

Риски общей и сердечно-сосудистой смертности, а также инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от вида стартовой сахароснижающей терапии

И.В. Мисникова, А.В. Древаль, Ю.А. Ковалева

ГУ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва
(директор — член-корр. РАМН Г.А. Оноприенко)

Цель. Оценить риски развития общей и сосудистой смертности, а также риски фатальных и нефатальных инфарктов миокарда (ИМ) и острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) в зависимости от вида пероральной сахароснижающей терапии (ПССП), назначенной после установления диагноза диабета.

Материалы и методы. На основании результатов ретроспективного открытого когортного исследования проведен анализ пятилетнего риска общей и сердечно-сосудистой смертности, а также ИМ и ОНМК у лиц, заболевших СД2 в 2004 году и получавших терапию различными ПССП. Для оценки рисков смерти от любых причин, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, ИМ и ОНМК был использован Сох-регрессионный анализ.

Результаты. У больных, которым после установления диагноза «СД2» были назначены препараты сульфонилмочевины (СМ), по сравнению с группой метформина отмечено достоверное повышение риска общей и сердечно-сосудистой смертности в два раза ($p < 0,01$), риск развития ИМ — в 4,6 раз ($p < 0,01$), ОНМК — в три раза ($p < 0,01$), а также смерти от ОНМК — в пять раз ($p < 0,05$) (после стратификации выборки по возрасту). Риски общей смертности, развития ИМ и ОНМК были выше у больных, получавших глибенкламид, гликлазид и гликвадон, чем в группе метформина. Больные, принимавшие гликлазид, по сравнению с группой больных на глибенкламиде, имели достоверно меньший риск: общей смертности и сердечно-сосудистой смертности.

Заключение. Учитывая меньшую вероятность неблагоприятных клинических исходов на фоне терапии метформином, необходимо более активное внедрение в практику назначения метформина в качестве препарата первой линии у больных с впервые выявленным СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ретроспективное открытое когортное исследование, риски общей и сердечно-сосудистой смертности, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, метформин, препараты сульфонилмочевины

Initial glucose-lowering therapy and risks of overall and cardiovascular mortality, myocardial infarction and stroke in patients with type 2 diabetes

I.V. Misnikova, A.V. Dreval, Yu.A. Kovaleva

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute

Aim. To assess association of oral hypoglycemic therapy regimens prescribed after onset of diabetes with overall and cardiovascular mortality and risk of fatal and non-fatal myocardial infarction and stroke in patients with type 2 diabetes.

Materials and methods. Based on the results of a retrospective open cohort study, the 5-year risk of overall and cardiovascular mortality, myocardial infarction and stroke was estimated in patients with type 2 diabetes diagnosed in 2004 and treated by various oral hypoglycemic agents. Cox regression analysis was used to assess the risk of death from any course, death from cardiovascular disease, myocardial infarction and stroke.

Results. Patients with type 2 diabetes treated with sulfonylurea drugs showed a significant 2-fold increase of overall and cardiovascular mortality risk ($p < 0,01$), 4,6-fold increase of myocardial infarction risk ($p < 0,01$), 3-fold increase of stroke risk ($p < 0,01$), and 5-fold increase of death risk compared with the metformin group (after stratification by age). The risk of total mortality, myocardial infarction, and stroke was higher in patients treated with glibenclamide, gliclazide, and gliquidone than in the metformin group. Patients treated with gliclazide had a significantly lower risk of overall and cardiovascular mortality in comparison with the glibenclamide group.

Conclusion. Given the lower risk of complications in patients given metformin therapy, it is necessary to use it as the first-line treatment of patients with newly diagnosed type 2 diabetes.

Key words: type 2 diabetes, retrospective open cohort study, overall and cardiovascular mortality risk, myocardial infarction, stroke, metformin, sulfonylurea drugs

Сахарный диабет 2 типа (СД2) в два раза увеличивает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и от острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [1, 2]. Основной целью лечения СД2 должно быть снижение частоты микро- и макрососудистых осложнений и увеличение продолжительности жизни больных СД2. Длительное время основополагающим критерием эффективности различных сахароснижающих препаратов считалась степень их гипогликемизирующего действия, оцениваемая по динамике гликированного гемоглобина и гликемии. Действительно, ре-

зультаты исследований United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) продемонстрировали у больных СД2 снижение риска микрососудистых осложнений в группах интенсивного контроля гликемии по сравнению с группами стандартного лечения [3]. Однако влияние интенсивного контроля гликемии на снижение риска макрососудистых осложнений, в том числе сердечно-сосудистой смертности, до сих пор остается неясным. Совсем недавно были опубликованы результаты двух крупных мультицентровых исследований (ACCORD и ADVANCE), целью которых было оценить преимущества интенсивного

контроля гликемии у больных СД2, имеющих повышенный сердечно-сосудистый риск. Выводы этих исследований были достаточно противоречивы. Исследование ACCORD было остановлено раньше времени, так как у больных группы интенсивного контроля гликемии была отмечена более высокая сердечно-сосудистая смертность по сравнению с группой с менее строгими целями лечения [4].

В исследовании ADVANCE не обнаружена разница в риске макрососудистых осложнений и, в частности, сердечно-сосудистой смертности у групп интенсивного и стандартного контроля гликемии; была отмечена тенденция (недостоверная) к снижению сердечно-сосудистой смертности. Возможно, возникшие противоречия можно объяснить разными способами, которыми достигался интенсивный контроль гликемии в этих исследованиях. Можно предположить, что сердечно-сосудистый риск при СД2 зависит не только от степени компенсации углеводного обмена, но и от сахароснижающего препарата, используемого для контроля гликемии. Побочное действие сахароснижающих препаратов или их комбинаций, в первую очередь риск гипогликемических реакций, может влиять на развитие поздних сосудистых осложнений и повышать смертность больных СД2 [5]. Известно, что гипогликемии являются основным побочным действием препаратов СМ. Однако внутри группы препаратов СМ имеются значительные различия по степени риска гипогликемических реакций, а следовательно, и риски сердечно-сосудистых событий могут быть разными на фоне приема различных препаратов СМ. При монотерапии метформином риск гипогликемии практически отсутствует, возможно, именно этим можно объяснить преимущества метформина по сравнению с препаратами СМ в отношении снижения сердечно-сосудистых рисков, продемонстрированные в ряде исследований [19, 20]. С другой стороны, по мнению ряда диабетологов, метформин обладает кардиопротекторным действием, помимо основных сахароснижающих свойств [13–15].

