

УДК 616.379-008.64+615.27(075.9)
УДК 159.972+616-08-039.73
УДК 613.846

В.Г. Безшейко

Редакция журнала «Український медичний часопис»

Результаты новых систематических обзоров. В фокусе — сахарный диабет, соматоформные расстройства и никотиновая зависимость

Статины во вторичной профилактике кардио- и цереброваскулярных событий у больных сахарным диабетом

В одном из наиболее свежих систематических обзоров на основании метаанализа 22 рандомизированных клинических исследований (РКИ) сделан вывод о необходимости дальнейшего изучения эффектов статинов при сахарном диабете (СД) в связи с тем, что преимущества их применения в отношении профилактики сердечно-сосудистых событий не очевидны из-за высокой разрозненности результатов и малого количества измеряемых параметров. Когда ученые сфокусировались на анализе данных двух масштабных исследований, достоверных преимуществ во вторичной профилактике среди пациентов с СД не выявили вовсе (Chang Y.-H. et al., 2013).

В еще одном систематическом обзоре выявлено, что более интенсивное лечение в еще большей мере, чем стандартное, снижает риск тяжелых васкулярных событий при вторичной профилактике (Baigent C. et al., 2010). Эта работа была первой, в которой изучали эффективность более интенсивного лечения, что требует дополнительного научного подтверждения.

Учитывая эти данные, исследователи сфокусировали усилия для оценки:

- эффектов стандартных доз статинов в сравнении с плацебо;
- дополнительных эффектов интенсивных доз статинов в сравнении со стандартными дозами.

В обоих случаях изучали влияние статинов во вторичной профилактике тяжелых кардиоваскулярных и цереброваскулярных событий (ТКЦС) у лиц с СД. К таким событиям отнесли впервые возникший фатальный или нефатальный инфаркт миокарда, фатальный или нефатальный инсульт, реваскуляризацию и госпитализацию при нестабильной стенокардии.

Анализируемые исследования

В метаанализ включили только качественные двойные слепые исследования. Всего проанализировали результаты 9 таких РКИ, отобранных из 1194 потенциально релевантных работ. В целом на основании

данных о 4351 пациенте провели оценку эффективности статинов в стандартных дозах в сравнении с плацебо, а информация о еще 4805 пациентах стала базой для сравнительной оценки интенсивного и стандартного лечения. В первом анализе (стандартная терапия/плацебо) пациенты проходили лечение правастатином 40 мг/сут, аторвастатином 10 мг/сут или симвастатином 20–40 мг/сут. Во втором анализе (стандартная/интенсивная терапия) при стандартной терапии назначали симвастатин 20 мг/сут, правастатин 40 мг/сут или аторвастатин 10 мг/сут, а при интенсивной терапии — симвастатин 80 мг/сут или аторвастатин 80 мг/сут. В среднем период наблюдения пациентов составлял в первом случае 5,3 года, во втором — 4,6 года.

Стандартные дозы и плацебо

При гипотетическом высоком 10-летнем популяционном риске возникновения кардиоваскулярного заболевания в 50% случаев 27 пациентов необходимо пролечить в течение 5 лет статинами в стандартных дозах, чтобы предотвратить одно ТКЦС.

Применение статинов в стандартной дозе снижало относительный риск для этих событий в сравнении с плацебо на 15%. В группе статинов ТКЦС наблюдали у 35,2%, в то время как в группе плацебо — у 41,4%. Наибольшее относительное снижение риска отмечали для фатального и нефатального инсульта (33%). Для фатального и нефатального инфаркта миокарда, а также для смерти по всем причинам, снижение было немного меньшим (27 и 22% соответственно).

Высокие и стандартные дозы

Согласно полученным данным, для предотвращения одного ТКЦС необходимо пролечить 17 пациентов статинами в высокой дозе в течение 5 лет при гипотетическом высоком 10-летнем риске кардиоваскулярных заболеваний в 50% случаев.

В сравнении со стандартными дозами интенсивное лечение дополнительно снижало относительный риск ТКЦС на 9%. В группе с интенсивными дозами статинов ТКЦС возникли у 31,7%, а при стандартных дозах — у 34,9% пациентов.

