска развития деменции при наличии диабета.

Когнитивные нарушения существенно ухудшают качество жизни пациентов с СД, ограничивают все виды их активности, приводят к развитию депрессии, затрудняют выполнение рекомендаций врача по контролю уровня глюкозы, диете и терапии, что определяет высокую актуальность данной проблемы.

Лечебная программа при церебральных осложнениях СД включает:

- компенсацию СД;
- коррекцию артериального давления (целевой уровень $\leq 130/80$ мм рт. ст.);
- коррекцию липидного профиля крови;
- улучшение мозгового кровотока (вазопротекторы, дезагреганты);
- нормализацию энергетического тканевого метаболизма (препараты с антигипоксическим и антиоксидантным действием);
- нейрометаболическую терапию (препараты с ноотропным, нейромодуляторным, нейротрофическим и нейротрансмиттерным эффектом);
- купирование неврологических синдромов.

Для профилактики развития и прогрессирования когнитивных нарушений при СД целесообразно выбирать препараты многофакторного действия, направленные сразу на несколько звеньев патогенеза. Одним из таких препаратов является Актовегин. Клиническое исследование с участием пациентов с СД и синдромом умеренных когнитивных нарушений показало, что использование Актовегина в дозе 1200 мг/сут (по 400 мг 3 раза в сутки) в течение трех месяцев оказывает положительное влияние на когнитивные функции, улучшает психическую активность, интеллектуальную гибкость, устойчивость запоминания, регуляцию произвольной деятельности, что в целом способствует улучшению общей активности и социальной адаптации больных (В.В. Захаров, В.Б. Сосина, 2010).

Таким образом, эффективная патогенетическая терапия неврологических осложнений СД (как ДПН, так и церебральных форм диабетической нейропатии) – реальность, имеющая весомую доказательную базу. Приоритетом в патогенетической терапии неврологических осложнений СД является применение препаратов с многофакторным нейропротекторным и метаболитическим действием. Этому требованию в полной мере отвечает Актовегин.

Основной принцип доказательной медицины заключается в том, что каждое клиническое решение, будь то выбор метода диагностики или подход к лечению, врач должен основывать на строго доказанных научных фактах. Казалось бы, какие здесь могут возникнуть трудности? Смотри результаты клинических исследований и выбери действительно эффективный метод или средство. В действительности задача оказывается намного сложнее, ведь нередко приходится сталкиваться с тем, что схожие исследования по одной и той же

проблеме предоставили противоречивые результаты или же полученные данные таковы, что затруднительно сделать вывод об эффективности или безопасности выбранного метода (например, результаты находятся на грани статистической достоверности). К тому же методов оценки эффективности и безопасности диагностических и терапевтических подходов с позиции доказательной медицины не так уж мало, и результаты каждого из них нужно уметь интерпретировать. Однако несмотря на перечисленные сложности, профессиональная деятельность современного врача невозможна без учета данных доказательной медицины. Поэтому у участников конференции огромный интерес вызвал доклад профессора John Donoghue (г. Ливерпуль, Великобритания), который напомнил об основных методах и инструментах доказательной медицины и на примере метаболической терапии диабетической нейропатии показал, как интерпретировать научные данные.



– Согласно общепринятому определению доказательная медицина – это добросовестное, точное и осмысленное использование наилучших современных доказательств при принятии решений по оказанию медицинской помощи отдельным пациентам.

Зачем в этом определении уточняется, что использование доказательств должно быть добросовестным, точным, осмысленным? Ответ прост – авторы этого определения учли сложную природу человеческого мышления, а именно предвзятость суждения. Если мы спросим врача о том, как формировалось его мнение относительно того или иного метода, то, скорее всего, получим такой ответ: оно является результатом многолетнего рационального и объективного анализа. В действительности наша точка зрения является следствием принятия во внимание информации, которая сходится с нашими представлениями, и игнорирования информации, им противоречащей. В контексте доказательной медицины мы уделяем чрезмерное внимание данным, которые поддерживают импонирующую нам позицию, и игнорируем или недооцениваем доказательства, свидетельствующие против этой позиции.

Важным шагом на пути к устранению или минимизации влияния предвзятости суждения при использовании данных доказательной медицины стали систематические обзоры с метаанализом. Их задача – поиск всех соответствующих исследований по данной проблеме, оценка качества каждого исследования и обобщение доказательств доброкачественных исследований

с целью получения взвешенного непредвзятого суждения.

В 1990-е годы возникло Кокрановское сотрудничество – независимая международная организация, объединяющая около 30 тыс. специалистов из 100 стран мира, занимающихся подготовкой систематических обзоров и их регулярным обновлением. Кокрановским сотрудничеством была собрана самая крупная база данных рандомизированных клинических исследований (РКИ), и к настоящему времени проведено уже более 5 тыс. систематических обзоров.

