

сравнения или влиянием неучтенных сопутствующих факторов?

Важно подчеркнуть, что все завершённые на сегодня наблюдательные исследования не лишены определенных недостатков. В настоящем исследовании удалось избежать многих ограничений, свойственных более ранним работам, благодаря включению важной клинической информации, такой как почечная функция и фракция выброса левого желудочка. Кроме того, формирование пар пациентов с использованием индекса соответствия значительно уменьшило смещение отбора и вероятность влияния сопутствующих факторов, что всегда считалось проблемой ретроспективных исследований лекарственных препаратов.

Применение метформина оценивалось только по индексному амбулаторному визиту, поэтому точно не известно, продолжал ли пациент принимать этот препарат в дальнейшем на протяжении 2-летнего периода либо ему была назначена комбинированная терапия или другое гипогликемическое средство. Следовательно, существует вероятность, что часть благоприятных эффектов метформина может быть ошибочно классифицирована из-за отсутствия информации в период наблюдения. Кроме того, хоть это четко и не указывалось, большинство пациентов, принимавших метформин, также получали другие гипогликемические препараты.

Следует отметить еще один важный факт: с большой вероятностью можно утверждать, что в данном исследовании оценивали когорту пациентов, для которых прием метформина был уже обычной терапией. Невозможность оценить больных, которым этот препарат был назначен впервые, привносит важное смещение отбора независимо от использования индекса соответствия. В частности, включение пациентов, уже какое-то время получавших метформин, могло привести к различиям между группами в длительности предшествующей терапии и давности СД; если у пациентов с впервые начатым лечением метформином развивались ранние неблагоприятные события до индексного визита, результаты исследования будут смещаться в пользу метформина. Наконец, включение пациентов, для которых метформин не был новым препаратом, могло внести определенную неясность, так как многие клинические параметры, учтенные в исследовании (например, индекс массы тела, липиды, HbA_{1c}, осложнения СД), могли изменяться под влиянием предшествующей терапии метформином. В действительности

остаточное смещение отбора нельзя полностью исключить ни в одном наблюдательном исследовании.

Несмотря на указанные ограничения, исследование предоставило новые доказательства того, что метформин был неправомерно обвинен в нанесении вреда пациентам с СН. Не уменьшая значимость многообещающих результатов наблюдательных исследований, следует отметить, что, учитывая важность данного клинического вопроса, наблюдательные ретроспективные проекты все же уступают рандомизированным контролируемым исследованиям в оценке пользы лечения. К сожалению, проведение сколько-нибудь значимого рандомизированного контролируемого исследования в ближайшие 5 лет представляется маловероятным. Попытка завершить рандомизированное контролируемое исследование метформина по сравнению с плацебо у пациентов с СН завершилась досрочно из-за проблем с осуществимостью [14]. Авторы настоящего исследования также являются сторонниками рандомизированных исследований, однако наблюдающееся сегодня увеличение использования метформина у пациентов с СН делает реализацию такого исследования весьма затруднительной. В настоящее время на сайте ClinicalTrials.gov зарегистрированы два рандомизированных исследования метформина у пациентов с СН, однако ни одно из них не является достаточно крупным для оценки влияния терапии на жесткие клинические конечные точки, такие как госпитализация и смертность. Таким образом, наблюдательные исследования и в дальнейшем будут формировать основу наилучших доказательств относительно использования метформина у пациентов с СН, по крайней мере, в ближайшей перспективе.

Ключевые выводы

- СН является частым сопутствующим заболеванием у пациентов с СД 2 типа, однако до сих пор не установлено, как лучше всего контролировать глюкозу крови в этой популяции.
- Исторически у пациентов с СД 2 типа и СН назначения метформина старались избегать из-за предположений о повышенном риске лактацидоза.
- Имеющиеся на сегодня доказательства свидетельствуют о том, что у пациентов с СД 2 типа и СН метформин является эффективным и безопасным препаратом.
- Несмотря на то что проведение рандомизированных контролируемых исследований по использованию

метформина у пациентов с СД 2 типа и СН желательны, доказательную базу, вероятно, будут формировать результаты наблюдательных исследований, по крайней мере, в ближайшей перспективе.