Особое значение имеет выбор сахароснижающего препарата больным с впервые установленным диагнозом СД2. Согласно последним рекомендациям Международной диабетической федерации и согласованному консенсусу Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета, метформин признан препаратом первого ряда при установлении диагноза СД2 [6, 7]. Однако в структуре сахароснижающей терапии у больных СД2 основная доля назначений по-прежнему приходится на препараты СМ [8].

Основной целью данного исследования было оценить риски развития общей и сосудистой смертности, а также риски фатальных и нефатальных инфаркта миокарда (ИМ) и острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) у больных СД2 в зависимости от вида пероральной сахароснижающей терапии (ПССП), назначенной после установления диагноза диабета.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное открытое когортное исследование на основании информации, содержащейся в регистре сахарного диабета (СД) Московской области (МО), являющегося частью Государственного регистра СД РФ. В базе данных регистра СД МО 2008 года содержатся персонализированные данные на 168 тысяч больных СД, зарегистрированных в лечебно-профилактических учреждениях МО. Проведен анализ пятилетнего риска общей и сердечно-сосудистой смертности, а также ИМ и ОНМК у лиц, заболевших СД2 в 2004 году. На первом этапе из данных регистра СД МО была выделена группа больных, заболевших СД2 в 2004 году. Среди них монотерапия ПССП в год диагностики была назначена 72,4% больных (8,8% — метформин, 61,8% — препараты СМ, 1,8% — другие ПССП), комбинация ПССП — 9,3%, инсулинотерапия — 3,6%, а только диета — 14,7%. На втором этапе была сформирована выборка

больных СД2, заболевших диабетом в 2004 году, которым была назначена в год диагностики монотерапия ПССП. В исследование не включались больные, не принимавшие медикаментозные сахароснижающие препараты, получавшие комбинацию двух или трех ПССП в 2004–2008 годах. Также из анализа были исключены больные, которым после установления диагноза СД2 сразу был назначен инсулин (в первый год диагностики).

Больные СД2, вошедшие в исследование, были разделены на когорты в зависимости от типа получаемой терапии: метформином, гликлазидом, глибенкламидом и гликвидом. Больные, принимавшие глимеипирид и репаглинид, были исключены из анализа ввиду крайне небольшой их численности (глимеипирид — 0,8%, репаглинид — 0,5%). Данные о монотерапии другими видами ПССП у исследуемой выборки больных СД2 в базе данных регистра СД отсутствовали. Характер терапии у исследуемой выборки был прослежен с 2004 по 2008 годы. Больные, которые переводились с терапии метформином на прием препаратов СМ, или наоборот, были исключены из анализа. Принадлежности к группе определялась на основании стартовой терапии. Однако, если больной получал стартовую терапию каким-либо препаратом СМ менее двух лет, а затем был переведен на другой препарат СМ, то этот второй препарат и учитывали при анализе. Данные на каждого больного были проанализированы, начиная с 2004 года до снятия с учета по причине смерти, смены места жительства или окончания периода наблюдения. Срок применения анализируемых препаратов (метформина и препаратов СМ) составил пять лет, за исключением умерших пациентов.

За исследуемый период были отслежены первичные клинические исходы: случаи смерти от любых причин, смерти от сердечно-сосудистых (СС) заболеваний, ИМ и ОНМК. Информация о смерти и ее причинах, а также об ИМ и ОНМК была получена из базы данных регистра СД МО. Смертью от сосудистых заболеваний считалась смерть, кодированная в регистре как смерть от хронической сердечной недостаточности, ИМ или ОНМК.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась при помощи программ SPSS версия 16.0 для Windows с использованием стандартных методов вариационной статистики. Анализ выживаемости в каждой группе был проведен на основании построения кривых Каплан-Мейера. Сох-регрессионный анализ был применен для оценки относительных рисков первичных клинических исходов, при этом за референс-группу была взята группа больных, получавших метформин. Проведен анализ относительных рисков развития первичных клинических исходов у больных, получавших препараты СМ в целом, в сравнении с метформином, а также принимавших различные препараты СМ (глибенкламид, гликлазид и гликвидон) в сравнении с метформином. Кроме того, оценены риски развития первичных клинических исходов у больных, получавших гликлазид и гликвидон по сравнению с глибенкламидом. Глибенкламид в этом субанализе был взят за референс-группу, что связано с тем, что в настоящее время некоторые международные алгоритмы лечения СД2 не рекомендуют широко использовать глибенкламид в лечении СД2, относя его к препаратам с высоким риском гипогликемии [7], поэтому оценка рисков первичных клинических исходов на фоне приема глибенкламида в сравнении с другими препаратами СМ может помочь в будущем разработать безопасный алгоритм лечения больных СД2.

Для того чтобы свести к минимуму влияние других факторов на риск смерти, ИМ и ОНМК, риски первичных исходов были проанализированы как в целом по группам, так и после стратификации выборки по полу, возрасту, наличию стенокардии и ИМ, в анамнезе (до 2004 года). Исходно группы практически не отличались по проценту больных с артериальной гипертензией (на метформине — 51%, на СМ — 51,2%). Для стратифика-

Таблица 1

Характеристика групп сравнения по полу, возрасту, комбинации с инсулином, а также частоте развития ИМ, ОНМК, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от любых причин

	Метформин (1)	Гликлазид (2)	Глибенкламид (3)	Гликовидон (4)	Достоверность отличий между группами ($p < 0,05$)
Всего абс.	597	1478	3444	437	
Муж (%)	150 (25,1%)	406 (27,5%)	943 (27,38%)	126 (28,8%)	-
Возраст развития СД (годы $\pm$ ст. откл.)	55,84 $\pm$ 11,3	63,44 $\pm$ 10,41	63,3 $\pm$ 10,54	64,64 $\pm$ 10,78	1-2, 1-3, 1-4
Комбинация с инсулином (%)	24 (4%)	86 (5,8%)	260 (7,5%)	26 (5,9%)	1-3, 2-3
Стенокардия (%)	68 (11,4%)	301 (16,9%)	643 (18,6%)	105 (24 %)	1-2, 1-3, 1-4
ИМ (фатальный) абс. число (%)	1 (0,17%)	11 (0,74%)	39 (1,13%)	2 (0,46%)	1-3
ОНМК (фатальный) абс. число (%)	2 (0,34%)	25 (1,7%)	99 (2,87%)	14 (3,2%)	1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4
ИМ (всего) абс. число (%)	5 (0,84%)	63 (4,26%)	146 (4,24%)	8 (1,83%)	1-2, 1-3, 2-4, 3-5
ОНМК (всего) абс. число (%)	9 (1,5%)	69 (4,67%)	221 (6,4%)	22 (5,0%)	1-2, 1-3, 1-4
Умершие (всего) абс. число (%)	23 (3,85%)	145 (9,8%)	411 (11,93%)	55 (12,59%)	1-2, 1-3, 1-4, 2-3
Умершие от ССЗ (всего) абс. число (%)	14 (2,35%)	77 (5,2%)	269 (7,8%)	30 (6,9%)	1-2, 1-3, 1-4, 2-3

