

липтином в поєднанні з метформіном на показателі функціонального стання почек у больних СД 2-го типу с начальными стадиями диабетической нефропатии.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, диабетическая нефропатия, саксаглиптин, метформин.

## EFFICACY AND SAFETY OF USING THE DIPEPTIDYLPEPTIDASE-4 INHIBITOR IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND EARLY STAGES OF DIABETIC NEPHROPATHY

*V.I. Pan'kiv, H.Y. Kozlovska*

**Abstract.** The research analyzes the effect of differentiated antihyperglycemic therapy on the carbohydrate parameters and kidney functional state in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) with early stages of diabetic nephropathy. It has been established that the prescription of saxagliptin in combination with metformin resulted in a reliable reduction of glycosylated hemoglobin, the attainment of target blood glucose levels. At the same time patients during the period of treatment had no episodes of hypoglycemia, the body weight did not increase. The absence of a negative influence of saxagliptin in combination with metformin treatment on the indices of the kidney functional state in patients with type 2 DM with early stages of diabetic nephropathy has been marked.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, diabetic nephropathy, saxagliptin, metformin.

Ukrainian Scientific Centre of Endocrine Surgery,  
Transplantation of the Endocrine Organs and Tissues (Kyiv)

Рецензент – проф. Н.В. Пашковська

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 76-80

Надійшла до редакції 21.11.2012 року

© В.І. Паньків, Х.Ю. Козловська, 2013

УДК 616.379 008.64:615.252.349.7

*В.І. Паньків, Л.А. Хуторська*

## РИЗИК ЗАГАЛЬНОЇ І СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СМЕРТНОСТІ, ОСНОВНИХ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ПОДІЙ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ ЗАЛЕЖНО ВІД ВИБОРУ ТЕРАПІЇ ПІСЛЯ ВСТАНОВЛЕННЯ ДІАГНОЗУ

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,  
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

**Резюме.** Проведено ретроспективне відкрите когортне дослідження на підставі оперативних списків хворих на ЦД 2-го типу, що перебували на диспансерному обліку в лікувально-профілактичних установах Закарпатської області. Хворі на ЦД 2-го типу були розподілені на групи залежно від типу отримуваної терапії: метформіном, гліклазидом, глібенкламідом і глімепіридом. У хворих на ЦД 2-го типу, які отримували препарати сульфонілсечовини як стартова терапія, через п'ять років після встановлення діагнозу виявлені більш високі ризики загальної і серцево-судинної смертності,

ризик розвитку ГПМК і ризик смерті від ГПМК, а також ризик розвитку ІМ порівняно зі стартовим лікуванням метформіном. На гліклазиді, глібенкламіді і глімепіриді відносний ризик (ВР) ГПМК був більшим порівняно з метформіном, однак ВР фатального ГПМК вірогідно вищий тільки на глібенкламіді і на глімепіриді. На гліклазиді порівняно з глібенкламідом відзначалося вірогідне зниження ризику фатального ГПМК.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, лікування, ризик загальної і серцево-судинної смертності.

**Вступ.** Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу є однією з основних проблем сучасної охорони здоров'я. Це пояснюється його високою поширеністю, тяжкістю ускладнень, що призводять до ранньої інвалідизації і смертності, а також високою вартістю засобів діагностики і лікування, необхідних хворим упродовж усього життя [5]. Соціальна значущість ЦД 2-го типу полягає у високому ризику розвитку тяжких хронічних мікро- і макросудинних ускладнень. Оскільки час від виникнення ЦД 2-го типу до його виявлення може складати 7-12 років, то вже на момент встановлення діагнозу до 50 % хворих мають ті або інші

діабетичні ускладнення [2]. Ризик розвитку гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) серед хворих на ЦД у 3,8 раза вищий, ніж у популяції загалом, хронічної ниркової недостатності (ХНН) – у 15-20 разів, сліпоти – у 10-20 разів [6].

