

НАЗВАНИЕ

Структура сахароснижающей терапии в особых группах пациентов с сахарным диабетом 2 типа на основании данных регистра Московской области

АВТОРЫ

И.В. Мисникова¹, Ю.А. Ковалева¹, М.А. Исаков^{2,3}, А.В. Древаль¹

УЧРЕЖДЕНИЯ

¹Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

²Астон Консалтинг, Москва

³Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Данные реальной клинической практики, отраженные в регистре больных сахарным диабетом (СД), позволяют оценить особенности и тенденции в структуре сахароснижающей терапии (ССТ).

Цель. Анализ структуры ССТ, получаемой больными СД 2 типа (СД2) в Московской области на 2018 г, и оценка ее динамики за 15 лет.

Методы. Анализ особенностей ССТ проведен на основании данных регистра больных СД Московской области, являющего частью Федерального регистра РФ, в котором на март 2018 г. содержались данные о 211 792 больных СД2. Оценена структура назначений в первый год после установления диагноза СД2, а также в зависимости от возраста больных и наличия у них сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Динамика ССТ проанализирована с 2004 по 2018 гг. Расчет основных показателей выполнялся в программе Statistica 13.2 (Dell inc., USA).

Результаты. В структуре ССТ у больных СД2 в 2018 г. преобладали препараты неинсулинового ряда (ПНИР) - 78,3%, инсулинотерапия использовалась у 18,5% больных, медикаментозную терапию не получали 3,2% пациентов. Наиболее часто применялись метформин (n=146 820 (69,3%)) и препараты сульфонилмочевины (ПСМ) (n=108536 (51,3%)). У пациентов старшего возраста чаще, чем у молодых, не использовалась медикаментозная сахароснижающая терапия и реже применялись инсулинотерапия и ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (иДПП-4).

При наличии ССЗ в два раза чаще применялась инсулинотерапия (29,6% и 15,5%). Реже использовалась монотерапия ПНИР (67,3% и 81,2%). Препараты класса агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1) у больных без ССЗ использовались в терапии в 0,3% случаев, ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГКТ2) - в 1,1%. При наличии ССЗ АР ГПП-1 - в 0,1% случаев, иНГКТ2 - в 0,6%.

Заключение. В общей структуре ССТ больных СД2 в Московской области за период 2004-2018 наиболее часто применяемым препаратом являлся метформин. Доля новых препаратов в структуре ССТ увеличилась преимущественно за счет иДПП-4, во вторую очередь - иНГКТ2. Новые классы сахароснижающих препаратов чаще применялись у пациентов более молодого возраста, с длительностью СД до 10 лет, с избыточной массой тела или ожирением. ПНИР с доказанной кардиоваскулярной протекцией при наличии ССЗ применялись практически в два раза реже, чем у лиц без ССЗ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

сахарный диабет 2 типа; структура сахароснижающей терапии; регистр больных СД

TITLE

The glucose-lowering therapy structure in special groups of type 2 diabetes mellitus patients based on data from the Moscow Region Register

AUTHORS

AFFILIATIONS

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

²Aston Consulting, Moscow, Russia

³Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

ABSTRACT

Background: Data of real clinical practice in diabetes mellitus (DM) register allow to evaluate features and trends in structure of glucose-lowering therapy (GLT).

Aim: to analyze of structure of GLT received by patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Moscow region for 2018 and to evaluate its dynamics over 15 years.

Methods: Analysis of GLT structure was carried out on basis of data from register of patients with DM in Moscow region, which is part of National register of diabetes mellitus in Russian Federation. In March 2018 it contained data on 211,792 T2DM patients of Moscow region. Structure of GLT administration was evaluated according T2DM duration, patient's age and presence of cardiovascular diseases (CVD). Dynamics of GLT is analyzed from 2004 to 2018 yrs. Calculation of main indicators was carried out in program Statistica 13.2 (Dell inc., USA).

Results: In 2018 non-insulin glucose-lowering drugs (NIGD) prescription prevailed (78.3%), insulin therapy was prescribed in 18.5% of patients, 3.2% of patients did not receive drug therapy. Most commonly prescribed NIGD were metformin (69.3%) and sulfonylurea (51.3%). Older patients more often than younger did not use GLT at all and less frequently received insulin therapy and iDPP-4.

Insulin therapy was prescribed twice as often in patients with CVD compared with patients without CVD (29.6% and 15.5%). NIGD monotherapy has been less commonly used in patients with CVD (67.3% and 81.2%). Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RA) were prescribed to patients with CVD GLP-1 RA - in 0.1% of cases, without CVD in 0.3% of cases, and sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors in 1.1% and 0.6%. correspondently.

Conclusion: Metformin was most commonly prescribed drug in GLT structure for T2DM patients in the Moscow region in 2018 yr. Percentage of new drugs in the structure of GLT increased mainly due to iDPP-4, and secondly due to SGLT2 inhibitors. New classes of GLT were more often prescribed to patients of younger age, with diabetes duration up to 10 years, overweight or obese. Administration of NIGD with proven cardiovascular protection in presence of CVD is almost two times less than for those without CVD.

Key words: type 2 diabetes mellitus; the structure of glucose-lowering therapy; the diabetes mellitus register

В последние годы произошли существенные изменения в структуре терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД₂), вызванные появлением новых классов сахароснижающих препаратов (ССП), а также публикацией данных об эффективности и безопасности как новых, так и хорошо известных препаратов, применяемых для лечения этого заболевания. В настоящее время основной целью лечения СД₂ становится снижение сердечно-сосудистых рисков, а не только достижение определенных показателей гликемии и гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Согласно ведущим отечественным и зарубежным руководствам, тактика лечения больных СД₂, а именно варианты стартовой терапии в дебюте заболевания и ее интенсификации в процессе наблюдения за пациентом зависят от целого ряда факторов. К этим факторам относятся возраст больного, наличие сопутствующей патологии, в том числе кардиоваскулярных заболеваний, которые ухудшают долгосрочный прогноз у больных СД₂, риск гипогликемии, а также исходный уровень гликемического контроля, оцениваемый по HbA_{1c}.

Данные реальной клинической практики позволяют оценить изменения, происходящие в ССТ, определить современные тенденции и особенности в назначении различных препаратов в определенных группах пациентов.

ЦЕЛЬ

Анализ структуры ССТ, получаемой больными СД₂ Московской области (МО) на 2018 г. в зависимости от возраста, времени установления диагноза СД и наличия ССЗ, а также оценка динамики лечения на протяжении 15 лет (с 2004 по 2018 гг.) на основании данных регистра СД Московской области.

МЕТОДЫ

Структура ССТ у пациентов с СД2 оценена на основании данных регистра больных СД Московской области (МО), являющегося частью Федерального регистра СД Российской Федерации. В Московской области регистр больных СД создан в 2003 г., с 2014 г. используется новая on-line версия. В регистре собрана информация о пациентах, наблюдающихся в лечебных учреждениях Московской области. Использовались данные, включающие сведения о возрасте пациентов, получаемом лечении, наличии макро- и микрососудистых осложнений, а также данные о лабораторных показателях, HbA1c в динамике. Эта информация позволяет определить структуру используемых ССП и изучить, насколько имеющаяся ситуация соответствует современным рекомендациям по ведению больных СД.