ции по возрасту все больные были разбиты на 6 групп в зависимости от возраста на момент установления СД2: до 40 лет, 41–50, 51–60, 61–70, 71–80, старше 80 лет. Так как в регистре СД МО практически отсутствовали данные, позволяющие оценить степень компенсации СД у больных изучаемой выборки, мы провели дополнительную стратификацию выборки по количеству больных, которым к лечению ПССП в последующем был добавлен инсулин, так как, по нашему мнению, это может быть косвенным признаком, указывающим на выраженность декомпенсации диабета.

Достоверность различий в уровне риска между группами оценивалась по величине доверительного интервала и p -критерия. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости) и доверительном интервале, если он не включал единицу.

Результаты

По данным регистра СД Московской области, диагноз СД2 в 2004 году был установлен у 10 521 человека. Из них монотера-

пию ПССП (метформин, глибенкламид, гликлазидом и гликовидоном) с 2004 по 2008 годы получали 5 956 больных СД2, которые и были включены в окончательный анализ.

Большинство больных изучаемой выборки получали препараты СМ (89,9%). Среди препаратов СМ чаще всего использовался глибенкламид (57,8% от всех назначений), на втором месте по частоте применения следовал гликлазид (24,8%), на третьем – гликовидон (7,3%) (рис. 1). Терапия метформин была назначена 10,1% больных СД2. За период наблюдения средняя доза метформина составила 1100 $\pm$ 540 мг/сут, гликлазида – 1,9 $\pm$ 0,8 табл./сут, глибенкламида – 2,2 $\pm$ 0,8 табл./сут, гликовидона – 2,4 $\pm$ 0,8 табл./сут.

Выживаемость в зависимости от вида ПССП

Всего из 5956 больных СД2 с 2004 по 2008 год умерло 640 человек. Общая выживаемость исследованной выборки больных СД2 за этот период составила 89,3%. Самой высокой она была в группе метформина (96,1%). Среди больных, получавших препараты СМ, самая хорошая выживаемость отмечена в группе гликлазида (90,2%), а самая низкая – у принимавших гликовидон (87,4%).

Таблица 2

Риск общей и сердечно-сосудистой смертности, а также развития инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения у больных СД2 на фоне терапии метформин и препаратами СМ

	ОР ОС [ДР 95,0% CI]	ОР ССС [ДР 95,0% CI]	ОР ФИМ [ДР 95,0% CI]	ОР ФОНМК [ДР 95,0% CI]	ОР ИМ [ДР 95,0% CI]	ОР ОНМК [ДР 95,0% CI]
Метформин	1	1	1	1	1	1
Препараты СМ	3,05[2,01-4,7]*	3,1[1,8-5,2]*	5,9[0,8-43,2]	7,9[1,9-31,9]**	5,2[2,1-12,5]*	4[2,1-8,0]*
Стратификация по возрасту						
Метформин	1	1	1	1	1	1
Препараты СМ	2,2[1,4-3,3]*	2,1[1,2-3,6]**	5,2[0,7-38,4]	5,1[1,2-20,5]***	4,6[1,05-11,3]**	3,1[1,5-6,0]**
Стратификация по полу						
Метформин	1	1	1	1	1	1
Препараты СМ	3,0[1,9-4,5]*	3,1[1,7-5,2]*	5,9[0,8-42,8]	7,9[1,9-31,7]**	5,1[2,1-12,4]*	4,1[2,1-7,9]*
Стратификация по комбинации с инсулином						
Метформин	1	1	1	1	1	1
Препараты СМ	3,0[1,9-4,5]*	3,0[1,8-5,1]*	5,8[0,8-42,0]	7,8[1,9-31,4]**	5,1[2,1-12,2]*	4,1[2,1-7,8]*
Стратификация по частоте стенокардии						
Метформин	1	1	1	1	1	1
Препараты СМ	2,9[1,9-4,4]*	2,8[1,7-4,8]*	5,6[0,8-40,8]	7,6[1,9-30,9]**	2,8[1,5-5,1]**	2,9[1,7-5,0]*

* $p < 0,0001$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,05$ все значения p приведены в сравнении с группой метформина

ОР ОС – относительный риск общей смертности, ОР ССС – относительный риск сердечно-сосудистой смертности, ОР ФИМ – относительный риск фатального инфаркта миокарда, ОР ФОНМК – относительный риск фатального острого нарушения мозгового кровообращения, ОР ИМ – относительный риск инфаркта миокарда, ОР ОНМК – относительный риск фатального острого нарушения мозгового кровообращения.

Таблица 3

Риск общей и сердечно-сосудистой смертности, а также развития инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения у больных СД2 на различных препаратах СМ в сравнении с метформином