Наявність тяжких ускладнень зумовлює високу смертність хворих на ЦД, яка в 2-4 рази перевищує смертність у популяції [7]. При ЦД практично вдвічі підвищується ризик смерті від серцево-судинних захворювань (ССЗ) і ГПМК [8].

З метою зниження частоти ускладнень ЦД і зменшення смертності зростає значення компенсації вуглеводного обміну. Одним з основних

© В.І. Паньків, Л.А. Хуторська, 2013

шляхів контролю ЦД є призначення ефективної цукрознижувальної терапії. Побічна дія ПЦЗП або їх комбінацій, насамперед ризик гіпоглікемічних реакцій, може впливати на розвиток судинних ускладнень і підвищувати смертність хворих на ЦД 2-го типу [4]. Аналіз структури цукрознижувальної терапії хворих на ЦД 2-го типу становить інтерес для оцінки адекватності надання допомоги і відповідності її сучасним вимогам.

**Мета дослідження.** Вивчити ризик загальної і серцево-судинної смертності, а також ризик розвитку інфаркту міокарда (ІМ) і ГПМК у хворих на ЦД 2-го типу залежно від вибору ПЦЗП після встановлення діагнозу.

**Матеріал і методи.** Нами проведено ретроспективне відкрите когортне дослідження на підставі оперативних списків хворих на ЦД 2-го типу, що перебували на диспансерному обліку в лікувально-профілактичних установах Закарпатської області. Здійснено аналіз 5-річного ризику загальної і серцево-судинної смертності, а також ризику виникнення ІМ і ГПМК, ризику смерті від ІМ і ГПМК в осіб, хворих на ЦД 2-го типу у 2006 році, які отримували терапію різними ПЦЗП.

Критеріями включення в дослідження були ЦД 2-го типу, діагностований у 2006 році, і початок терапії одним із ПЦЗП цього ж року. У дослідження не включалися хворі, які не приймали медикаментозних цукрознижувальних препаратів чи отримували комбінацію двох або трьох ПЦЗП у 2006-2010 роках. З аналізу були виключені особи, яким після встановлення діагнозу ЦД 2-го типу в перший рік діагностики призначений інсулін або в період спостереження з 2006 по 2010 роки хворі переведені на інсулін без ПЦЗП. Додавання інсуліну до ПЦЗП у подальші 2007-2010 роки спостереження не було причиною виключення хворого з дослідження. Загальна характеристика хворих на ЦД 2-го типу подана в таблиці 1.

Хворі на ЦД 2-го типу, які увійшли до дослідження, розподілили на групи залежно від типу терапії: метформіном, гліклазидом, глібенкламідом і глімепіридом. Пацієнти, які приймали гліквідон і репаглілід, були виключені з аналізу, зважаючи на невелику їх кількість. Характер терапії простежений з 2006 по 2010 роки. Пацієнти, яких перевели з терапії метформіном на прийом похідних сульфонілсечовини (ПСС), або навпаки, виключені з аналізу. Належність до певної групи визначалася стартовою терапією. Проте якщо хворий отримував стартову терапію будь-яким ПСС менше двох років, а потім був переведений на інший ПСС, то цей другий препарат і враховувався при аналізі. Дані на кожного пацієнта проаналізовані, розпочинаючи з 2006 року до зняття з обліку внаслідок смерті, зміни місця проживання або закінчення періоду спостереження (2010 рік).

За досліджуваний період відслідковані основні клінічні результати: випадки смерті від будь-яких причин, смерті від ССЗ загалом, ІМ і ГПМК. Смертю від судинних захворювань вважалася смерть від хронічної серцевої недостатності (ХСН), ІМ або ГПМК.

Статистична обробка отриманих результатів здійснювалася за допомогою програми SPSS, версія 16 для Windows, з використанням стандартних методів варіаційної статистики. Проведений аналіз відносного ризику (ВР) розвитку первинних клінічних результатів у всіх осіб, що отримували ПСС загалом, порівняно з метформіном, а також що отримували кожний ПСС окремо (глібенкламід, гліклазид і глімепірид) порівняно з метформіном.