На начало 2018 г. в регистре СД МО содержались данные о 211 792 больных СД2. Проведен анализ особенностей ССТ по состоянию на 16.03.2018 г., а также оценена динамика ССТ с 2004 по 2018 гг. Структура препаратов неинсулинового ряда (ПНИР) была оценена в целом в процентном отношении к общему числу больных СД и к общему числу назначений. Отдельно определена структура ПНИР у пациентов без инсулинотерапии и в сочетании с инсулинотерапией. Проведен анализ структуры назначений ПНИР у пациентов в первый год после установления диагноза СД2.

Для оценки особенностей ССТ в зависимости от возраста и наличия ССЗ были сформированы выборки больных до 65 лет и ≥ 65 лет, а также группы больных с наличием ССЗ и без них. К ССЗ были отнесены нефатальный инфаркт, нефатальное нарушение мозгового кровообращения, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечно-сосудистая недостаточность.

Отдельно была сформирована выборка больных СД2, которые получали препараты, некоторые представители групп которых отнесены к препаратам с кардиопротективным действием – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1) и ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГКТ2). Проанализированы особенности этой группы больных на основании анамнестических данных (возраст, длительность СД, наличие макрососудистых осложнений), физикального (индекс массы тела (ИМТ)) и лабораторного (HbA1c) обследований.

Выборки были извлечены из Федерального регистра больных СД, разработанного ФГБУ НМИЦ эндокринологии МЗ РФ при техническом сопровождении компании Aston Consulting. Количественные переменные представлены в виде среднего значения, стандартного отклонения и 95% доверительного интервала (ДИ). Для качественных переменных приведены абсолютные и относительные частоты (%) с двусторонними 95% ДИ. Для определения статистической значимости различий в независимых группах для количественных переменных использовался критерий Стьюдента, для качественных переменных применяли критерий Хи-квадрат Пирсона. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Расчет выполняли в программе Statistica 13.2 (Dell inc., USA).

Этическая экспертиза

Протокол исследования рассмотрен локальным независимым этическим комитетом при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол №3 от 06 марта 2018 г.) и принято положительное решение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В структуре ССТ у больных СД2 в 2018 г. преобладали ПНИР, которые составили 78,3%. Медикаментозную терапию не получали 3,2% пациентов. Инсулинотерапия применялась у 18,5% больных.

Структура ССТ представлена на рис. 1.

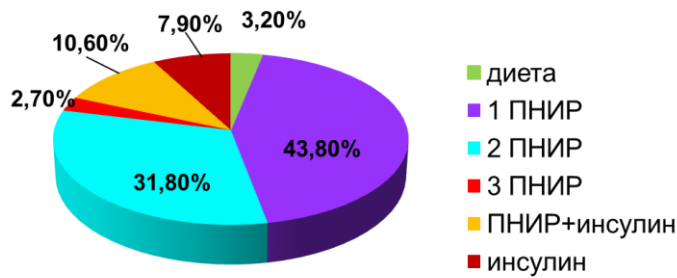


Рис. 1. Структура сахароснижающей терапии в Московской области в 2018 г. ПНИР – препараты неинсулинового ряда

В динамике за 15 лет существенно снизилась доля пациентов, находящихся без медикаментозной терапии: с 10,7% в 2004 г. до 3,2% – в 2018 г. Доля пациентов, применяющих инсулин, возросла с 10,8% до 18,5% за счет существенного увеличения комбинации инсулина с ПНИР (4,6% - в 2004 г. и 10,6% - в 2018 г.). При этом доля больных, получающих ПНИР, за 15 лет не изменилась – 78,5% (2004 г.) и 78,3% (2018 г.).

В 2018 г. среди различных классов ПНИР наиболее часто применялся метформин – n=146 820 (69,3%) и препараты сульфонилмочевины (ПСМ) – n=108 536 (51,3%). Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) принимали 15 379 (7,3%) пациентов, иНГКТ2 – 3278 (1,6%), АР ГПП-1 – 805 (0,4%). Препараты других классов (ингибиторы альфа-глюкозидазы, тиазолидиндионы, глиниды) – 2241 (1,1%) пациент. Процент рассчитан к общему числу больных СД2.

Среди ПНИР, которые в 2018 г. применялись без инсулинотерапии, наиболее часто использовались метформин n=128 659 (52,6%) и ПСМ n=97 208 (39,7%). По сравнению с предыдущими годами в 2018 г. отмечается увеличение доли метформина в структуре ПНИР и уменьшение ПСМ, более активное использование в терапии препаратов инкретинового ряда (ПИР), появление иНГКТ2 (рис. 2).

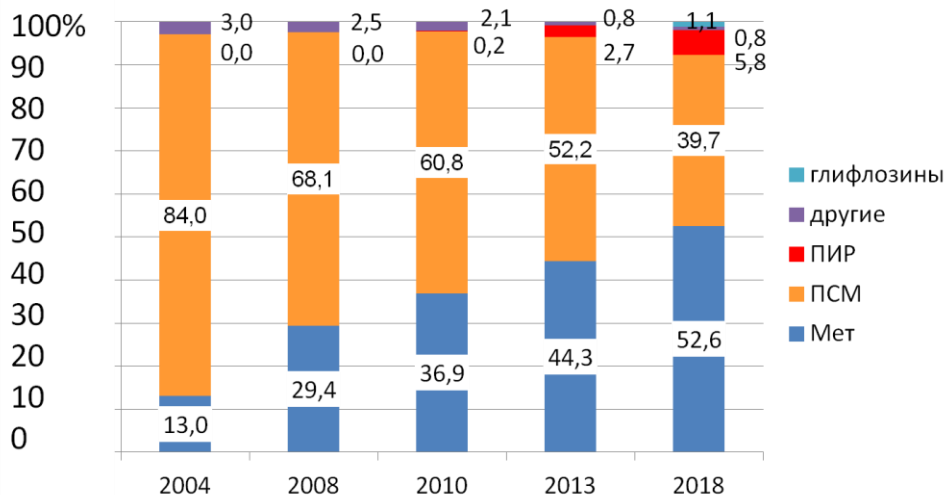


Рис. 2. Динамика применения препаратов неинсулинового ряда без инсулина у больных сахарным диабетом 2 типа с 2004 по 2018 гг. (100% - общее число назначений). ПИР – препараты инкретинового ряда; ПСМ – препараты сульфонилмочевины; Мет - метформин

Наиболее часто среди АР ГПП-1 использовались лираглутид – в 55,2% и экзенатид - в 43,7%; на долю остальных препаратов АР ГПП-1 (дулаглутид, ликсисенатид) приходилось всего 1,1% (рис. 3).

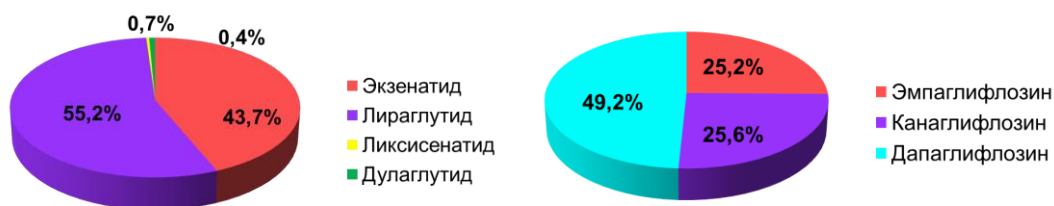


Рис. 3. Доля различных препаратов из класса агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (n=835) и ИНГКТ2 (n=3476) в лечении больных сахарным диабетом 2 типа в 2018 г.