	ОР ОС [ДР 95,0% CI]	ОР CCC [ДР 95,0% CI]	ОР ФИМ [ДР 95,0% CI]	ОР ФОНМК [ДР 95,0% CI]	ОР ИМ [ДР 95,0% CI]	ОР ОНМК [ДР 95,0% CI]
Метформин	1	1	1	1	1	1
Гликлазид	2,6[1,7-4,0]*	2,3[1,3-4,0]***	4,5[0,6-34,9]	5,1[1,2-21,7]***	5,3[2,1-13,2]*	3,2[1,6-6,5]**
Глибенкламид	3,2[2,1-4,9]*	3,4[2,0-5,9]*	6,9[0,95-50,4]	8,8[2,2-35,8]**	5,4[2,2-13,1]*	4,5[2,3-8,8]*
Гликвидон	3,4[2,1-5,5]*	3,1[1,6-5,8]**	2,8[0,3-31,1]	9,97[2,3-43,9]***	2,4[0,8-7,2]	3,6[1,6-7,8]**
Стратификация по возрасту						
Метформин	1	1	1	1	1	1
Гликлазид	1,9[1,2-2,9]***	1,6[0,9-2,8]	3,98[0,5-31,2]	3,4[0,8-14,5]	4,7[1,9-11,9]**	2,4[1,2-4,9]***
Глибенкламид	2,3[1,5-3,5]*	2,4[1,4-4,1]***	6,1[0,8-44,6]	5,8[1,4-23,8]***	4,8[1,9-11,8]**	3,4[1,7-6,7]*
Гликвидон	2,3[1,4-3,8]**	2,0[1,1-3,8]***	2,4[0,2-27,3]	6,2[1,4-27,4]***	2,0[0,7-6,2]**	2,6[1,2-5,6]***
Стратификация по полу						
Метформин	1	1	1	1	1	1
Гликлазид	2,6[1,6-3,9]*	2,3[1,3-3,9]**	4,4[0,6-34,6]	5,1[1,2-21,6]***	5,2[2,1-12,9]*	3,2[1,6-6,5]**
Глибенкламид	3,2[2,1-4,8]*	3,4[1,9-5,8]*	6,9[0,9-49,9]	8,8[2,2-35,7]**	5,3[2,2-12,9]*	4,5[2,3-8,7]*
Гликвидон	3,4[2,1-5,5]*	3,0[1,6-5,7]***	2,8[0,3-30,5]	9,9[2,2-43,5]**	2,3[0,8-7,1]	3,6[1,6-7,7]**
Стратификация по частоте стенокардии						
Метформин	1	1	1	1	1	1
Гликлазид	2,5[1,6-3,9]*	2,1[1,2-3,7]***	4,3[0,6-33]	4,9[1,2-21,1]	3,02[1,6-5,7]**	2,7[1,5-4,7]**
Глибенкламид	3,1[2,4-4,7]*	3,2[1,8-5,4]*	6,5[0,9-47,6]	8,6[2,1-34,8]**	2,8[1,5-5,2]**	3,2[1,9-5,5]*
Гликвидон	3,2[1,96-5,2]*	2,7[1,4-5,1]**	2,6[0,2-28,6]	9,5[2,2-41,9]**	1,6[0,7-3,4]	2,1[1,1-4,1]***
Стратификация по комбинации с инсулином						
Метформин	1	1	1	1	1	1

* $p < 0,0001$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,05$ – все значения p приведены в сравнении с группой метформина

ОР ОС – относительный риск общей смертности, ОР CCC – относительный риск сердечно-сосудистой смертности, ОР ФИМ – относительный риск фатального инфаркта миокарда, ОР ФОНМК – относительный риск фатального острого нарушения мозгового кровообращения, ОР ИМ – относительный риск инфаркта миокарда, ОР ОНМК – относительный риск фатального острого нарушения мозгового кровообращения.

Оценка риска общей смертности в зависимости от вида ПССП

В целом относительный риск общей смертности (ОР ОС) был выше в 3 раза у больных, принимавших препараты СМ по сравнению с метформином, $p < 0,0001$ (табл. 2). Стратификация по полу, частоте стенокардии и ИМ в анамнезе не изменила соотношение рисков. После стратификации выборки по возрасту ОР ОС на препаратах СМ был равен 2,2 [1,4-3,3], $p < 0,0001$ (рис. 2).

В группах, получавших глибенкламид и гликвидон, ОР ОС был выше более, чем в 3 раза по сравнению с группой метформина, а в группе гликлазида – в 2,6 раза, $p < 0,0001$ (табл. 3). Стратификация по полу, частоте стенокардии и ИМ в анамнезе не повлияла на величину и достоверность ОР ОС во всех изучае-

мых когортах больных (табл. 3). После проведения стратификации по возрасту сохранилось достоверное увеличение ОР ОС во всех группах лечения препаратами СМ по сравнению с метформином, хотя степень увеличения ОР ОС несколько снизилась. На фоне приема глибенкламида и гликвидона риск был выше в 2,3 раза ($p < 0,01$), а гликлазида – в 1,9 раза ($p < 0,05$).

При оценке ОР ОС у больных на гликлазида и гликвидоне по сравнению с глибенкламидом отмечено, что у больных, принимавших гликвидон, он практически не отличался ($p > 0,05$), а на фоне приема гликлазида был на 20% ниже, чем на глибенкламиде ($p < 0,05$) (табл. 4). После стратификации по возрасту и полу изменений в соотношении рисков не произошло. После стратификации по комбинации с инсулином отмечена еще

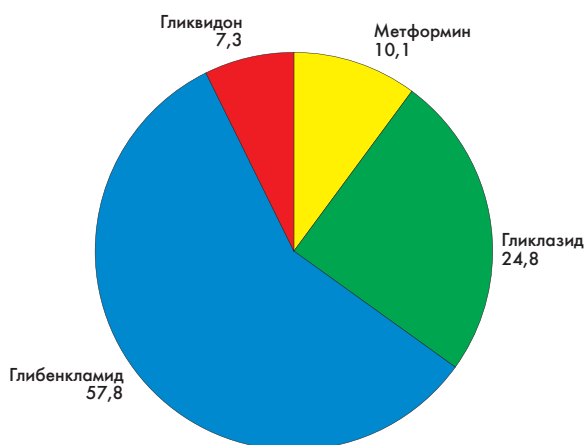


Рис. 1. Структура сахароснижающей терапии у исследуемой выборки больных СД2 (%)

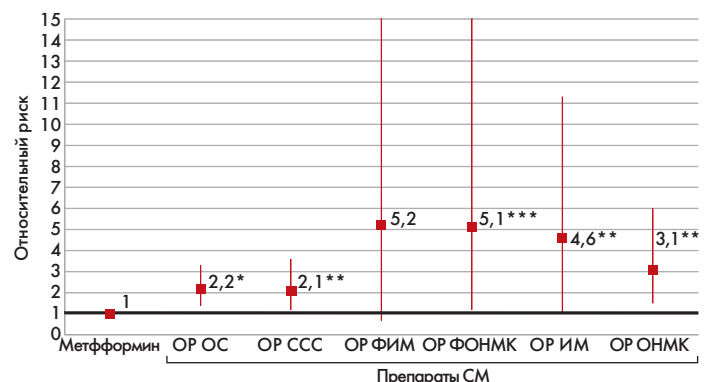


Рис. 1. Относительный риск общей смертности (ОС), сердечно-сосудистой смертности (ССС), инфаркта миокарда (ИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) на препаратах СМ в сравнении с метформином (выборка, стратифицированная по возрасту)

* – $p < 0,0001$, ** – $p < 0,001$, *** – $p < 0,005$

Таблица 4

Риск общей и сердечно-сосудистой смертности, а также развития инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения у больных СД2 на гликлазиде и гликвидоне в сравнении с глибенкламидом