Крім того, оцінений ризик розвитку первинних клінічних результатів у пацієнтів, які отримували гліклазид і глімепірид, порівняно з глібенкламідом. Глібенкламід у цьому субаналізі взятий за порівняння, адже на сьогодні міжнародні алгоритми лікування ЦД 2-го типу не рекомендують широко використовувати глібенкламід у терапії, відносячи його до препаратів з високим ризиком гіпоглікемії [3].

Для того, щоб звести до мінімуму вплив інших чинників на ризики смерті, ІМ і ГПМК, ризики первинних результатів були проаналізовані як загалом по групах, так і після стратифікації вибірки за статтю, віком, комбінацією ПЦЗП з інсуліном, наявністю стенокардії. Початково групи практично не відрізнялися за відсотком осіб з артеріальною гіпертензією (АГ): на метформіні – 60,3 %, на ПСС – 62,4 %. Для стратифікації за віком усі пацієнти були розподілені на шість груп залежно від віку на момент встановлення ЦД 2-го типу: до 40 років, 41-50, 51-60, 61-70, 71-80, понад 80 років. Оскільки в оперативному списку хворих на ЦД Закарпатської області практично були відсутні дані, що дозволяють оцінити ступінь компенсації ЦД у пацієнтів, нами проведена додаткова стратифікація за кількістю осіб, яким до лікування ПЦЗП у подальшому доданий інсулін, оскільки, на нашу думку, це може бути непрямим ознакою, що вказувала на вираженість декомпенсації ЦД.

Вірогідність відмінностей стосовно рівня ризику між групами оцінювалася за величиною довірчого інтервалу і критерію t Стьюдента.

#### **Результати дослідження та їх обговорення.**

За даними оперативних списків хворих на ЦД Закарпатської області, діагноз ЦД 2-го типу у 2006 році встановлено в 1745 осіб. З цього числа тільки дієту отримували 256 (14,7 %) осіб, комбінацію декількох ПЦЗП – 226 (12,9 %), монотерапію ПЦЗП – 1263 (72,4 %), з них метформін – 460 (36,4 %), ПСС – 780 (61,8 %), інші ПЦЗП – 23 (1,8 %). При цьому впродовж п'яти років (з 2006 по 2010 роки) монотерапію метформіном, глібенкламідом, гліклазидом і глімепіридом отримували 994 хворих на ЦД 2-го типу, яких і включили в остаточний аналіз.

Із 994 осіб більшість отримували ПСС (78,5 %). Серед ПСС найчастіше використовувалася глібенкламід (46,5 % від усіх призначень ПЦЗП). На другому місці за частотою застосування був гліклазид (23,7 % від усіх ПЦЗП, при цьому в 92,4 % від усіх призначень гліклазиду застосовували гліклазид модифікованого вивільнення), на третьому – глімепірид (8,2 %). Монотерапія метформіном була призначена 214 (21,5 %) пацієнтам. За період спостереження середня доза метформіну становила 1400±540 мг/