Среди всех препаратов группы ИНГКТ2 в 49,2% применялся дапаглифлозин и примерно с одинаковой частотой использовались канаглифлозин (25,6%) и эмпаглифлозин (25,2%) (см. рис. 3).

Чаще всего препараты этих классов применялись у достаточно молодых пациентов (средний возраст пациентов, получающих АР ГПП-1 – 55,6±9,9 лет, ИНГКТ2 – 59,9±9,6 лет), с длительностью СД до 10 лет, с избыточной массой тела или ожирением (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов, получающих сахароснижающие препараты новых классов.

| Название ПНИР | Средний возраст диагностики СД | Средняя длительность СД | Средний возраст | Средний ИМТ |
|---------------|--------------------------------|-------------------------|-----------------|-------------|
| АР ГПП-1 | 47,6±9,3 | 8,6±5,4 | 55,6±9,9 | 38,5±7,9 |
| ИНГКТ2 | 52,8±9,5 | 7,7±5,9 | 59,9±9,6 | 33,8±6,4 |

Примечания: СД – сахарный диабет; ИМТ – индекс массы тела; ПНИР - препараты неинсулинового ряда; АР ГПП-1 - агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; ИНГКТ2 - ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа.

В структуре ПНИР (без инсулина) один препарат использовался в терапии у 56,1% пациентов, причем в этой группе чаще всего применялся метформин, на втором месте ПСМ, на третьем – иДПП-4 (табл. 2). Комбинация двух ПНИР использовалась в 40,5%, внутри этой группы самые распространенные схемы – совместное применение метформина и ПСМ, метформина и иДПП-4, реже метформина и ИНГКТ2. Использование трех и более ПНИР регистрировалось в 3,4% случаев. Внутри этой группы наиболее частыми сочетаниями являются комбинация метформина, ПСМ и иДПП-4, а также метформина, ПСМ и ИНГКТ2. Комбинация 4 препаратов использовалась в единичных случаях.

Таблица 2. Структура применения различных классов препаратов неинсулинового ряда в сочетании с инсулином и без него.

| Варианты назначений ПНИР | | ПНИР (без инсулина) n; % (ДИ) | ПНИР+инсулин n; % (ДИ) |
|--------------------------|-----------------------|---|---|
| 1 ПНИР | 1 ПНИР в целом | 92 694; 56,1 (55,9-56,3) | 10 330; 53,6 (52,9-54,3) |
| | метформин | 56 613; 61,2 (60,9-61,5) | 9 438; 91,4 (90,9-91,9) |
| | ПСМ | 33 347; 36,1 (35,8-36,4) | 477; 4,6 (4,2-5,0) |
| | иДПП-4 | 1 597; 1,7 (1,6-1,8) | 187; 1,8 (1,5-2,1) |
| | ИНГКТ2 | 282; 0,3 (0,3-0,3) | 134; 1,3 (1,1-1,5) |
| | АР ГПП-1 | 65; 0,1 (0,1-0,1) | 33; 0,3 (0,2-0,4) |
| | другие препараты | 790; 0,9 (0,8-1,0) | 61; 0,6 (0,5-0,7) |
| Комбинация 2 ПНИР | 2 ПНИР в целом | 66 925; 40,5 (40,3-40,7) | 8 132; 42,2 (41,5-42,9) |
| | метформин+ПСМ | 57 406; 85,8 (85,5-86,1) | 6 669; 82,0; (81,2-82,8) |
| | метформин+иДПП-4 | 6 965; 10,4 (10,2-10,6) | 765; 9,4 (8,8-10,0) |
| | ПСМ+иДПП-4 | 749; 1,1 (1,0-1,2) | 141; 1,7 (1,4-2,0) |
| | ПСМ+ИНГКТ2 | 106; 0,2 (0,2-0,2) | 38; 0,5 (0,3-0,7) |
| | метформин+ИНГКТ2 | 1 058; 1,6 (1,5-1,7) | 325; 4,0 (3,6-4,4) |
| | метформин+АР ГПП-1 | 312; 0,5 (0,4-0,6) | 80; 1,0 (0,8-1,2) |

| | | | |
|--------------------------|-------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|
| | иДПП-4+иНГКТ2 | 29; 0,04 (0-0,04) | 7; 0,1 (0-0,2) |
| | другие препараты | 300; 0,4 (0,4-0,4) | 107; 1,3 (1,1-1,5) |
| Комбинация 3 ПНИР | 3 ПНИР в целом | 5 570; 3,4 (3,3-3,5) | 799; 4,1 (3,8-4,4) |
| | метформин+ПСМ+иНГКТ2 | 833; 15,0 (14,1-15,9) | 138; 17,3 (14,7-19,9) |
| | метформин+ПСМ+иДПП-4 | 3 997; 71,8 (70,6-73,0) | 532; 66,6 (63,3-69,9) |
| | метформин+ПСМ+АР ГПП-1 | 170; 3,1 (2,6-3,6) | 35; 4,4 (3,0-5,8) |
| | метформин+ПСМ+глиниды | 270; 4,8 (4,2-5,4) | 32; 4,0 (2,6-5,4) |
| | метформин+иДПП-4+иНГКТ2 | 151; 2,7 (2,3-3,1) | 27; 3,4 (2,1-4,7) |
| | другие препараты | 149; 2,7 (2,3-3,1) | 35; 4,4 (3,0-5,8) |
| | | Всего | 165 189 (100%) |

Примечания: Процент назначений рассчитан в зависимости от количества комбинируемых ПНИР, а также внутри каждой комбинации. ПНИР - препараты неинсулинового ряда; ПСМ – препараты сульфонилмочевины; иДПП-4 - ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа; АР ГПП-1 - агонисты рецепторов глюкогоноподобного пептида-1; иНГКТ2 - ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа; ДИ – доверительный интервал.

Структура использования в терапии ПНИР в комбинации с инсулином имеет существенные отличия в сравнении с терапией без инсулина: реже используется один ПНИР, чаще двойные и тройные комбинации ПНИР. В качестве одного ПНИР в сочетании с инсулином значительно чаще применялся метформин и гораздо реже – ПСМ. Частота применения иДПП-4 в качестве одного ПНИР значимо не отличается у пациентов без инсулинотерапии и в сочетании с инсулином. В то же время частота использования иНГКТ2 в качестве одного ПНИР значимо выше у пациентов на инсулинотерапии, чем без инсулина. ИНГКТ2 используются в качестве единственного препарата в комбинации с метформином почти с такой же частотой, как иДПП-4. Двойные комбинации метформин+ПСМ и метформин+иДПП-4 чаще применяются у пациентов без инсулинотерапии, а комбинации ПСМ+иДПП-4, ПСМ+иНГКТ2, метформин+иНГКТ2, метформин+АР ГПП-1 и иДПП-4+иНГКТ2 чаще используются у пациентов на инсулине. Из тройных комбинаций ПНИР у пациентов на инсулине реже используется сочетание метформин+ПСМ+иДПП-4. В единичных случаях в регистре отмечено одновременное использование инсулина с четырьмя ПНИР.