Также для уменьшения риска предвзятости суждения были введены понятия силы доказательств и разработана их иерархия. Наверху пирамиды доказательной медицины находятся (то есть имеют наибольшую силу) систематические обзоры РКИ (с гомогенными данными). Далее в порядке убывания силы доказательств идут высококачественные РКИ с четкими результатами (узким доверительным интервалом), систематические обзоры когортных исследований (с гомогенными данными), отдельные когортные исследования, РКИ более низкого качества, систематические обзоры исследований «случай-контроль», отдельные исследования «случай-контроль», анализ отдельных случаев и, наконец, экспертное мнение.

Предвзятость возможна не только при интерпретации уже имеющихся доказательств, но и на этапе планирования и проведения клинических испытаний. В данном контексте под предвзятостью понимают любое явление на этапе планирования или проведения исследования, которое в конечном итоге приводит к искажению результатов, и называют такое явление систематической ошибкой.

Почему на вершине иерархии доказательств находятся рандомизированные контролируемые исследования и их систематические обзоры? Это связано с тем, что они характеризуются наименьшим риском систематических ошибок. Так, рандомизация позволяет избежать предвзятости выбора участников исследования, а двойной слепой контроль – предвзятости в ожидании результатов (со стороны пациентов) и их оценке (со стороны исследователей). Именно из-за предвзятости нерандомизированные и/или открытые исследования со значительно большей вероятностью дадут положительные результаты, но, увы, менее достоверные.

Так, появляется понятие качества доказательств с выделением четырех уровней доказательств – высокого, среднего, низкого и очень низкого. Качество полученных доказательств зависит от вида исследования и особенностей его дизайна. РКИ обычно дают результаты высокого уровня доказательств, однако их качество может быть снижено из-за ограничений дизайна исследования или его реализации, неточных результатов (широкого доверительного

интервала), систематических ошибок и т.д. Наблюдательные исследования чаще всего имеют низкий уровень доказательств.

Алгоритм критической оценки качества доказательств, полученных в том или ином исследовании, подразумевает получение ответов на целый ряд вопросов:

– Достаточное ли количество пациентов приняло участие в исследовании?

– Были ли пациенты рандомизированы?

– Были ли рандомизированные группы исходно сопоставимыми по количеству и основным характеристикам?

– Все ли пациенты завершили исследование и все ли больные были включены в анализ в своих группах, иными словами, проведены ли ИТТ-анализ (анализ намеренно лечить, то есть с включением всех рандомизированных пациентов, независимо от того, в каком объеме они получили терапию) и РР-анализ (анализ лечения по протоколу, то есть с включением только больных, получивших терапию в соответствии с протоколом исследования)?

– Было ли исследование двойным слепым и плацебо-контролируемым?

– Была ли достаточной продолжительность исследования?

– Являются ли полученные результаты статистически и клинически значимыми?

– Насколько велик эффект лечения?

– Насколько точна оценка эффекта лечения?

– Как полученные результаты могут помочь клиницисту?

Для клиницистов относительно любого лечения важно получить ответы на два вопроса: эффективно ли оно и насколько эффективно? Одним из инструментов, позволяющих оценить величину эффекта, является показатель NNT – количество пациентов, которых необходимо пролечить для предупреждения одного нежелательного события к определенному моменту. Например, показатель NNT, равный 5, означает, что необходимо пролечить исследуемым препаратом пятерых больных, чтобы предупредить один случай инфаркта миокарда за год.

Показатель NNT основан на абсолютной, а не относительной разнице эффектов разных методов лечения. Почему это важно? Для получения ответа на этот вопрос рассмотрим простой пример. В исследовании А 48% пациентов ответили на лечение методом № 1 и 24% – на лечение методом № 2. В исследовании В на лечение методами № 1 и № 2 ответили 4,8 и 2,4% больных соответственно. В обоих случаях относительный риск или польза отличается в 2 раза, однако абсолютное снижение риска составляет 24% в первом случае и всего 2,4% – во втором. Согласно общепринятой точке зрения абсолютные различия в результатах являются более значимыми, чем относительные, что и стало поводом для внедрения показателя NNT.

Показатель NNT рассчитывается следующим образом:

$100/\text{частота событий в основной группе} (\%) - \text{частота событий в контрольной группе} (\%)$.