Таблиця 1

## Клінічна характеристика 994 хворих на ЦД 2-го типу, включених у дослідження

	Метформін (1)	Гліклазид (2)	Глібенкламід (3)	Глімепірид (4)	Вірогідність відмінностей між групами
Всього хворих, абс. число, %	214 (21,5 %)	236 (23,7 %)	462 (46,5 %)	82 (8,2 %)	
Чоловіки, абс. число, %	53 (24,8 %)	65 (27,5 %)	128 (27,7 %)	24 (29,3 %)	-
Вік розвитку ЦД, років	55,9±11,4	63,5±10,7	63,1±10,1	64,8±10,1	1-2, 1-3, 1-4
Комбінація з інсуліном, абс. число, %	9 (4,2 %)	14 (5,9 %)	31 (6,7 %)	5 (6,1 %)	1-3, 2-3
Стенокардія, абс. число, %	24 (11,2 %)	39 (16,5 %)	86 (18,6 %)	19 (23,2 %)	1-2, 1-3, 1-4
ІМ (фатальний), абс. число, %	1 (0,47 %)	2 (0,85 %)	5 (1,08 %)	1 (1,22 %)	1-3, 1-4
ГПМК (фатальне), абс. число, %	1 (0,47 %)	4 (1,69 %)	14 (3,03 %)	3 (3,66 %)	1-2, 1-3, 1-4, 2-4
ІМ (всього), абс. число, %	2 (0,93 %)	10 (4,24 %)	19 (4,11 %)	2 (2,44 %)	1-2, 1-3, 1-4, 3-4
ГПМК (всього), абс. число, %	3 (1,4 %)	11 (4,66 %)	30 (6,49 %)	4 (4,88 %)	1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 3-4
Померло (всього), абс. число, %	9 (4,21 %)	24 (10,17 %)	55 (11,90 %)	11 (13,41 %)	1-2, 1-3, 1-4, 2-4
Померло від ССЗ (всього), абс. число, %	5 (2,34 %)	14 (5,93 %)	36 (7,79 %)	1 (1,22 %)	1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4

добу, гліклазиду модифікованого вивільнення – 98,9±9,8 мг/добу, глібенкламіду – 13,2±2,8 мг/добу, глімепіриду – 3,4±0,8 мг/добу.

Всього із 994 хворих на ЦД 2-го типу, включених у досліджувану когорту, за період з 2006 по 2010 роки померло 99 осіб. Загальна виживаність аналізованої вибірки хворих на ЦД 2-го типу за цей період становила 89,2 %. Найвищою вона була в групі метформіну (95,8 %). Серед осіб, які отримували ПСС, найвища виживаність відзначалася в групі гліклазиду (89,8 %), а найнижча – у пацієнтів, які отримували глімепірид (86,6 %), у групі глібенкламіду вона становила 88,1 %.

Загалом, ВР загальної смертності був у середньому вищий втричі [2,0-4,7] на тлі прийому ПСС порівняно з прийомом метформіну ( $p < 0,05$ ). Стратифікація за статтю і комбінацією з інсуліном не змінила співвідношення ризиків. Після стратифікації вибірки за віком ВР загальної смертності на ПСС дорівнював 2,1 [1,4-3,2],  $p < 0,05$ .

У групах, які отримували глібенкламід і глімепірид, ВР загальної смертності зростав більш ніж втричі порівняно з групою метформіну, а в групі гліклазиду – у 2,7 раза [1,6-3,9], ( $p < 0,05$ ). Стратифікація за статтю, частотою стенокардії і комбінацією з інсуліном не вплинула на величину і вірогідність ВР загальної смертності в усіх групах. Після проведення стратифікації за віком збереглося вірогідне збільшення ВР загальної смертності в усіх групах лікування ПСС, хоча ступінь збільшення ВР загальної смертності дещо знизився. На тлі прийому глібенкламіду і глімепі-

риду ризик збільшився у 2,4 раза ( $p < 0,001$ ), а в групі гліклазиду – в 1,8 раза [1,2-2,8], ( $p < 0,05$ ).

При оцінці ВР загальної смертності в осіб, що приймали гліклазид і глімепірид порівняно з глібенкламідом було відмічено, що в пацієнтів, які отримували глімепірид, він практично не відрізнявся ( $p > 0,05$ ), а на тлі прийому гліклазиду був на 17,5 % нижчий, ніж на глібенкламіді ( $p < 0,05$ ). Після стратифікації за віком і статтю змін у співвідношенні ризиків не сталося, а після стратифікації за комбінацією з інсуліном відмічено ще більше зниження ризику в групі гліклазиду порівняно з лікуванням глібенкламідом.