У пациентов старшей возрастной группы структура ССТ имела ряд значимых отличий в сравнении с пациентами более молодого возраста (рис. 4). У пациентов старшего возраста чаще использовалась монотерапия, реже комбинация 2 и 3 ПНИР, у большей доли пациентов не применялись ССП, а также реже использовалась инсулинотерапия. При этом процент использования в терапии ПНИР был одинаков в различных возрастных группах.

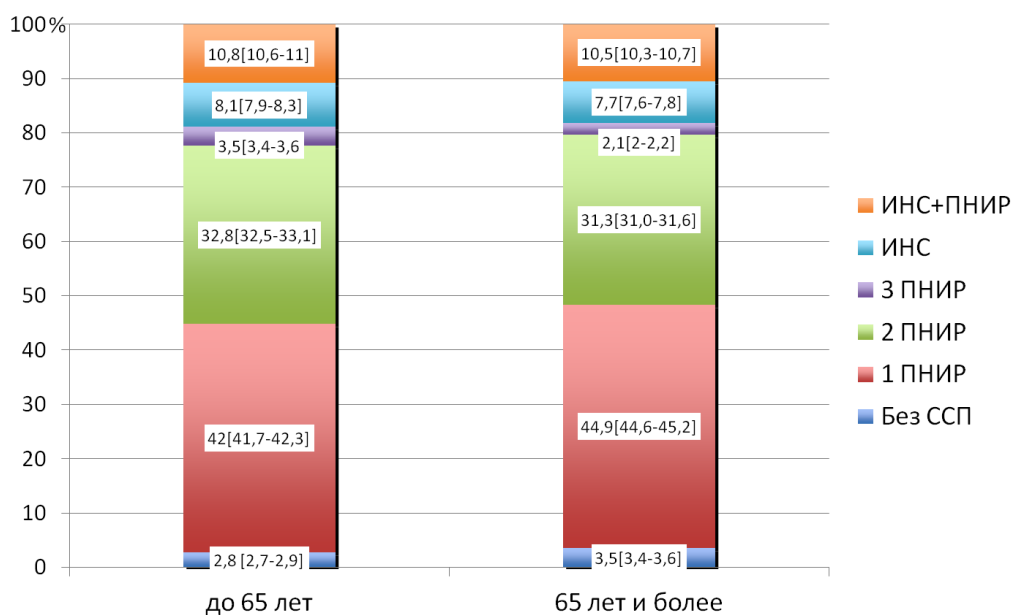


Рис. 4. Структура сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа в целом и в зависимости от возраста (2018). ИНС – инсулины; ПНИР – препараты неинсулинового ряда

За последние 15 лет метформин стал более часто использоваться в терапии как в молодом возрасте, так и в старших возрастных группах, тогда как ранее в старшей возрастной группе больных СД2

чаще применялись ПСМ. Тем не менее сохраняется больший процент использования ПСМ у пациентов старше 65 лет в сравнении с более молодыми пациентами, как в сочетании с инсулином, так и без инсулинотерапии (табл. 3). Препараты, относящиеся к новым классам сахароснижающих средств (АР ГПП-1, иНГКТ2, иДПП-4), применяются реже у пациентов старше 65 лет по сравнению с более молодыми вне зависимости от того, используется одновременно инсулинотерапия или нет (см. табл. 3).

Таблица 3. Структура препаратов неинсулинового ряда у больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от возраста, n (%)

| | ПНИР (без инсулина) | | | ПНИР + инсулин | | |
|------------------------------|---------------------|-----------------|-------------|-----------------|------------|-----------------|
| | в целом | до 65 лет | ≥65 лет | в целом | до 65 лет | ≥65 лет |
| Метформин | 128659/52,56 | 57989/ 57,87 | 70670/48,88 | 18161/ 56,29 | 7892/58,76 | 10269/ 54,53 |
| ПСМ | 97208/ 39,71 | 31694/ 31,63 | 65514/45,31 | 11328/35,11 | 3946/29,38 | 7382/ 39,20 |
| иДПП-4 | 13691/5,59 | 7636/ 7,62 | 6055/4,19 | 1688/5,23 | 925/6,89 | 763/4,05 |
| иНГКТ2 | 2582/1,05 | 1756/1,75 | 826/0,57 | 696/2,16 | 471/3,50 | 225/1,19 |
| глиниды | 1949/0,80 | 571/0,57 | 1378/0,95 | 193/0,61 | 60/0,45 | 133/0,71 |
| АР ГПП-1 | 624/0,25 | 531/0,53 | 93/0,06 | 181/0,56 | 133/0,99 | 48/0,26 |
| Тиазолидиндионы | 49/0,02 | 21/0,02 | 28/0,02 | 10/0,03 | 1/0,01 | 9/0,05 |
| Ингибиторы альфа-глюкозидазы | 36/0,01 | 12/0,01 | 24/0,02 | 4/ 0,01 | 2/0,02 | 2/0,01 |
| Всего (100%) | 244 798 | 100 210 | 144 588 | 32 261 | 13 430 | 18 831 |

Примечания: ПНИР - препараты неинсулинового ряда; ПСМ – препараты сульфонилмочевины; иДПП-4 - ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа; АР ГПП-1 - агонисты рецепторов глюконоподобного пептида-1; иНГКТ2 - ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа.

В первый год после установления диагноза СД2 структура назначений ПНИР аналогична общей структуре и соответствует тенденции, которая наблюдалась в предыдущие годы. За последние 15 лет процент назначений метформина существенно увеличился: в 2004 г. он был препаратом выбора для начала терапии СД2 в 18,8% случаев, в 2018 г. доля назначений этого препарата увеличилась до 67,0% без сопутствующей инсулинотерапии и до 52,7% в сочетании с инсулином. При этом в дебюте заболевания вне зависимости от возраста метформин без инсулинотерапии назначался чаще, а ПСМ – реже, чем в целом при СД2. При этом если в год установления диагноза СД2 был назначен инсулин, то процент назначения метформина оказывался существенно ниже. Значительно чаще, чем в целом при СД2, вне зависимости от возраста и использования инсулинотерапии в год установления диагноза назначались иДПП-4 и иНГКТ2 и реже – глиниды и АР ГПП-1 (табл. 4).

Таблица 4. Структура препаратов неинсулинового ряда у больных сахарным диабетом 2 типа в дебюте заболевания.

| Вид ССП | | СД2 в целом* | ПНИР (без инсулина) | | | ПНИР+инсулин | | |
|-----------------|---|--------------|---------------------|-----------|---------|--------------|-----------|---------|
| | | | в целом | до 65 лет | ≥65 лет | в целом | до 65 лет | ≥65 лет |
| Метформин | n | 11 887 | 11 599 | 7112 | 4487 | 288 | 195 | 93 |
| | % | 66,5 | 67,0 | 66,9- | 67,0 | 52,7 | 52,3 | 53,8 |
| ПСМ | n | 4042 | 3855 | 2200 | 1655 | 187 | 124 | 63 |
| | % | 22,6 | 22,3 | 20,7 | 24, | 34,2 | 33,2 | 36,4 |
| иДПП-4 | n | 1442 | 1398 | 950 | 448 | 44 | 31 | 13 |
| | % | 8,1 | 8,1 | 8,9 | 6,7% | 8,1 | 8,3 | 7,5 |
| иНГКТ2 | n | 425 | 401 | 319 | 82 | 24 | 21 | 3 |
| | % | 2,4 | 2,3 | 3,0 | 1,2 | 4,4 | 5,6 | 1,7 |
| Глиниды | n | 53 | 51 | 23 | 28 | 2 | 2 | 0 |
| | % | 0,3 | 0,3 | 0,2 | 0,4 | 0,4 | 0,5 | 0,0 |
| АР ГПП-1 | n | 21 | 20 | 19 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| | % | 0,1 | 0,1 | 0,2 | 0,0 | 0,2 | 0,0 | 0,6 |
| Тиазолидиндионы | n | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | | | | | | | | |
|------------------------------|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | % | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Ингибиторы альфа-глюкозидазы | n | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | % | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| Всего | n | 17870 | 17324 | 10623 | 6701 | 546 | 373 | 173 |
| | % | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |

Примечания: Структура ПНИР больных сахарным диабетом 2 типа в дебюте заболевания вне зависимости от ССП и возраста. ССП – сахароснижающие препараты; ПНИР - препараты неинсулинового ряда; ПСМ – препараты сульфонилмочевины; иДПП-4 - ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа; АР ГПП-1 - агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; иНГКТ2 - ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа.