Для исследования А показатель NNT составит:

$$100/48\% - 24\% = 100/24 \approx 4.$$

Для исследования В показатель NNT составит:

$$100/4,8\% - 2,4\% = 100/2,4 \approx 40.$$

NNT всегда является целым числом. Чем ниже значение NNT, тем выше клиническая ценность метода лечения. Показатель NNT, равный 1, маловероятен. Для профилактического лечения значения NNT обычно достаточно высоки. Точность оценки эффекта лечения определяется 95% доверительным интервалом – чем он уже, тем точнее оценка.

Теперь попробуем применить описанные инструменты на конкретном примере. Исследование D. Ziegler et al. (2009) было посвящено изучению эффективности

Актовегина в лечении симптоматической ДПН у больных СД 2 типа. В окончательный анализ результатов исследования вошли 567 пациентов. Больные были рандомизированы в группу лечения Актовегином и группу сравнения (группа плацебо). Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, сопутствующей патологии, получаемой сахароснижающей терапии (в том числе инсулином). Схема лечения в группах Актовегина и плацебо включала сначала 20 внутривенных инфузий 1 раз в сутки, затем прием таблеток по 3 раза в сутки в течение 140 дней. В качестве первичной конечной точки была выбрана оценка по общей шкале нейропатических симптомов (TSS) и порог вибрационной чувствительности (VPT). Вторичными конечными точками служили оценка по комбинированной шкале симптомов невропатии для нижних конечностей (NIS-LL) и оценка качества жизни по опроснику SF-36.

Результаты этого многоцентрового клинического испытания показали, что лечение Актовегином, назначаемым сначала в виде внутривенной инфузии (2000 мг), а затем в виде таблетированной формы (1800 мг), достоверно уменьшает клинические проявления ДПН и улучшает качество жизни больных СД 2 типа. Так, оценка по шкале TSS в группе Актовегина достоверно улучшилась на 0,86 балла по сравнению с плацебо (от начала исследования до 160-го дня). Клинически значимое улучшение по шкале TSS было отмечено у 73% пациентов группы Актовегина и 61% группы плацебо. Среднее значение VPT в группе Актовегина снизилось по сравнению с исходным достоверно ($p=0,017$) на большую величину (-3,6 В), чем в группе плацебо (-2,9 В). Улучшение оценки по шкале NIS-LL (т.е. уменьшение общего количества баллов) к концу исследования по сравнению с исходными значениями было также более значительным в группе Актовегина. 75% пациентов из группы лечения Актовегином показали абсолютное улучшение оценки по сравнению с группой плацебо на 2 балла (что считается клинически значимым). И наконец, суммарная оценка качества жизни по шкале SF-36 в группе Актовегина улучшилась достоверно ($p=0,027$) в большей степени, чем в группе плацебо.

Проведем критическую оценку качества доказательств, полученных в этом исследовании (табл.). Для оценки величины эффекта рассчитаем NNT для первичной конечной точки:

$$NNT = 100/73\% - 61\% = 100/12 \approx 8 \text{ (95\% доверительный интервал 5-23).}$$

Таким образом, доказательства, полученные в рассматриваемом исследовании, можно считать качественными (уровень доказательств 1B), а показатель NNT, равный 8, свидетельствует о клинической ценности Актовегина как препарата для лечения симптоматической ДПН у больных СД 2 типа.

Суммируя изложенную информацию, можно сделать следующие выводы:

- Предвзятость суждения возможна у каждого, а доказательная медицина является способом ее минимизации.
- Экспертное мнение является убедительным доказательством только в случаях высокой неудовлетворенности клинической потребности, когда имеет место дефицит клинических исследований.
- Критическая оценка исследования позволяет сделать вывод о качестве полученных в нем доказательств.
- Показатель NNT дает возможность оценить силу доказательства и осуществить правильный выбор для лечения пациентов.

Подготовил Вячеслав Килимчук



Таблица. Критическая оценка качества доказательств эффективности Актовегина при ДПН у пациентов с СД 2 типа, полученных в исследовании D. Ziegler et al. (2009)	
Достаточное ли количество пациентов приняло участие в исследовании?	Да, 567
Были ли пациенты рандомизированы?	Да
Были ли рандомизированные группы исходно сопоставимыми по количеству и основным характеристикам?	Да
Все ли пациенты были подвержены анализу в своих группах?	Да
Было ли исследование двойным слепым и плацебо-контролируемым?	Да
Была ли достаточной продолжительность исследования?	Да, 160 дней
Являются ли полученные результаты статистически и клинически значимыми?	Да
Насколько высок эффект лечения?	NNT=8
Насколько точна оценка эффекта лечения?	95% ДИ 5-23
Как полученные результаты могут помочь клиницисту?	Назначение Актовегина можно рассматривать как клинически ценный метод лечения симптоматической ДПН у больных СД 2 типа
Уровень доказательств	1B