Литература

1. Bell D.S. Heart failure: the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care* 26 (8), 2433-2441 (2003).
2. Held C., Gerstein H.C., Yusuf S. et al. Glucose levels predict hospitalization for congestive heart failure in patients at high cardiovascular risk. *Circulation* 115 (11), 1371-1375 (2007).
3. Dargie H.J., Hildebrandt P.R., Riegger G.A. et al. A randomized, placebo-controlled trial assessing the effects of rosiglitazone on echocardiographic function and cardiac status in Type 2 diabetic patients with New York Heart Association functional class I or II heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 49 (16), 1696-1704 (2007).
4. Aguilar D., Chan W., Bozkurt B., Ramasubbu K., Deswal A. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ. Heart Fail.* DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.952556 (2010) (Epub ahead of print).
5. Shah D.D., Fonarow G.C., Horwich T.B. Metformin therapy and outcomes in patients with advanced systolic heart failure and diabetes. *J. Card. Fail.* 16 (3), 200-206 (2010).
6. Masoudi F.A., Inzucchi S.E., Wang Y., Havranek E.P., Foody J.M., Krumholz H.M. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation* 111 (5), 583-590 (2005).
7. Stang M., Wysowski D.K., Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care* 22 (6), 925-927 (1999).
8. Evans J.M., Doney A.S., AlZadjali M.A. et al. Effect of metformin on mortality in patients with heart failure and Type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 106 (7), 1006-1010 (2010).
9. UKPDS group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with Type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352 (9131), 854-865 (1998).
10. Roussel R., Travert F., Pasquet B. et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch. Intern. Med.* 170 (21), 1892-1899 (2010).
11. MacDonald M.R., Eurich D.T., Majumdar S.R. et al. Treatment of Type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U.K. General Practice Research Database. *Diabetes Care* 33 (6), 1213-1218 (2010).
12. Eurich D.T., Majumdar S.R., McAlister F.A., Tsuyuki R.T., Johnson J.A. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 28 (10), 2345-2351 (2005).
13. Inzucchi S.E., Masoudi F.A., Wang Y.F. et al. Insulin-sensitizing antihyperglycemic drugs and mortality after acute myocardial infarction – insights from the National Heart Care Project. *Diabetes Care* 28 (7), 1680-1689 (2005).
14. Eurich D.T., Tsuyuki R.T., Majumdar S.R. et al. Metformin treatment in diabetes and heart failure: when academic equipoise meets clinical reality. *Trials* 10, 12 (2009).

D.T. Eurich, F.A. McAlister. Wrongfully Accused. Metformin Use in Heart Failure

Expert Reviews in Cardiovascular Therapy 2011; 9(2): 147-150.

Перевел с англ. Алексей Терещенко



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ДАЙДЖЕСТ

Концентрация триглицеридов и риск нетравматической ампутации нижних конечностей у больных СД: исследование DISTANCE

Группа ученых под руководством В. Callaghan определяла вероятность нетравматической ампутации нижних конечностей (НАНК) у больных сахарным диабетом (СД) в зависимости от уровня триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови.

В этом испытании, проводившемся с 1995 по 2006 год, были проанализированы результаты обследования 28 701 больного СД. Все пациенты являлись участниками Kaiser Permanente Medical Care Program и имели полную медицинскую страховку. При включении в исследование больные СД указывали свою этническую принадлежность, социально-экономический статус, уровень образования, привычки, тип СД, сдавали кровь для определения концентрации ТГ. Наличие связи между уровнем ТГ и временем до развития НАНК оценивали при помощи модели пропорциональных рисков Кокса.

Концентрация ТГ была независимым фактором высокого риска НАНК у больных СД. ОР развития НАНК при уровне ТГ 150-199 мг/дл составил 1,10 (95% ДИ 0,92-1,32), в то время как при концентрации ТГ 200-499 мг/дл возрос до 1,27 (95% ДИ 1,10-1,47); при уровне ТГ >500 мг/дл ОР был максимальным – 1,65 (95% ДИ 1,30-2,10).

Таким образом, гипертриглицеридемия является значимым фактором развития НАНК у больных СД независимо от социально-экономического статуса, поведенческих привычек, клинических особенностей течения заболевания. В. Callaghan и соавт. предполагают, что устранение гипертриглицеридемии может способствовать снижению риска НАНК.

Callaghan B. et al. *Diabetes Care* 2011; 34: 635-640.

Предикторы развития тяжелой гипогликемии у больных СД 1 типа

Группа американских ученых под руководством R. Beck определяла факторы, прогнозирующие развитие тяжелой гипогликемии у больных СД 1 типа, оценивала целесообразность проведения длительного мониторинга показателей глюкозы крови (ДМПГ) для своевременного выявления тяжелой гипогликемии.