У пациентов с ССЗ в анамнезе структура ССТ имела отличия. У них почти в два раза чаще по сравнению с пациентами без ССЗ использовалась инсулиноterapia (29,6% и 15,5%) и реже – монотерапия ПНИР (67,3% и 81,2%) (табл. 5). У пациентов с ССЗ реже применялась терапия одним ПНИР, а также тройная комбинация ПНИР и достоверно чаще использовалась двойная комбинация ПНИР, чем у пациентов без ССЗ.

Таблица 5. Структура сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа с сердечно-сосудистыми заболеваниями и без них.

| Вид ССП | Есть ССЗ | | Нет ССЗ | | p | |
|---------------------|---------------|-------------------------|------------------|-------------------------|------------------|-------|
| | n | % (ДИ) | n | % (ДИ) | | |
| Диета | 1356 | 3,1 (2,9-3,3) | 5386 | 3,2 (3,1-3,3) | 0,24 | |
| ПНИР (всего) | 29 481 | 67,3 (66,9-67,7) | 136 387 | 81,2 (81,0-81,4) | <0,01 | |
| | 1 ПНИР | 15 415 | 35,2 (34,8-35,6) | 77 279 | 46,0 (45,8-46,2) | <0,01 |
| | 2 ПНИР | 13 029 | 29,7 (29,3-30,1) | 54 482 | 32,4 (32,2-32,6) | <0,01 |
| | 3 ПНИР | 1037 | 2,4 (2,3-2,5) | 4626 | 2,8 (2,7-2,9) | <0,01 |
| ИНС | 5493 | 12,5 (12,2-12,8) | 11 194 | 6,6 (6,5-6,7) | <0,01 | |
| ИНС+ПНИР | 7483 | 17,1 (16,7-17,5) | 15 012 | 8,9 (8,8-9,0) | <0,01 | |
| Всего | 43 813 | 100 | 167 979 | 100 | | |

Примечания: За 100% принято общее число назначений по группам с ССЗ и без ССЗ, дополнительно рассчитан процент в группе ПНИР. ССП – сахароснижающие препараты; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ПНИР - препараты неинсулинового ряда; ИНС – инсулины; ДИ – доверительный интервал.

По сравнению с группой без ССЗ пациенты с ССЗ реже получали метформин, аГПП-1, иДПП-4 и иНГКТ2, чаще – ПСМ (табл. 6).

Таблица 6. Структура препаратов неинсулинового ряда у больных сахарным диабетом с сердечно-сосудистыми заболеваниями и без них.

| | Есть ССЗ | | Нет ССЗ | | p |
|------------------------------|--------------|------------------|---------------|------------------|-------|
| | n | % (ДИ) | n | % (ДИ) | |
| Метформин | 20282 | 45,5 (45,0-46,0) | 108377 | 54,1 (53,9-54,3) | <0,01 |
| ПСМ | 21498 | 48,2 (47,7-48,7) | 75710 | 37,8 (37,6-38,0) | <0,01 |
| иДПП-4 | 2021 | 4,5 (4,3-4,7) | 11670 | 5,8 (5,7-5,9) | <0,01 |
| иНГКТ2 | 288 | 0,6 (0,5-0,7) | 2294 | 1,1 (1,1-1,1) | <0,01 |
| Глиниды | 427 | 1,0 (0,9-1,1) | 1522 | 0,8 (0,8-0,8) | <0,01 |
| АР ГПП-1 | 60 | 0,1 (0,1-0,1) | 564 | 0,3 (0,3-0,3) | <0,01 |
| Тиазолидиндионы | 20 | 0,04 (0,04-0,04) | 29 | 0,01 (0,01-0,01) | <0,01 |
| Ингибиторы альфа-глюкозидазы | 8 | 0,02 (0,02-0,02) | 28 | 0,01 (0,01-0,01) | 0,53 |
| Ссего | 44604 | 100 | 200194 | 100 | |

Примечания: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ПСМ – препараты сульфонилмочевины; иДПП-4 - ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа; АР ГПП-1 - агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; иНГКТ2 - ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа; ДИ – доверительный интервал.

Среди классов ПНИР, которые в клинических исследованиях показали протективное влияние на сердечно-сосудистую систему, в настоящее время выделяют АР ГПП-1 и иНГКТ2. Препараты класса АР ГПП-1 у больных без ССЗ применялись в 0,3% случаев, при наличии ССЗ – в 0,1%. Похожая

ситуация наблюдается и с использованием иНГКТ2. У больных без ССЗ их применяют в 1,1% случаев, если же ССЗ имеются, то их количество снижается до 0,6% (табл. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Значительные изменения в структуре ССТ пациентов с СД2 начались чуть более 10 лет назад, после публикации рекомендаций Международной Диабетической Федерации по назначению метформина в качестве препарата первой линии [1]. В большинстве стран это привело к существенному увеличению доли метформина и снижению доли ПСМ в общей структуре ПНИР. В США к 2012 г. около 50% ССП приходилось на метформин, и его получали 72,3% пациентов с СД2 без инсулинотерапии, при этом доля ПСМ снизилась с 36,3 до 26,7% [2]. Во многом это было связано с данными о кардиопротективном действии метформина, обнаруженном в исследовании UKPDS [3], а также о доказанной целесообразности продолжения терапии метформином после добавления к лечению инсулина [4, 5]. В Московской области у больных СД2 доля применения метформина с 2004 по 2018 гг. возросла в 4 раза, в 2018 г. 69,3% пациентов с СД2 получали метформин. Это отражает общемировые тенденции по использованию метформина в качестве препарата первой линии терапии СД2. Метформин чаще, чем другие препараты, применялся у пациентов на монотерапии ПНИР (в 61,5%). Анализ когорты пациентов с СД2 в исследовании Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) показал, что 81,0% продолжили принимать метформин после назначения инсулина [6]. При этом в 2018 г. в Московской области лишь 56,3% пациентов на инсулинотерапии получали метформин. Ограничением в применении метформина может быть снижение функции почек. Тем не менее необходим дополнительный анализ причин неназначения метформина более половине пациентов на инсулинотерапии, так как добавление метформина к инсулинотерапии потенциально может улучшить гликемический контроль у таких пациентов.