	ОР ОС [ДР 95,0% CI]	ОР ССС [ДР 95,0% CI]	ОР ФИМ [ДР 95,0% CI]	ОР ФОНМК [ДР 95,0% CI]	ОР ИМ [ДР 95,0% CI]	ОР ОНМК [ДР 95,0% CI]
Глибенкламид	1	1	1	1	1	1
Гликлазид	0,8[0,7-0,98]***	0,6[0,5-0,8]**	0,7[0,3-1,3]	0,6[0,4-0,9]***	0,9[0,7-1,3]	0,7[0,5-0,9]***
Гликвидон	1,07[0,8-1,4]	0,8[0,5-1,2]	0,4[0,09-1,6]	1,1[0,7-1,]	0,4[0,2-0,9]***	0,8[0,4-1,2]
Стратификация по возрасту						
Глибенкламид	1	1	1	1	1	1
Гликлазид	0,8[0,7-0,97]***	0,6[0,5-0,8]**	0,6[0,3-1,3]	0,6[0,4-0,9]***	0,99[0,7-1,3]	0,7[0,5-0,9]***
Гликвидон	0,99 [0,8-1,3]	0,8[0,6-1,2]	0,4 [0,1-1,7]	1,05[0,5-1,8]	0,4[0,2-0,9]***	0,8[0,5-1,2]
Стратификация по полу						
Глибенкламид	1	1	1	1	1	1
Гликлазид	0,8[0,6-0,98]***	0,7[0,5-0,9]**	0,6[0,3-1,3]	0,6[0,3-0,9]***	0,97[0,7-1,3]	0,7[0,5-0,9]***
Гликвидон	1,1[0,8-1,4]	0,9[0,6-1,3]	0,4[0,09-1,7]	1,1[0,6-1,9]	0,4[0,2-0,9]***	0,8[0,5-1,3]
Стратификация по комбинации с инсулином						
Глибенкламид	1	1	1	1	1	1
Гликлазид	0,7[0,6-0,95]***	0,7[0,5-0,9]**	0,7[0,3-1,3]	0,6[0,4-0,9]***	1[0,7-1,3]	0,7[0,6-0,9]***
Гликвидон	0,8[0,5-1,2]	0,9[0,6-1,3]	0,4[0,1-1,7]	1,06[0,6-1,9]	0,4[0,2-0,9]***	0,8[0,5-1,2]
Стратификация по частоте стенокардии						
Глибенкламид	1	1	1	1	1	1
Гликлазид	0,82[0,7-0,99]**	0,7[0,5-0,9]**	0,7[0,3-1,3]	0,6[0,4-0,9]***	1,1[0,8-1,4]	0,8[0,7-1,1]
Гликвидон	1,04[0,8-1,4]	0,9[0,6-1,2]	0,4[0,1-1,6]	1,1[0,6-1,9]	0,6[0,3-0,95]***	0,7[0,4-1,0]

* $p < 0,0001$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,05$ – все значения p приведены в сравнении с группой глибенкламида;

ОР ОС – относительный риск общей смертности, ОР ССС – относительный риск сердечно-сосудистой смертности, ОР ФИМ – относительный риск фатального инфаркта миокарда, ОР ФОНМК – относительный риск фатального острого нарушения мозгового кровообращения, ОР ИМ – относительный риск инфаркта миокарда, ОР ОНМК – относительный риск фатального острого нарушения мозгового кровообращения.

большая разница в уровне риска в группе гликлазида по сравнению с лечением глибенкламидом (табл. 4).

Следовательно, ОР ОС был выше в группе лиц, получавших препараты СМ по сравнению с приемом метформина. Эта закономерность сохранялась и после стратификации исследуемой когорты по возрасту, полу, частоте стенокардии и ИМ в анамнезе. На гликлазиде ОР ОС был достоверно ниже, чем на глибенкламиде и гликвидоне.

Оценка риска сердечно-сосудистой смертности

В целом относительный риск сердечно-сосудистой смертности (ОР ССС) у принимавших препараты СМ был выше, чем на метформине в 3 раза ($p < 0,0001$). Более высокий ОР ССС по сравнению с группой метформина наблюдался на всех препаратах СМ (табл. 3). После стратификации по полу, частоте стенокардии, ИМ в анамнезе и по комбинации ПССП с инсулином общая картина увеличения ОР ССС во всех группах лечения препаратами СМ не изменилась (табл. 3). После стратификации по возрасту тенденция к более высокому ОР ССС на различных препаратах СМ по сравнению с метформинном сохранилась, однако достоверным это различие было только в группе глибенкламида и гликвидона ($p < 0,05$) (табл. 3).

При анализе ОР ССС на фоне приема различных препаратов СМ отмечено, что он меньше на 40% в группе, получавшей гликлазид, по сравнению с получавшими глибенкламид ($p < 0,01$) (табл. 4), а на гликвидоне почти такой же, как на глибенкламиде.

Таким образом, у принимавших препараты СМ ОР ССС был выше по сравнению с группой, получавшей метформин, однако после стратификации исследуемой когорты по возрасту достоверно больший риск имелся только в группе глибенкламида и гликвидона. У больных, получавших гликлазид, отмечался меньший риск сердечно-сосудистой смертности, чем у больных на глибенкламиде.

Риск развития ОНМК

Относительный риск развития ОНМК (ОР ОНМК) был выше в 4 раза у лиц, принимавших препараты СМ по сравнению с приемом метформина ($p < 0,0001$) (табл. 2), после стратификации выборки по возрасту – он был выше в 3 раза ($p < 0,01$). При этом риск повышался в несколько раз на фоне приема всех препаратов СМ, включенных в данный анализ (табл. 3). Стратификация по полу, частоте стенокардии и ИМ в анамнезе, комбинации ПССП с инсулином существенно не влияли на результаты анализа (табл. 5). После стратификации по возрасту увеличение ОР ОНМК во всех группах по сравнению с метформинном оставалась достоверным, однако степень различий была несколько ниже (табл. 3). Так, ОР ОНМК на глибенкламиде был выше, чем на метформине, в 3,4 раза ($p < 0,0001$), на гликвидоне – в 2,6 раз ($p < 0,05$), на гликлазиде – в 2,4 раза ($p < 0,05$).

У больных, получавших гликлазид, ОР ОНМК был меньше на 30% по сравнению с терапией глибенкламидом ($p < 0,05$), на гликвидоне изменение риска по сравнению с лечением глибенкламидом не было достоверным (табл. 4).