Выводы

Результаты продемонстрировали преимущества статинов во вторичной профи-

лактике ТКЦС при СД и дополнительные преимущества при их применении в высоких дозах. Однако, кроме положительного воздействия, статины имеют и побочные эффекты, среди которых мышечная токсичность и эффекты в отношении печеночных ферментов. При повышении дозы среди побочных эффектов прежде всего повышается риск последних. Риск миопатии остается низким при высокой дозе и колеблется в пределах 0,5% для симвастатина 80 мг/сут и 1,5% — для аторвастатина 80 мг/сут. Риск рабдомиолиза слишком низкий для выявления значимых отличий между высокими и средними дозами.

Снижение кардиоваскулярного риска является важной задачей терапии при СД. В частности, в Руководстве Европейского кардиологического сообщества (European Society of Cardiology — ESC) по профилактике кардиоваскулярных заболеваний назначение статинов рекомендовано практически всем пациентам с СД, особенно тем, у которых в анамнезе имеются сердечно-сосудистые заболевания (Perk J. et al., 2012). Касаемо дозы препаратов рекомендации различных организаций различаются. ESC просто рекомендует терапию статинами, в нидерландском руководстве рекомендуется начинать терапию в стандартных дозах (симвастатин 40 мг/сут) и только в случае недостижения целевого уровня липопротеинов низкой плотности назначать препарат в высоких дозах, что продиктовано меньшими затратами на терапию (The Dutch College of General Practitioners, 2012). В Руководстве по снижению атеросклеротического кардиоваскулярного риска у взрослых Американского колледжа кардиологов (American College of Cardiology) и Американской ассоциации сердца (American Heart Association) рекомендуется назначать всем пациентам для вторичной профилактики статины в интенсивных дозах (Stone N.J. et al., 2013).

Исследователи надеются, что результаты их работы помогут укрепить доказательную базу по применению статинов. В дальнейшем необходимо провести анализ соотношения цена/эффективность для точного определения преимуществ назначения более интенсивного лечения всем пациентам с СД для вторичной профилактики ТКЦС.

Список использованной литературы

- Baigent C., Blackwell L., Emberson J. et al.** (2010) Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet*, 376: 1670–1681.
- Chang Y.-H., Hsieh M.-C., Wang C.-Y. et al.** (2013) Reassessing the Benefits of Statins in the Prevention of Cardiovascular Disease in Diabetic Patients — A Systematic Review and Meta-Analysis.
- Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al.** (2012) European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur. Heart J.*, 33: 1635–1701.
- Stone N. J., Robinson J., Lichtenstein A.H. et al.** (2013) ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 129(2): 1–45.
- The Dutch College of General Practitioners** (2012) Cardiovasculair risicomangement [in Dutch], M84 (<https://www.nhg.org/standaarden/samenwerking/cardiovasculair-risicomangement>).
- Vries F.M., Kolthof J., Postma M.J. et al.** (2014) Efficacy of Standard and Intensive Statin Treatment for the Secondary Prevention of Cardiovascular and Cerebrovascular Events in Diabetes Patients: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 5 November.

Фармакотерапия соматоформных расстройств

Соматоформные расстройства (СР) — группа состояний, проявляющихся физическими симптомами неорганической природы. Их ключевой особенностью является хроническая манифестация. Зачастую лица с этим состоянием имеют значительные функциональные ограничения, но неоднократные обращения к врачам не позволяют выявить соматические причины, а если соматическое заболевание диагностируют — оно не объясняет природы этих симптомов.

Соматические проявления при СР различны: болевые, гастроинтестинальные, псевдоневрологические симптомы, нарушения сексуальной сферы и др. Согласно новой классификации диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам 5-го пересмотра, группа СР переименована в «somatic symptom and related disorders» и обязательными диагностическими критериями для расстройства с соматическими симптомами являются (American Psychiatric Association, 2013):

1. Наличие ≥ 1 соматического симптома, приводящего к значительным нарушениям повседневного функционирования.
2. Избыточные мысли, чувства или поведение, связанные с этими соматическими симптомами, в том числе: преувеличенные и персистирующие мысли о тяжести этих симптомов, персистирующий высокий уровень тревоги по поводу состояния здоровья или симптомов, чрезмерная трата времени и энергии в отношении этих симптомов или переживаний о состоянии здоровья.