Большая доля исследований по терапии СД2, публикуемая в настоящее время в медицинских научных журналах, посвящена новым классам ССП. Так, анализ медицинской базы OLDW, содержащей данные 1 657 610 пациентов с СД, проживающих в различных географических регионах США, показал, что с 2006 по 2013 гг. использование в терапии иДПП-4 возросло с 0,5 до 14,9% ($p < 0,001$) [7]. В Великобритании в 2016 г. иДПП-4 обогнали ПСМ в качестве второго препарата, добавляемого к метформину: иДПП-4 использовались в 40% случаев, а ПСМ – лишь в 34% [8]. Анализ когорты Adelphi Real World Diabetes Disease Specific Programmes (DSPs) пациентов с СД2 из США и Европы показал, что доля пациентов на монотерапии метформином начиная с 2012 г. начала снижаться и составила в 2015 г. 36% за счет увеличения доли комбинаций ССП [9]. При этом общая доля новых препаратов (иДПП-4, АР ГПП-1, иНГКТ2) увеличилась с 1% до 43% с 2000 до 2015 гг. В Московской области доля новых препаратов также неуклонно увеличивалась и к 2018 г. составила 9,3%. Причем наиболее часто применялись иДПП-4, на втором месте – иНГКТ2. Доля АР ГПП-1 оставалась невысокой. В оцененной нами когорте АР ГПП-1 использовались у пациентов относительно молодого возраста ($55,6 \pm 9,9$ лет), с достаточно большой длительностью СД ($8,6 \pm 5,4$ лет) и высоким уровнем ИМТ ($38,5 \pm 7,9$ кг/м²). Подобный анализ, проведенный среди 403 пациентов с СД2 в Испании, показал что АР ГПП-1 использовались у пациентов несколько старшего возраста ($58,3 \pm 10,4$ лет), с чуть большей продолжительностью СД ($9,9 \pm 7$ лет) и меньшим ИМТ ($36,2 \pm 5,5$) в сравнении с нашей когортой [10]. Интересно, что в Испании, как и в ряде других государств Евросоюза, действует правило, согласно которому финансовая компенсация за покупку препарата АР ГПП-1 выплачивается только пациентам с СД2, имеющим ИМТ более 30 кг/м² (в большей части Испании) или более 35 кг/м² (в некоторых районах). иНГКТ2 использовались у пациентов в возрасте $59,9 \pm 9,6$ лет с длительностью СД $7,7 \pm 5,9$ лет и ИМТ $33,8 \pm 6,4$ кг/м². Инкретины и иНГКТ2 включены в большинство международных и национальных алгоритмов по лечению СД2 [11, 12], что определяет рост их назначений в структуре ССП.

Выбор ССП и схемы лечения в дебюте СД2 во многом может определить прогноз развития поздних осложнений и риска преждевременной смерти у пациента. Несмотря на рекомендации о назначении метформина в качестве препарата первого ряда в дебюте заболевания, в нашей выборке пациентов лишь 66,5% находились на метформине в первый год после установления диагноза. При этом 22,6% пациентов получали ПСМ в дебюте СД2 [11]. В 2010 г. среди когорты 97 350 пациентов с впервые установленным диагнозом СД2, проживающих в США, у 75,2% в качестве стартового препарата был выбран метформин [13]. Однако в ряде стран около 40% назначений ССП в виде старта приходится не на бигуаниды. Kazuya Fujihara и соавт. определили, что выбор метформина в качестве стартового препарата ассоциирован с более молодым возрастом, более высоким ИМТ и меньшей продолжительностью СД2, а назначение ПСМ – с более старшим возрастом, худшим гликемическим контролем и меньшим ИМТ [14]. В Великобритании в дебюте СД2 в 2016 г. в 10% случаев назначались иДПП-4, в 2% - АР ГПП-1, в 2% - иНГКТ2. В Московской области новые классы ССП в

дебюте СД2 использовались несколько реже: инкретины – в 8,2%, иНГКТ2 – в 2,4%. Более редкое назначение препаратов новых классов в качестве стартового лечения у больных СД2, возможно, объясняется тем, что многие эндокринологи все еще воспринимают эти препараты как резервную терапию, назначаемую, когда терапия более традиционными ССП (метформин и ПСМ) не приводит к достижению целевых значений гликемии. Несомненно, меньшая доступность в выписке новых препаратов по льготному рецепту и их высокая стоимость относительно ПСМ и метформина также является значительным ограничительным фактором в более широком их применении.

Пациенты с СД2 старшего возраста нуждаются в особом подходе к выбору ССТ, что обусловлено повышенным риском ССЗ на фоне возникновения гипогликемии, а также большим распространением коморбидных состояний, ограничивающих выбор ССП. Некоторые препараты имеют ограничения по возрасту, что также влияет на общую структуру ССТ у пациентов с СД2 старшего возраста. Ранее существовавший верхний возрастной предел в 65 лет существенно ограничивал возможности по назначению метформина. В настоящее время в инструкции отмечено, что препарат не рекомендован лицам старше 60 лет, выполняющим тяжелую физическую работу, из-за повышения риска лактатацидоза. Следовательно, большинству пациентов старшего возраста он может быть назначен, если нет других противопоказаний. Это позволило врачам в Московской области активно назначать метформин (67,0% и 53,8% в сочетании с инсулином) или продолжать лечение им (48,9% и 54,5% в сочетании с инсулином) у многих пациентов старше 65 лет.

Благодаря высокому профилю безопасности и небольшому числу противопоказаний во многих странах инкретины нашли широкое применение у лиц старшего возраста. У иДПП-4 нет верхнего возрастного предела применения. Анализ назначений ССП среди японцев 65 лет и старше показал, что в 2013 г. наиболее часто пациенты получали препараты именно группы иДПП-4 (49,1%), при этом у лиц до 65 лет эта группа препаратов использовалась несколько реже – в 45,4% случаев [15]. Высокий процент применения иДПП-4 у японцев можно объяснить не только общими преимуществами этого класса препаратов (низкий риск гипогликемии, хорошая переносимость), но и более выраженным гипогликемизирующим действием у выходцев из Восточной Азии, по сравнению с другими народами [16]. В нашей выборке пациентов лица старше 65 лет реже получали иДПП-4 (3,1%), чем пациенты более молодого возраста (4,6%). Следует отметить, что на втором месте в 2013 г. среди ПНИР у японцев старше 75 лет были ПСМ (37,8%), хотя доля их существенно снизилась в этой возрастной группе по сравнению с 2005 г., в котором она составляла более 55%. Пациентам моложе 65 лет ПСМ в 2013 г. назначались реже, чем в старшей группе (30%).

Обоснованием выбора второго препарата для пациентов с СД2 старшего возраста, получающих метформин, могут быть потенциальные преимущества различных комбинаций в отношении снижения сердечно-сосудистых рисков. Анализ базы данных пациентов в Великобритании Clinical Practice Research Datalink показал, что добавление иДПП-4 к метформину было ассоциировано с 48% снижением частоты инфарктов миокарда, а также с 39% снижением риска общего числа серьезных сердечно-сосудистых событий по сравнению с добавлением к метформину ПСМ. В этом ретроспективном исследовании, включающем 10 484 пациентов, 42% пациентам старшего возраста к метформину были добавлены ПСМ, а в 28% - иДПП-4 [17].