Отже, ВР загальної смертності вірогідно збільшився в групі осіб, які отримували ПСС, порівняно з прийомом метформіну. Ця закономірність зберігалася і після стратифікації досліджуваної когорти за віком, статтю, комбінацією з інсуліном і наявністю стенокардії. При цьому відзначався вірогідно нижчий ВР загальної смертності на гліклазиді, ніж на глібенкламіді і глімепіриді.

У цілому ВР серцево-судинної смертності на ПСС був вищий, ніж на метформіні в 3,2 раза [1,9-5,1], ( $p < 0,005$ ). Збільшення ВР загальної смертності порівняно з групою метформіну спостерігалось на всіх ПСС. Після стратифікації за статтю і за комбінацією ПЦЗП з інсуліном загальна картина збільшення ВР серцево-судинної смертності в усіх групах лікування ПСС не змінилася. Після стратифікації за віком тенденція до збільшення ВР серцево-судинної смертності на різних ПСС порівняно з метформіном зберігалася, однак

вірогідним це збільшення було тільки в групі глібенкламіду і глімепіриду ( $p < 0,05$ ).

При аналізі ВР серцево-судинної смертності на тлі прийому різних ПСС відмічено, що він знизився на 30 % на терапії гліклазидом порівняно з глібенкламідом ( $p < 0,01$ ), а на глімепіриді залишився майже таким, як на глібенкламіді.

Отже, на тлі прийому ПСС спостерігається більш високий ВР серцево-судинної смертності порівняно з терапією метформіном, однак після стратифікації досліджуваної когорти за віком вірогідне збільшення ризику відзначалося тільки в групі глібенкламіду і глімепіриду. Також виявлений менший ризик серцево-судинної смертності в групі прийому гліклазиду порівняно з глібенкламідом.

ВР розвитку ГПМК був вірогідно (у 4 рази) [2,3-7,0] вищий на ПСС порівняно з прийомом метформіну ( $p < 0,001$ ). При цьому ризик зростав у декілька разів на тлі прийому всіх ПСС, включених в аналіз. Стратифікація за статтю і комбінацією ПЦЗП з інсуліном істотно не вплинула на результати аналізу. Після стратифікації за віком і частотою стенокардії збільшення ВР ГПМК в усіх групах порівняно з метформіном залишалося вірогідним, однак, ступінь збільшення дещо знизився. Так, ВР ГПМК на тлі прийому глібенкламіду після стратифікації за віком був вищий у 3,2 раза [1,6-6,2] ( $p < 0,005$ ), на глімепіриді – у 2,7 раза [1,3-5,2] ( $p < 0,05$ ), на гліклазиді – у 2,3 раза [1,2-4,8] ( $p < 0,05$ ).

У хворих, які отримували гліклазид, ВР ГПМК був нижчий на 28,2 % порівняно з терапією глібенкламідом при стратифікації за додаванням інсуліну ( $p < 0,05$ ), на глімепіриді зниження ризику порівняно з лікуванням глібенкламідом було невірогідним.

Встановлений також вищий у 7,8 раза [1,7-31,6] ( $p < 0,05$ ) ВР фатального ГПМК на ПСС порівняно з метформіном, після стратифікації за віком він залишався більш високим – у 5,2 раза [1,1-20,2] ( $p < 0,05$ ). Вірогідне збільшення ВР фатального ГПМК спостерігалось в усіх групах лікування. Стратифікація за статтю, частотою стенокардії і комбінацією з інсуліном на вірогідність ризиків не вплинула. Після стратифікації вибірки за віком вірогідним збільшення ВР фатального ГПМК виявилось тільки в групі глібенкламіду і глімепіриду.

У пацієнтів, які отримували гліклазид, ризик ВР фатального ГПМК був на 35,1 % нижчим, ніж в осіб, які отримували глібенкламід ( $p < 0,05$ ). На тлі прийому глімепіриду ВР фатального ГПМК вірогідно не відрізнявся від групи глібенкламіду.