Относительный риск фатального ОНМК (ОР ФОНМК) был достоверно выше у больных, принимавших препараты СМ, по сравнению с когортой больных на метформине в 7,9 раз ($p < 0,0001$), после стратификации по возрасту – в 5 раз (табл. 2). Достоверное увеличение ОР ФОНМК отмечено только в группах глибенкламида, гликлазида и гликвидона (табл. 3). Стратификация по полу, частоте стенокардии, ИМ в анамнезе и комбинации с инсулином на достоверность рисков не повлияла. После стратификации выборки по возрасту достоверным увеличением ОР ФОНМК по сравнению с принимавшими метформин оказалось только в группе глибенкламида и гликвидона.

У больных, получавших гликлазид, риск ОР ФОНМК был на 40% ниже, чем на глибенкламиде ($p < 0,05$) (табл. 4). На глик-

видоне ОР ФОНМК достоверно не отличается от группы глибенкламида.

Таким образом, больные СД2, получавшие препараты СМ, имели более высокий риск развития ОНМК, в том числе и фатального ОНМК, чем больные, получавшие метформин. На гликлазиде, глибенкламиде и гликвидоне ОР ОНМК был больше по сравнению с метформином, однако ОР ФОНМК достоверно выше был только на глибенкламиде и на гликвидоне (табл. 3). На гликлазиде по сравнению с глибенкламидом отмечен достоверно меньший риск всех ОНМК на 30%, фатальных ОНМК — на 40% (табл. 4).

Риск развития ИМ

Относительный риск развития ИМ (ОР ИМ) был выше в 5,2 раза у больных, получавших СМ, по сравнению с группой метформина ($p < 0,0001$). ОР ИМ был выше на всех рассматриваемых препаратах СМ, кроме группы гликвидона, где различие оказалось недостоверным (табл. 3). Так, на гликлазиде и глибенкламиде риск был выше более чем в 5 раз ($p < 0,05$). После стратификации по возрасту, полу, комбинации с инсулином, частоте стенокардии и ИМ в анамнезе значимых различий с нестратифицированной выборкой не обнаружено.

Отмечено, что ОР ИМ на терапии гликвидоном по сравнению с лечением глибенкламидом был ниже на 60% ($p < 0,05$). На фоне приема гликлазида отмечалась тенденция к более низкому ОР ИМ по сравнению с группой глибенкламида, однако это различие было недостоверным (табл. 4).

Повышение относительного риска фатального ИМ (ОР ФИМ) у больных, получавших препараты СМ, по сравнению с терапией метформином, не обнаружено. Внутри группы препаратов СМ не отмечено достоверной разницы в ОР ФИМ.

Таким образом, у больных, получавших препараты СМ (глибенкламид и гликлазид) имелся более высокий риск развития ИМ по сравнению с группой метформина, однако достоверного повышения риска фатального ИМ не выявлено. У больных, получавших гликвидон, имелся меньший ОР ИМ по сравнению с глибенкламидом.

Обсуждение

Следует констатировать, что у больных, которым после установления диагноза «СД2» были назначены препараты СМ был выше риск общей и СС смертности, риск развития ИМ и ОНМК, а также смерти от ОНМК по сравнению с теми, кому был назначен метформин. При этом увеличение риска смерти от ИМ на препаратах СМ является недостоверным. Анализируя причину полученных различий, следует определить, является ли разница в рисках следствием особенностей действия препаратов, или больные, получавшие препараты СМ, исходно имели более высокие риски смерти и развития ОНМК и ИМ. Известно, что риск общей и сердечно-сосудистой смертности повышается с возрастом, также он выше у мужчин, чем у женщин. Больные, получавшие метформин, были моложе, и доля мужчин была несколько меньше, чем в группе, получавшей препараты СМ (табл. 1). Однако после стратификации по возрасту и полу риск развития общей и СС смертности, ИМ и ОНМК, а также смерти от ОНМК все равно остался выше на препаратах СМ. Известно, что наличие стенокардии и перенесенный ИМ повышают риск сердечно-сосудистой смертности. Для исключения влияния на смертность наличия стенокардии и ИМ в анамнезе (до установления диагноза диабета) нами была проведена стратификация выборки по частоте стенокардии и наличию ИМ в прошлом. Однако это не оказало влияния на распределение рисков в исследуемых когортах больных. Артериальная гипертензия является серьезным фактором риска сердечно-сосудистой смертности. Исследуемые группы не отличались по проценту больных с артериальной гипертензией. Тяжесть диабета также может вносить вклад в повышение рисков смерти. Не имея воз-

можности оценить степень компенсации диабета по уровню HbA_{1c} и гликемии, тяжесть диабета оценивалась нами косвенно по доле больных, которым к лечению был добавлен инсулин. Комбинация с инсулином применялась в группе больных на метформине несколько реже, чем у больных на препаратах СМ. В выборке, стратифицированной по % комбинации ПССП с инсулином, более высокие показатели исследуемых рисков были у больных, получавших препараты СМ. И наконец, метформин имеет противопоказания к назначению: хроническая почечная недостаточность (ХПН) и сердечная недостаточность (СН). СН не является противопоказанием к приему препаратов СМ; гликвидон и гликлазид могут назначаться при начальных формах ХПН. Наличие ХПН и СН повышает риск общей и сердечно-сосудистой смертности. Однако среди больных с впервые выявленным СД2, попавших в исследуемую выборку, не было больных с ХПН. Что касается СН, то, к сожалению, данные о ее наличии в регистре отсутствуют. Следует отметить, что в последние годы появились публикации, свидетельствующие о безопасности применения метформина при СН у больных СД2 [9, 10], и, как показывают исследования, многие эндокринологи используют метформин при наличии этого заболевания [11, 12]. Поэтому нельзя исключить, что среди больных, получавших метформин, в нашем исследовании был определенный процент лиц с сердечной недостаточностью. Таким образом, у нас нет убедительных данных, что исследуемые когорты больных исходно отличались по рискам неблагоприятных клинических исходов.

Учитывая полученные результаты, можно предположить, что либо метформин обладает некими кардиопротективными свойствами, как предполагают некоторые исследователи, либо препараты СМ ухудшают прогноз по ССЗ. Метформин улучшает функцию эндотелия сосудов, возможно, через активацию аденозин 5-монофосфат активированную протеинкиназу (АМРК) [13], угнетает факторы воспаления [14], уменьшает проявление оксидативного стресса [15]. Все эти свойства могут обеспечить дополнительную кардиопротекцию на фоне приема метформина.