Современные данные исследований о влиянии различных ПНИР на ССЗ, нашедшие отражения в национальных алгоритмах лечения СД2 [11], потенциально должны повлиять на структуру назначений ССП, особенно у пациентов с ССЗ в анамнезе. Исследования по сердечно-сосудистой безопасности иДПП-4 (аглиптины, саксаглиптин и ситаглиптин) продемонстрировали отсутствие влияния этих препаратов на основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (MACE) [18-20]. В 2018 г. закончилось исследование CARMELINA по оценке сердечно-сосудистой безопасности и микрососудистых почечных исходов у больных СД2 с высоким сосудистым риском, получающих терапию линаглиптином в сравнении с плацебо, добавленным к стандартной ССТ (CArdiovascular Safety & Renal Microvascular outcomE study with LINAglipTin). Это многоцентровое международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проводившееся в параллельных группах в 27 странах. Результаты исследования CARMELINA были представлены на 54-й Европейской Ассоциации по изучению диабета в Берлине (EASD), Германия. В ходе исследования оценивалась трехкомпонентная первичная конечная точка, определяемая как время, прошедшее до развития одного из следующих исходов: смерть вследствие сердечно-сосудистого события, нефатальный инфаркт, нефатальный инсульт. В результате данного исследования, которое включало 6979 больных СД2, линаглиптин, так же, как и другие препараты из класса иДПП-4, продемонстрировал долгосрочную сердечно-сосудистую безопасность у данной категории больных без необходимости коррекции дозы и вне зависимости от функции почек. Линаглиптин показал отсутствие повышения риска возникновения 3-компонентной первичной конечной точки HR 1,02 (95% CI 0,89, 1,17), $p=0,0002$ for non-inferiority, и $p=0,7398^*$ for superiority, а также госпитализации

вследствие ХСН, в том числе и у пациентов с высоким риском ХСН HR 0,90 (95% CI 0,74, 1,08), $p=0,2635$. Кроме того, линаглиптин продемонстрировал долгосрочную безопасность в отношении почек, которая определялась по времени возникновения смерти вследствие заболевания почек, прогрессирования болезни почек до конечной стадии или устойчивого снижения рСКФ $\geq 40\%$ в сравнении с плацебо: HR 1,04 (95% ДИ 0,89–1,22), $p=0,6164$. На фоне приема линаглиптина отмечалось уменьшение прогрессирования альбуминурии – HR 0,86 (95% ДИ 0,78–0,95), $p=0,0034$.

Исследования по АР ГПП-1 в плане влияния на сердечно-сосудистые события показали некие расхождения в результатах: действие ликсисенатида было нейтральным [21], прием лираглутида был ассоциирован со снижением крупных сердечно-сосудистых событий. Также было продемонстрировано снижение МАСЕ у пациентов с СД2, получавших эмпаглифлозин и канаглифлозин [22, 23]. Результаты, полученные в ходе этих исследований, стали поводом к тому, что Министерством здравоохранения РФ было одобрено отдельное показание в инструкции – применение эмпаглифлозина и лираглутида для снижения риска сердечно-сосудистой смерти. Это нашло свое отражение в 8 пересмотре Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, где указано, что эмпаглифлозин и лираглутид являются препаратами приоритетного выбора у больных СД2 с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями для снижения сердечно-сосудистой смертности. При этом эмпаглифлозин является препаратом выбора у больных СД2 с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) для снижения риска госпитализаций по поводу ХСН.

Рекомендации по преимущественному назначению иНГКТ2 как препаратов второго ряда после метформина отражены и в обновленном консенсусе по управлению гипергликемией при СД2 ADA/EASD, представленном на конгрессе EASD, который прошел в октябре 2018 г. в Берлине. Согласно рекомендациям консенсуса, пациентам, у которых наряду с СД превалирующей проблемой является ХСН либо ХБП, показано назначение иНГКТ2: в первую очередь – эмпаглифлозина, во вторую – канаглифлозина как препаратов, показавших преимущества в снижении риска госпитализации по причине ХСН и увеличении времени до развития неблагоприятных исходов со стороны почек. В качестве альтернативы возможно назначение АР ГПП-1. В том случае, если превалирующей проблемой является ССЗ атеросклеротического генеза, показано преимущественное назначение АР ГПП-1 как альтернатива иНГКТ2 [24].

Данные реальной клинической практики, обобщенные в исследовании CVD REAL, продемонстрировали, что терапия иНГКТ2 ассоциирована с 50% снижением сердечно-сосудистой смертности [25]. Промежуточный анализ ~35,000 пациентов в исследовании EMPRISE показал, что эмпаглифлозин снижает риск госпитализаций по поводу ХСН на 44% в сравнении с терапией иДПП-4 по данным реальной клинической практики [26]. Несмотря на явные преимущества АР ГПП-1 и иНГКТ2 в плане снижения сердечно-сосудистых исходов у больных с ССЗ, в нашей когорте назначение препаратов этих классов отмечалось несколько реже в сравнении с пациентами без ССЗ. В то же время доля ПСМ в структуре лечения больных СД2 с ССЗ оставалась достаточно большой (48,2%), выше, чем у пациентов без ССЗ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В общей структуре ССТ больных СД2 в Московской области за период 2004-2018 гг. основную долю занимали ПНИР. Инсулинотерапия стала чаще использоваться в основном за счет комбинации с ПНИР. Внутри ПНИР произошло существенное изменение структуры: наиболее часто используемым препаратом в виде монотерапии и в комбинации являлся метформин, что отражает общемировые тенденции по назначению метформина в качестве препарата первой линии терапии СД2. При этом лишь около половины больных СД2, находящихся на инсулинотерапии, получали метформин. Тогда как его использование совместно с инсулинотерапией потенциально может способствовать улучшению гликемического контроля.