3. Наличие одного или нескольких таких симптомов в течение длительного времени (обычно >6 мес).

Методы лечения

Проблема лечения пациентов с расстройствами этой группы чрезвычайно актуальна и является предметом изучения многих научных работ. Прежде всего это связано с их высокой распространенностью: 12-месячная распространенность в европейской популяции составляет в среднем 6,3% с колебаниями в пределах 1,1–11% в зависимости от страны, в которой проводили исследование (Witchpen H.U. et al., 2011). Кроме того, СР связаны с высокой утилизацией ресурсов системы здравоохранения и часто — лишь с незначительным облегчением симптомов в результате терапии.

Эффективность фармакологических методов лечения оценена Кокрановской группой по депрессии, тревоге и неврозам в рамках систематического обзора с мета-анализом (Kleinstauber M. et al., 2014). Базируясь на полученных результатах, авторы пришли к неутешительному выводу: действенность фармакологических интервенций при СР сомнительна.

В большинстве исследований использовались следующие группы препаратов: антидепрессанты, противосеипептические препараты, антипсихотики и натуральные лекарственные средства. Применение антидепрессантов основано на предположении, что СР ассоциированы с аномальной активностью определенных зон мозга, в которую вовлечены такие нейротрансмиттеры, как серотонин и норадреналин. Противосеипептические препараты назначают в связи с их влиянием на ГАМК-ергическую систему и, как следствие, анальгезирующим, анксиолитическим и седативным эффектом. Антипсихотики также оказывают анальгезирующее действие, связанное, по всей видимости, с опиоидными механизмами, антагонизмом к серотонину или активностью в отношении α_2 -адренорецепторов. Среди натуральных лекарственных средств широкое распространение получил экстракт зверобоя, содержащий гиперфорин — неспецифический ингибитор обратного захвата серотонина, норадреналина и допамина. Эффективность психологических методов лечения СР в этом обзоре не изучали.

Результаты анализа

В анализ включили 26 РКИ с общим участием 2159 пациентов. У обследуемых в течение длительного времени (0,6–39,8 года) присутствовали соматические симптомы, прежде чем им диагностировали СР. Кроме того, выявлен высокий уровень коморбидности с другими психическими расстройствами, включая депрессию, дистимию, тревожные расстройства и злоупотребление бензодиазепинами. Длительность лечения обычно составляла 18–84 дня. Оценка эффективности препаратов позволила сделать следующие выводы:

1. Курс лечения трициклическими антидепрессантами длительностью 6–12 нед

уменьшал выраженность соматических симптомов не в большей степени, чем плацебо.

2. Антидепрессанты нового поколения, принимаемые в течение 8–12 нед, достоверно уменьшали выраженность соматических симптомов в сравнении с плацебо (стандартизированная разница средних составила $-0,91$). Также это касается сопутствующей депрессии, тревоги и функциональных нарушений. Однако результаты исследований, включенных в анализ, были крайне неоднородными, то есть в некоторых работах эффективность такой терапии была очень высокой, в других — невысокой.

3. Натуральные препараты в большей степени, чем плацебо, снижали соматические симптомы и тревогу. Длительность терапии составляла в среднем 2–6 нед.

4. Данных о других видах фармакологического лечения было недостаточно для проведения анализа.

Качество доказательств

Согласно рекомендации GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), качество доказательной базы можно оценить как высокое, умеренное, низкое или очень низкое. Несмотря на наличие позитивных результатов при лечении новыми антидепрессантами и натуральными препаратами, качество этих доказательств было низким или очень низким. Так, эффективность антидепрессантов нового поколения в отношении соматических симптомов, тревоги, депрессии и функциональных нарушений имела очень низкое качество доказательств. При этом препараты повышали риск развития побочных эффектов в сравнении с плацебо в 2,26 раза. Натуральные лекарственные средства снижали интенсивность соматических симптомов с низким качеством доказательств.

Большая доля включенных в анализ работ имела высокий риск системной ошибки: при их организации соблюдены не все условия для получения объективных результатов.