Влияние на общую и сердечно-сосудистую смертность может оказывать повышенный риск гипогликемических реакций на терапии препаратами СМ. Известно, что метформин обладает минимальным риском развития гипогликемий. Ряд исследований доказывают связь развития острых сердечно-сосудистых осложнений и гипогликемии [16, 17]. Не исключено, что именно гипогликемические состояния, возникающие на фоне приема препаратов СМ, повышают у них риски общей и сердечно-сосудистой смертности, а также риски развития ИМ и ОНМК. Это предположение объясняет и тот факт, что при использовании разных препаратов СМ имеются отличия в рисках смерти и развития ИМ и ОНМК в сравнении с терапией метформином. Так, более высокие риски имеются у больных, принимавших глибенкламид. На фоне приема гликлазида после стратификации выборки по возрасту не обнаружено достоверно более высокого риска СС смертности и смерти от ОНМК в сравнении с метформином. Так же при оценке рисков внутри группы препаратов СМ отмечен значительно меньший риск при применении гликлазида по сравнению с глибенкламидом. При приеме гликвидона отмечено снижение на 60% риска развития ИМ. Известно, что гликлазид обладает лучшим профилем безопасности по сравнению с глибенкламидом в плане снижения риска гипогликемических реакций. В связи с этим, в согласованном консенсусе ADA/EASD рекомендуется отдавать предпочтение гликлазиду и глимепириду, как более безопасным по сравнению с глибенкламидом и хлорпропамидом [7]. Безопасность гликлазида подтверждается и нашими данными, демонстрирующими меньшие риски общей и СС смертности, ОНМК, в том числе и фатальных, по сравнению с когортой больных, принимавших глибенкламид.

Исследования последних лет, проведенные в разных странах, подтверждают преимущества терапии метформином по сравнению с другими сахароснижающими препаратами, в частности с препаратами СМ, в плане снижения риска общей и сердечно-сосудистой смертности. Так ретроспективный анализ, проведенный в Канаде, включавший наблюдения за 1150 больными СД2, получавшими метформин, и 3033 больными СД2 на препаратах СМ, продемонстрировал снижение общей смертности у больных СД2 на метформине на 40% (ОР — 0,60 [95% CI 0,48–0,74]) [18]. Согласно результатам другого исследования, выполненного в Шотландии и включавшего данные о 5730 больных СД2, риск общей и сердечно-сосудистой смертности за 8 лет наблюдения был выше у больных, получавших препараты СМ по сравнению с группой на метформине (ОР ОС — 1,43 [95% CI 1,15–1,17] и ОР ССС — 1,70 [95% CI 1,18–2,45]) [19]. Наконец, преимущества метформина по сравнению с другими препаратами продемонстрировали результаты системного обзора, опубликованного в конце 2008 года Selvin E. и соавт. и включавшего 40 клинических исследований по ППСП, согласно которым риск сердечно-сосудистой смертности достоверно был ниже на метформине на 26% по сравнению с лечением другими сахароснижающими препаратами [20].

Таким образом, выбор метформина как препарата первого ряда в лечении СД2 является абсолютно обоснованным, и необходимо его более активное применение, особенно у больных с впервые выявленным СД2.

Ограничения представленного анализа

Из-за недостатка данных в регистре СД, касающихся уровня гликемии и гликированного гемоглобина, изучаемая выборка не была стратифицирована по степени компенсации СД. Высокий уровень гликемии может увеличивать риск неблагоприятных клинических исходов. Косвенно тяжесть диабета была оценена по добавлению к лечению инсулина. Хотя следует признать, что добавление инсулина не всегда связано с декомпенсацией диабета, а может быть вызвано другими причинами. Следует подчеркнуть, что в указанную выборку (монотерапия ПССП) вряд ли попали больные с выраженной гипергликемией в дебюте за-

болевания, так как таким больным обычно сразу назначается комбинированная терапия ПССП или инсулин. Следует отметить, что выводы, представленные в данной статье, имеют предварительный характер и являются поводом для дальнейшего изучения безопасности использования различных ПССП.

Помимо достижения основных заявленных выше целей, данный анализ должен был продемонстрировать возможности регистра СД как источника информации для проведения ретроспективных исследований для оценки риска смертности и развития осложнений на фоне применения различных ПССП.

Выводы

1. У больных, которым после установления диагноза СД2 были назначены препараты СМ, по сравнению с группой больных, получавших метформин, риск общей и сердечно-сосудистой смертности через пять лет был выше в 2 раза ($p < 0,01$), риск развития ИМ — в 4,6 раз ($p < 0,01$), ОНМК — в 3 раза ($p < 0,01$), а также смерти от ОНМК — в 5 раз ($p < 0,05$) (после стратификации выборки по возрасту).
2. Риски общей смертности, развития ИМ и ОНМК были выше у больных, получавших глибенкламид, гликлазид и гликвидон, чем в группе метформина. У больных, принимавших гликлазид, в отличие от глибенкламида и гликвидона, не обнаружено отличий в рисках сердечно-сосудистой смертности и смерти от ОНМК по сравнению с терапией метформином (после стратификации выборки по возрасту).
3. Больные, принимавшие гликлазид, по сравнению с группой больных на глибенкламиде, имели достоверно меньший риск: общей смертности — на 20% ($p < 0,05$), сердечно-сосудистой смертности — на 40% ($p < 0,01$), фатального ОНМК — на 40% ($p < 0,05$). На фоне приема гликвидона риск развития ИМ был ниже на 40% по сравнению с терапией глибенкламидом ($p < 0,05$).
4. Учитывая меньшую вероятность неблагоприятных клинических исходов на фоне терапии метформином, необходимо более активное внедрение в практику назначения метформина в качестве препарата первой линии у больных с впервые выявленным СД2.