Доля новых препаратов в структуре ССТ увеличилась преимущественно за счет иДПП-4, во вторую очередь – иНГКТ2. Эти препараты чаще применялись у пациентов более молодого возраста, с длительностью СД до 10 лет, с избыточной массой тела или ожирением. ИНГКТ2 чаще использовались в сочетании с инсулином. Несмотря на преимущества АР ГПП-1 и иНГКТ2 в плане снижения сердечно-сосудистых исходов у больных с ССЗ отмечалось несколько более редкое их применение в сравнении с пациентами без ССЗ. В целом недостаточная доля препаратов нового класса в структуре ССТ и в дебюте СД2 может быть связана с меньшей доступностью по льготному обеспечению, их высокой стоимостью, а также тем, что данная терапия в большинстве случаев неоправданно рассматривается как резервная.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Поисково-аналитическая работа и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Исаков М.А. является сотрудником ЗАО «Астон Консалтинг», обеспечивающего техническое сопровождение Федерального регистра сахарного диабета в on-line формате (кампания ЗАО «Астон Консалтинг» не являлась спонсором исследования, не принимала участия в анализе данных, их интерпретации и подготовке статьи, не состояла в финансовых отношениях с другими членами авторского коллектива). Остальные авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Мисникова И.В. – концепция и дизайн статьи, анализ литературы, написание текста, оформление рисунков; Ковалева Ю.А. – анализ данных регистра, написание текста, оформление рисунков; Исаков М.А. – создание выборок из Федерального регистра больных СД, разработанного ФГБУ НМИЦ эндокринологии МЗ РФ и техническое сопровождение; Древаль А.В. – редактирование текста.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Благодарности. Медицинским работникам Московской области (врачам, медицинским сестрам, регистраторам), ведущим активную работу по заполнению базы данных регистра СД.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Global Guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care IDF Clinical Guidelines Task Force. *Diabet Med.* 2006 Jun;23(6):579–93.
2. Hampp C, Borders-Hemphill V, Money DG, Wysowski DK. Use of antidiabetic drugs in the U.S. 2003–2012. *Diabetes Care.* 2014;37(5):1367–74. doi: 10.2337/dc13-2289.
3. 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.
4. Wulffelé MG, Kooy A, Lehert P et al. Combination of insulin and metformin in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002 Dec;25(12):2133–40. doi.org/10.2337/diacare.25.12.2133
5. Riddle MC Combined Therapy With Insulin Plus Oral Agents: Is There Any Advantage? *Diabetes care.* 2008 Febr; 31(2): 125–130. doi: 10.2337/dc08-s231.
6. Pilla SJ, Dotimas JR, Maruthur NM et al. Changes in metformin use and other antihyperglycemic therapies after insulin initiation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 May;139:221–229. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.032.
7. Lipska KJ, Yao X, Herrin J et al. Trends in Drug Utilization, Glycemic Control, and Rates of Severe Hypoglycemia, 2006–2013. *Diabetes Care.* 2017 Apr; 40(4): 468–475. doi.org/10.2337/dc16-0985.
8. Curtis HJ, Dennis JM, Shields BM. Time trends and geographical variation in prescribing of drugs for diabetes in England from 1998 to 2017. *Diabetes Obes Metab.* 2018 May; 7. doi: 10.1111/dom.13346.
9. Higgins V, Piercy J, Roughley A et al. Trends in medication use in patients with type 2 diabetes mellitus: a long-term view of real-world treatment between 2000 and 2015. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2016; 9: 371–380. doi:10.2147/DMSO.S120101.
10. Conget I, Mauricio D, Ortega R, Detournay B. Characteristics of patients with type 2 diabetes mellitus newly treated with GLP-1 receptor agonists (CHADIG Study): a cross-sectional multicentre study in Spain. *BMJ Open.* 2016 Jul 26;6(7):e010197.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010197.
11. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia.* 2015; 58:429–442 doi: 10.1007/s00125-014-3460-0.
12. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ и др. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (8-й выпуск). Сахарный диабет. 2017; 20(1S):1-112. doi: 10.14341/DM20171S8. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. Standards of specialized diabetes care 8th Edition. *Diabetes Mellitus.* 2017; 20(1S):1-112. doi: 10.14341/DM20171S8. (in Russ.)]
13. Raebel MA, Xu S, Goodrich GK et al. Initial antihyperglycemic drug therapy among 241 327 adults with

newly identified diabetes from 2005 through 2010: a surveillance, prevention, and management of diabetes mellitus (SUPREME-DM) study. *Ann Pharmacother.* 2013 Oct;47(10):1280-91. doi: 10.1177/1060028013503624.

14. Fujihara K, Igarashi R, Matsunaga S et al. Comparison of baseline characteristics and clinical course in Japanese patients with type 2 diabetes among whom different types of oral hypoglycemic agents were chosen by diabetes specialists as initial monotherapy (JDDM 42) *Medicine (Baltimore).* 2017 Feb; 96(7): e6122. doi: 10.1097/MD.00000000000006122.

15. Yamamoto-Honda R, Takahashi Y, Mori Y et al. Changes in Antidiabetic Drug Prescription and Glycemic Control Trends in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus from 2005-2013: An Analysis of the National Center Diabetes Database (NCDD-03). *Intern Med.* 2018 May 1; 57(9): 1229–1240. doi:10.2169/internalmedicine.9481-17.

16. Kim YG, Hahn S, Oh TJ et al. Differences in the glucose-lowering efficacy of peptidase-4 inhibitors between Asians and non-Asians: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2013; 56: 696–708. doi:10.1007/s00125-012-2827-3.

17. Gordon J, McEwan P, Evans M et al. Managing glycaemia in older people with type 2 diabetes: A retrospective, primary care-based cohort study, with economic assessment of patient outcomes. *Diabetes Obes Metab.* 2017 May;19(5):644–653. doi:10.1111/dom.12867.

18. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369:1317–26. doi: 10.1056/NEJMoa1307684.

19. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369:1327–35. doi:10.1056/NEJMoa1305889.

20. Gordon J, McEwan P, Evans M et al. Managing glycaemia in older people with type 2 diabetes: A retrospective, primary care-based cohort study, with economic assessment of patient outcomes. *Diabetes Obes Metab.* 2017 May;19(5):644–653. doi:10.1111/dom.12867.

21. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373:2247–57. doi:10.1056/NEJMoa1509225.

22. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117–28. doi:10.1056/NEJMoa1504720.

23. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, et al. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events: Results From the CANVAS Program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation* 2018;137:323–34. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032038.

24. Davies, M.J., D'Alessio, D.A., Fradkin, J. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* (2018) 61: 2461. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>

25. Cavender MA, Norhammar A, Birkeland KI, et al. CVD-REAL Investigators and Study Group. SGLT-2 Inhibitors and Cardiovascular Risk: An Analysis of CVD-REAL *J Am Coll Cardiol.* 2018 Jun 5; 71(22):2497–2506. doi:10.1016/j.jacc.2018.01.085.

26. Patorno E, Pawar A, Franklin J, et al. Empagliflozin and the risk of heart failure hospitalization in routine clinical care: a first analysis from the empagliflozin comparative effectiveness and safety (EMPRISE) study. Presented at: American Heart Association Scientific Sessions 2018; November 10-12, 2018; Chicago, IL. Abstract Sa1112 / 1112.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мисникова Инна Владимировна, д.м.н., профессор [Inna V. Misnikova, MD, PhD, Professor]; адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2 [address: Schepkina st., 129110, Moscow, Russian Federation]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1668-8711>; eLibrary SPIN: 3614-3011; e-mail: inna-misnikova@mail.ru

Ковалева Юлия Александровна, к.м.н., с.н.с. [Yulia A. Kovaleva, MD, PhD, senior research associate]; <http://orcid.org/0000-0001-7327-2486>; eLibrary SPIN: 2645-1293; e-mail: yulia.kovaleva@mail.ru

Исаков Михаил Андреевич, к.б.н. [Mikhail A. Isakov, PhD in Biology]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9760-1117>; eLibrary SPIN: 5870-8933; e-mail: m.isakov@aston-health.com

Древаль Александр Васильевич, д.м.н., профессор [Alexander V. Dreval, MD, PhD, Professor]; <http://orcid.org/0000-0002-3135-9003>; eLibrary SPIN: 5853-3989; e-mail: endocrinolog-cab@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Diabetes Mellitus. 2019. Article in Press. doi: 10.14341/DM10084

Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Исаков М.А., Древаль А.В. Структура сахароснижающей терапии в особых группах пациентов с сахарным диабетом 2 типа на основании данных регистра Московской области // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №2. — С. xxx-xxx. doi: 10.14341/DM10084

TO CITE THIS ARTICLE:

Misnikova IV, Kovaleva YA, Isakov MA, Dreval AV. The glucose-lowering therapy structure in special groups of type 2 diabetes mellitus patients based on data from the Moscow Region Register. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(2):xxx-xxx. doi: 10.14341/DM10084