Выводы

На сегодня доказательная база по фармакологическим методам лечения пациентов с СР ограничена лишь двумя специфическими интервенциями: применением антидепрессантов нового поколения и натуральными лекарственными средствами. Но и для них качество доказательств является низким. При этом различные классы новых антидепрессантов приблизительно сопоставимы по эффективности, это же касается и комбинации селективных ингибиторов обратного захвата серотонина с антипсихотиками. Наблюдаемые положительные эффекты антидепрессантов следует сопоставлять со сравнительно большой частотой побочных эффектов и досрочного прекращения терапии в связи с этим.

Отметим, что этой же группой ученых опубликованы результаты систематического обзора и метаанализа нефармакологических интервенций при СР (van Dessel N. et al., 2014). Анализ показал, что когнитивно-поведенческая терапия имеет достаточную доказательную базу для ее рекомендации в терапии СР. Когнитивно-поведенческая

терапия в значительной мере уменьшала выраженность соматических симптомов в сравнении с листом ожидания. При этом РКИ этого метода лечения имели низкий риск системной ошибки и низкую гетерогенность. Положительный эффект наблюдали и спустя 1 год после лечения.

Список использованной литературы

American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed.

Kleinstaub M., Witthoft M., Steffanowski A. et al. (2014) Pharmacological interventions for somatoform disorders in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11: CD010628.

van Dessel N., den Boedt M., van der Wouden J.C. et al. (2014) Non-pharmacological interventions for somatoform disorders and medically unexplained physical symptoms (MUPS) in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11: CD011142.

Wittchen H.U., Jacobi F., Rehm J. et al. (2011) The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 21(9): 655–679.

Электронные сигареты при никотиновой зависимости

Несмотря на то что большая часть курильщиков осознает вред этой привычки и пытается от нее избавиться, лишь немногим это удается. Так, около половины пытавшихся бросить курить без посторонней помощи возвращаются к курению спустя 1 нед, и лишь 5% продолжают воздерживаться от курения в течение года (Hughes J.R. et al., 2004).

Шансы бросить курить может повысить поведенческая терапия и лекарственные средства (например никотиновые пластыри или жевательная резинка). Однако эффективность этих методов в долгосрочной перспективе остается сравнительно низкой. Одна из причин этого — отсутствие соответствующих сенсорных и поведенческих аспектов курения (держание сигареты в руке, совершение затяжки и пр.), которые курильщики пропускают, когда пытаются избавиться от никотиновой зависимости.

Действие никотина без сомнения связано с воздействием на «систему поощрения» (reward system) в головном мозгу: соответственно, при регулярном курении возникает психологическая зависимость (Balfour D., 2004). Однако ряд других факторов также может оказывать существенное влияние на формирование табакозависимости. Согласно результатам ряда исследований, впоследствии сенсорные и поведенческие стимулы становятся настолько же «сильными» в этом контексте, как и никотин (Rose J.E. et al., 1993; 2000). Таким образом, теоретически хороший эффект может дать лечение, направленное на оба этих важных компонента зависимости. Указанными преимуществами могут обладать электронные сигареты (ЭС), и некоторые исследования подтверждают их эффективность в воздержании от курения (Bullen C. et al., 2013; Caponetto P. et al., 2013).

ЭС по своему внешнему виду и свойствам схожи с обычными сигаретами, сигарой или трубкой. В основе их действия

лежит нагревание пара с/без никотина и специальных добавок, который вдыхают при затяжке. Эффективность в рамках контролируемых РКИ и обсервационных исследований демонстрируют ЭС, содержащие никотин в сравнительно невысоких дозах. Однако различные здравоохранительные организации не поддерживают их использование, даже с учетом того, что количества никотина, содержащегося в ЭС, обычно недостаточно для формирования стойкой зависимости. Некоторые организации поддерживают запрет на использование ЭС.

Разобраться в действенности этой никотинзаместительной терапии попыталась Кокрановская группа по табакозависимости (Cochrane Tobacco Addiction Group) в рамках нового систематического обзора с метаанализом (McRobbie H. et al., 2014).

Отбор исследований

Ученые включили в свой анализ 2 РКИ и 10 проспективных когортных исследований, выбранных из более 589 записей в медицинских базах данных. Дополнительно просмотрены данные научных работ, проводимых в настоящее время.