Литература

1. Malmberg K., Yusuf S., Gerstein H.C., Brown J., Zhao F., Hunt D., Piegas L., Calvin J., Keltai M., Budaj A. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry // *Circulation*. — 2000. — 102. — P. 1014–1019.
2. Jeerakathil T., Johnson J., Simpson S. et al Short-Term Risk for Stroke Is Doubled in Persons With Newly Treated Type 2 Diabetes Compared With Persons Without Diabetes Stroke. — 2007. — 38. — P. 1739–1743.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // *Lancet*. — 1998. — 352. — P. 837–853.
4. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — 358. — P. 2545–2559.
5. Gore O. and McGuire D. The 10-year post-trial follow-up of the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS): cardiovascular observations in context // *Diab. Vasc. Dis. Res.* — 2009. — 6. — P. 53.
6. Global Guideline for Type 2 Diabetes // *International Diabetes Federation*. — 2005. — P. 35–36.
7. Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy // *Diabetes Care*. — 2009. — 31. — P. 1–11.
8. Древаль А.В., Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Чопорева О.Н. Таблетированные сахароснижающие препараты в лечении сахарного диабета 2 типа // *Заместитель главного врача*. — 2007. — 3. — P. 105–107.
9. Roberts F. The Safety of Metformin in Heart Failure // *The Annals of Pharmacotherapy*. — Vol. 41. — №. 4. — P. 642–646.
10. Gundewar S., Calvert J., Jha S., Toedt-Pingel I., Sang Yong Ji, Nunez D. et al. Activation of AMP-Activated Protein Kinase by Metformin Improves Left Ventricular Function and Survival in Heart Failure // *Circulation Research*. — 2009. — 104. — P. 403–411.
11. Rakovac I., Jeitler K., Gfrerer R.J., Habacher W., Seereiner S., Mrak P., Pieber T.R. Patients with type 2 diabetes treated with metformin: prevalence of contraindications and their correlation with discontinuation // *Diabet. Med.* — 2005. — 22. — P. 662–664.
12. Horlen C., Malone R., Bryant B., Dennis B., Carey T., Pignone M., Rothman R. Frequency of inappropriate metformin prescriptions // *JAMA*. — 2002. — 287. — P. 2504–2505.
13. Isoda K., Young J.L., Zirlik A., MacFarlane L.A., Tsuboi N., Gerdes N., et al. Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor-kappaB in human vascular wall cells // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2006. — 26. — P. 611–7.
14. Davis B.J., Xie Z., Viollet B., Zou M.H. Activation of the AMP-activated kinase by antidiabetes drug metformin stimulates nitric oxide synthesis in vivo by promoting the association of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase // *Diabetes*. — 2006. — 55. — P. 496–505.
15. Detaille D., Guigas B., Chauvin C., Batandier C., Fontaine E., Wiersperger N., et al. Metformin prevents high-glucose-induced endothelial cell death through a mitochondrial permeability transition-dependent process. *Diabetes*. — 2005. — 54. — P. 2179–2187.
16. Lindstrom T., Jorfeldt L., Tegler L. et al. Hypoglycaemia and cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabet Med.* — 1992. — 9. — P. 536–541.

17. Landstedt-Hallin L., Englund A., Adamson U. et al. Increased QT dispersion during hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus // J. Intern Med. – 1999. – 246. – P. 299–307.
18. Johnson J.A., Simpson S.H., Majumdar S.R., Toth E.L. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes // Diabetes Care. – 2002. – 25. – P. 2244–2248.
19. Evans M., Ogston S., Emslie-Smith A. and Morris A. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin // Diabetologia. – 2006. – 49. – P. 930–936.
20. Selvin E., Bolen S., Hsin-Chieh Yeh, Wiley C., Wilson L., A Systematic Review Cardiovascular Outcomes in Trials of Oral Diabetes Medications // Arch Intern Med. – 2008. – 168(19). – P. 2070–2080.

Мисникова Инна Владимировна	к.м.н., старший научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии, ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва E-mail: inna-misnikova@mail.ru
Древаль Александр Васильевич	д.м.н., профессор, руководитель отделения терапевтической эндокринологии, ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва
Ковалева Юлия Александровна	ассистент кафедры эндокринологии ФУВ, ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Комментарии д.м.н., профессора, зав. отделения кардиологии ФГУ Эндокринологический научный центр А.А. Александрова

Интересная и очень своевременная работа основанная на огромном материале практического здравоохранения, отражающем реальное состояние и проблемы терапевтического лечения СД2 в Московской области Российской Федерации.

Авторами проведена большая работа по анализу полученного материала. Методы статистической оценки данных, примененные авторами исследования, безусловно, современны. К сожалению, выводы в конце работы в определенной мере выходят за рамки тех возможностей, которые реально имелись у авторов и которые представлены в описании методологии формирования сравниваемых между собой групп больных.

Так, авторы утверждают, что сравнение сформированных ими различных групп пациентов позволяет оценить влияние на сердечно-сосудистый прогноз больных СД2 монотерапии метформином, глибенкламидом, гликлазидом и гликвидоном. С этим трудно согласиться.

Во-первых, во всех группах имелись лица с комбинированной терапией пероральными сахароснижающими средствами и инсулином. Во-вторых, в группах, получающих препараты сульфонилмочевины, имелся не уточненный численно процент больных, получавших то один вид препаратов этой группы, то другой. При этом время приема каждого из этих препаратов могло занимать до 50% всего времени наблюдения за больным.

Спрашивается: о какой монотерапии в подобном случае может идти речь?

К тому же, конечно, очень трудно обнаружить влияние на прогноз монотерапии отдельных лекарственных средств, если не известно, сопоставимы ли сравниваемые группы по уровню имеющейся у них компенсации углеводного обмена. Очевидно, что если подобные группы различаются между собой по уровню гликогемоглобина и глюкозы крови, то приписать различие в их сердечно-сосудистом прогнозе только специфическому влиянию лекарственных препаратов очень трудно.

Возможно, именно несоблюдение принципа истинной монотерапии в формировании групп больных и отсутствие реальной возможности сформировать полностью сопоставимые между собой группы больных привело авторов к обнаружению ряда «неожиданных фактов». К ним относятся: отсутствие ранее хорошо подтвержденных на международном уровне отличий гликлазида и глибенкламида по влиянию на риск развития инфаркта миокарда, обнаружение каких-то ранее не описанных удивительных кардиопротективных свойств гликвидона и т.д.

Пожалуй, публикацию данной работы стоит рассматривать только как первый этап представления большого и очень интересного самого по себе материала и считать, что сбалансированные и правомерные выводы из него еще впереди.



ГЛЮКОФАЖ®

Метформин

Только оригинальный метформин (Глюкофаж) доказанно снижает риск развития следующих осложнений у пациентов с СД 2-го типа:

инфаркта миокарда

НА 39%

инсульта

НА 41%

любых осложнений сахарного диабета

НА 32%

смертность, связанную с диабетом

НА 42%

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352: 854-865

NYCOMED

www.glucophage.ru
www.nycomed.ru

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентек»
119049 г. Москва, ул. Шаболовка, 10, корпус 2, 4 этаж.
Телефон: +7 (495) 933 55 11, Факс: +7 (495) 502 16 25



С момента постановки
диагноза и на всех этапах
лечения сахарного
диабета типа 2