В мультицентровом рандомизированном исследовании приняли участие 436 детей и взрослых с СД 1 типа, которые впоследствии были рандомизированы на две группы: группу ДМПГ (n=224) и группу стандартного контроля гликемии в домашних условиях (n=212). Через 6 мес от начала исследования пациенты контрольной группы изменили способ контроля гликемии и стали пользоваться ДМПГ, в то время как больные основной группы продолжали использовать ДМПГ в течение следующих 6 мес. Предикторы

развития тяжелой гипогликемии определяли после завершения 12-месячного периода наблюдения при помощи метода пропорциональной регрессии рисков. Индексы гипогликемии, рассчитанные в ходе ДМПГ, использовали для прогнозирования развития эпизодов тяжелой гипогликемии на протяжении ближайших 24 ч.

Коэффициент развития тяжелой гипогликемии составил 17,9 на 100 пациенто-лет; максимальные значения указанного коэффициента были связаны с развитием эпизода тяжелой гипогликемии в течение 6 мес до начала исследования, принадлежностью к женскому полу. Риск развития тяжелой гипогликемии возрастал в 8 раз, если в 30% случаев в течение предыдущего дня уровень глюкозы крови, исследуемый при помощи ДМПГ, составлял ≤70 мг/дл (4,5% по сравнению с 0,5%; p<0,001); однако прогностическая ценность положительного результата была низкой (<5%). Подобные результаты были получены для гипогликемической площади под кривой и индекса гликемии, рассчитанного в ходе ДМПГ.

По мнению R. Beck и соавт., прогнозировать развитие тяжелой гипогликемии во время исследования можно на основании наличия у пациента эпизодов тяжелой гипогликемии в течение 6 мес до включения в исследование. Гипогликемия, диагностированная в ходе ДМПГ, является предиктором развития эпизода тяжелой гипогликемии в течение следующего дня (p<0,001); низкая прогностическая ценность положительного результата не позволяет рекомендовать рутинное использование ДМПГ.

Beck R. et al. *Diabetes Care* 2011; 34: 586-590.

Инсулин ультрадлительного действия деглюдек в лечении больных СД 1 типа

Американские ученые изучали эффективность и безопасность лечения больных СД 1 типа инсулином ультрадлительного действия в комбинации с инсулином аспарт.

Пациенты с СД, принявшие участие в исследовании (средний возраст 45,8 года, средние значения HbA_{1c} – 8,4%, уровень гликемии натощак – 9,9 ммоль/л, ИМТ – 26,9 кг/м²), были разделены на три группы: 1-я группа – прием инсулина ультрадлительного действия в дозе 600 мкмоля/л (n=59), 2-я группа – инсулин ультрадлительного действия в дозе 900 мкмоля/л (n=60), 3-я группа – инсулин гларгин (n=59). Инсулины деглюдек и гларгин вводили 1 р/сут вечером, инсулин аспарт – во время еды.

Через 16 нед терапии средние значения HbA_{1c} были сопоставимы у пациентов 1, 2-й и 3-й групп: 7,8±0,8; 8,0±1,0 и 7,6±0,8% соответственно; средние значения гликемии натощак составили 8,3±4,0; 8,3±2,8 и 8,9±3,5 ммоль/л соответственно. Ожидаемая вероятность развития гипогликемии была на 28% ниже у пациентов, получавших 600 мкмоля/л инсулина деглюдек (соотношение оценок (CO) 0,72; 95% ДИ 0,52-1,00), и на 10% ниже у больных, принимавших инсулин деглюдек в дозе 900 мкмоля/л (CO 0,90; 95% ДИ 0,65-1,24), по сравнению с таковыми у пациентов, получавших инсулин гларгин. Вероятность развития ночной гипогликемии была на 58% ниже у пациентов 1-й группы (CO 0,42; 95% ДИ 0,25-0,69) и на 29% ниже у больных 2-й группы (CO 0,71; 95% ДИ 0,44-1,16). Частота возникновения и структура побочных явлений в указанных группах были сопоставимы.

Применение инсулина деглюдек у больных СД 1 типа позволяет адекватно контролировать значения гликемии; терапия данным препаратом безопасна, хорошо переносится пациентами, сопровождается минимальным риском развития гипогликемии в сравнении с инсулином гларгин.

Birkeland K. et al. *Diabetes Care* 2011; 34: 661-665.

Подготовила Лада Матвеева