В 2 РКИ участвовали чуть менее 1 тыс. добровольцев. В первом в качестве активной терапии использовали ЭС с картриджами, содержащими 16 мг никотина или никотиновые пластыри с 21 мг никотина. В качестве контроля использовали ЭС-плацебо. Во втором исследовании картриджи ЭС содержали 7,2 и 5,2 мг никотина. Для контроля также использовали ЭС-плацебо. Что касается обсервационных исследований, то в основном они включали небольшую выборку (до 50 человек), кроме одного исследования, в котором приняли участие 949 добровольцев. В большинстве работ отбирали лиц без соматической патологии и психических расстройств.

Согласно правилам проведения Кокрановских обзоров, проанализирован риск систематической ошибки. В 2 РКИ он оказался низким, то есть риск искажения результатов при их проведении был минимальным. Обсервационные исследования по своему дизайну имеют высокий риск системной ошибки.

Результаты

После анализа результатов РКИ отмечено, что использование ЭС с никотином содействует воздержанию от курения. Вероятность длительного воздержания в сравнении с плацебо выше в 2,29 раза. Кроме того, вероятность уменьшения количества выкуриваемых сигарет в 2 раза при использовании ЭС в сравнении с плацебо достоверно снижалась на 31%. В обсервационных исследованиях получены схожие данные, но точной информации об эффективности не предоставлено, в связи с чем их включили лишь в анализ риска побочных эффектов (McRobbie H. et al., 2014).

При сравнении эффективности ЭС с никотином в сравнении с ЭС с плацебо отмечено низкое качество имеющихся доказательств. Это означает, что если в будущем будут опубликованы другие РКИ на эту тему, то вполне вероятно, что они

изменяют результаты, полученные в рамках данного метаанализа.

Что касается сравнения ЭС с никотиновыми пластырями, то полученные результаты о превосходстве первых в эффективности сомнительны. Для подтверждения этих данных требуются дополнительные исследования.

В рамках РКИ достоверных различий в побочных эффектах не отмечено, однако, по данным обсервационных исследований, при использовании ЭС чаще отмечали раздражение ротовой полости и горла, которое, впрочем, быстро проходило.

Сравнение с другими обзорами

Как отмечает исследовательская группа, результаты этого метаанализа идут вразрез с результатами обзора с участием специалистов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), опубликованного ранее. В нем на основании данных 5 популяционных исследований пришли к выводу, что использование ЭС, напротив, снижает вероятность избавления от никотиновой зависимости на 39%. По мнению Кокрановской группы по табакозависимости, в обзоре ВОЗ использованы данные исследований, имевших ряд ограничений, например кросс-секционный, а не лонгитудинальный дизайн (то есть однократный, а не многократный, в различных временных интервалах, сбор данных об участниках), или в них не определяли период, в течение которого курильщики действительно использовали ЭС.

Выводы

В целом, по мнению авторов, использование ЭС продемонстрировало эффективность в сравнении с плацебо, однако особую важность имеет сравнение этого метода с другими как в качестве самостоятельного лечения, так и в качестве комбинированной терапии. На сегодняшний день публикации подобных качественно проведенных исследований отсутствуют.

Список использованной литературы

Balfour D. (2004) The neurobiology of tobacco dependence: A preclinical perspective on the role of dopamine projections to the nucleus. *Nicotine Tobacco Research*, 6(6): 899–912.

Bullen C., Howe C., Laugesen M. et al. (2013) Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet*, 382(9905): 1629–1637.

Caponetto P., Campagna D., Cibella F. et al. (2014) Efficiency and Safety of an eElectronic cigarette (ECLAT) as tobacco cigarettes substitute: a prospective 12-month randomized control design study. *PLoS One*, 8(6): e66317.

Hughes J.R., Keely J., Naud S. (2004) Shape of the relapse curve and long-term abstinence among untreated smokers. *Addiction*, 99(1): 29–38.

McRobbie H., Bullen C., Hartmann-Boyce J., Hajek P. (2014) Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12: CD010216.

Rose J.E., Behm F.M., Levin E.D. (1993) Role of nicotine dose and sensory cues in the regulation of smoke intake. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 44(4): 891–900.

Rose J.E., Behm F.M., Westman E.C., Johnson M. (2000) Dissociating nicotine and nonnicotine components of cigarette smoking. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 67(1): 71–81.