Отже, хворі на ЦД 2-го типу, які отримували ПСС, мали більший ризик розвитку ГПМК, у тому числі і фатального, ніж хворі, які отримували метформін. На тлі прийому гліклазиду, глібенкламіду і глімепіриду ВР ГПМК був більший порівняно з метформіном, однак ВР фатального ГПМК вірогідно вищий тільки на глібенкламіді і глімепіриді. На гліклазиді порівняно з глібенкламідом спостерігалось вірогідне зниження ризику фатальних ГПМК на 37 %.

ВР розвитку ІМ (ВР ІМ) був вищий у 5,1 раза [2,3-12,1] у групі пацієнтів, які отримували

ПСС порівняно з групою метформіну ( $p < 0,05$ ). Відзначалося вірогідне підвищення ВР ІМ в усіх групах хворих, що приймали ПСС, крім групи глімепіриду, де збільшення ризику невірогідне. Так, на гліклазиді і глібенкламіді ризик збільшується більш ніж у п'ять разів ( $p < 0,05$ ). Після стратифікації за віком і статтю, комбінацією з інсуліном і наявністю стенокардії значимих відмінностей із нестратифікованою вибіркою не виявлено.

Відзначається вірогідне зниження ВР ІМ на 41 % на терапії глімепіридом порівняно з лікуванням глібенкламідом ( $p < 0,05$ ). ВР ІМ на гліклазиді вірогідно не відрізнявся від ВР ІМ на глібенкламіді.

Вірогідного підвищення ВР фатального ІМ у пацієнтів, які отримували ПСС, порівняно з терапією метформіном не виявлено. Всередині групи ПСС вірогідної різниці у ВР фатального ІМ також не виявлено.

Отже, у пацієнтів, які отримували глібенкламід і гліклазид, був виявлений більш високий ризик розвитку ІМ порівняно з прийомом метформіну, проте вірогідного підвищення ризику фатального ІМ не виявлено. Глімепірид володіє меншим ВР ІМ порівняно з глібенкламідом.

Багатофакторний аналіз, який враховує одночасний вплив таких чинників, як вік, стать, наявність стенокардії, істотно не змінив наявне вірогідне підвищення ВР загальної смертності, ВР серцево-судинної смертності, ВР ГПМК, ВР фатального ГПМК і ВР ІМ, встановлене на ПСС порівняно з метформіном. У результаті проведеного аналізу виявлено, що в осіб, яким після діагностики ЦД 2-го типу призначені ПСС, відзначався більш високий ризик загальної і серцево-судинної смертності, ризик розвитку ІМ і ГПМК, а також смерті від ГПМК порівняно з пацієнтами, яким ризначений метформін. При цьому збільшення ризику смерті від ІМ на ПСС було невірогідним.

Аналізуючи причини отриманих відмінностей, слід встановити, чи різниця є наслідком особливостей дії препаратів, чи хворі, що отримували ПСС, початково мали більш високі ризики смерті і розвитку ГПМК і ІМ. Відомо, що ризик загальної і серцево-судинної смертності підвищується з віком, також він вищий у чоловіків, ніж у жінок. Пацієнти, які отримували метформін, були молодшими, і частка чоловіків була дещо меншою, ніж у групі, які отримували ПСС.

Однак після стратифікації за віком і статтю ризик розвитку загальної і серцево-судинної смертності, ІМ і ГПМК, а також смерті від ГПМК залишився вищий на ПСС. Відомо, що наявність стенокардії підвищує ризик серцево-судинної смертності. Для виключення впливу на смертність наявності стенокардії була проведена стратифікація вибірки за частотою стенокардії. Проте це не вплинуло на розподіл ризиків у досліджуваних когортах осіб. АГ також є серйозним чинником ризику серцево-судинної смертності. Досліджувані групи не відрізнялися за відсотком хворих на АГ.

Тяжкість ЦД також впливає на підвищення ризиків смерті. Не маючи можливості визначити ступінь компенсації ЦД за рівнем HbA1c у всіх пацієн-

тів, характер перебігу ЦД оцінювали за часткою осіб, яким до лікування був доданий інсулін. Комбінація з інсуліном застосовувалася в групі пацієнтів на метформіні дещо рідше, ніж у хворих на ПСС.

Що стосується ХСН, то, на жаль, дані про її наявність в оперативних списках хворих на ЦД відсутні. Слід зазначити, що останніми роками є публікації, що свідчать про безпечність застосування метформіну при ХСН у хворих на ЦД 2-го типу [1]. Тому не можна виключити, що серед осіб, які отримували метформін у проведеному дослідженні, був певний відсоток із ХСН. Отже, у нас немає переконливих даних, що досліджувані когорти хворих початково відрізнялися за ризиками несприятливих клінічних результатів.

#### Висновки

1. Загальна виживаність аналізованої вибірки хворих на цукровий діабет 2-го типу за період спостереження становила 89,2 %. Найвищою вона була в групі, що лікувалася метформіном (95,8 %). Серед осіб, що отримували похідні сульфонілсечовини, найвища виживаність спостерігалася при прийомі гліклазиду (89,8 %), а найнижча – глімепіриду (86,6 %) та глібенкламіду (88,1 %) відповідно.

2. У хворих на цукровий діабет 2-го типу, що отримували препарати сульфонілсечовини як стартову терапію, через п'ять років після встановлення діагнозу, на підставі ретроспективного дослідження виявлені більш високі ризики: загальної і серцево-судинної смертності, ризик розвитку гострого порушення мозкового кровообігу і ризик смерті від гострого порушення мозкового кровообігу, а також ризик розвитку інфаркту міокарда порівняно із стартовим лікуванням метформіном.

3. У хворих, що одержували гліклазид, глібенкламід і глімепірид, відносний ризик розвитку гострих порушень мозкового кровообігу був більший порівняно з метформіном, проте відносний ризик фатального гострого порушення мозкового кровообігу вірогідно вищий тільки при прийомі глібенкламіду і глімепіриду. Вірогідне зниження ризику фатальних гострих порушень мозкового кровообігу відзначалося у хворих на тлі прийому гліклазиду порівняно з глібенкламідом.

4. Вірогідного підвищення відносного ризику фатального інфаркту міокарда у хворих, що отримували похідні сульфонілсечовини, порівняно з терапією метформіном не виявлено. Всередині групи пацієнтів, що отримували похідні сульфонілсечовини, вірогідної різниці у відносному ризику фатального інфаркту міокарда також не виявлено.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є здійснення оцінки якості надання лікувальної допомоги хворим на ЦД шляхом скринінгу, а через три роки – рескринінгу діабетичних ускладнень для встановлення фактичної поширеності мікросудинних ускладнень та їх стадій.

#### Література

1. Diabetes Prevention Program Research Group. The 10-year cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for diabetes prevention: an intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35, № 4. – P. 723-730.
2. Garduño-Díaz S.D. Prevalence, risk factors and complications associated with type 2 diabetes in migrant South Asians / S.D. Garduño-Díaz, S. Khokhar // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2012. – Vol. 28, № 1. – P. 6-24.
3. Adverse cardiovascular events during treatment with glyburide (glibenclamide) or gliclazide in a high-risk population / D.N. Juurlink, T. Gomes, B.R. Shah [et al.] // *Diabet. Med.* – 2012. – Vol. 29, № 12. – P. 1524-1528.
4. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia / R.G. McCoy, H.K. Van Houten, J.Y. Ziegenfuss [et al.] // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35, № 9. – P. 1897-1901.
5. Prevalence, incidence and mortality of diagnosed diabetes: evidence from an Italian population-based study / L. Monesi, M. Baviera, I. Marzona [et al.] // *Diabet. Med.* – 2012. – Vol. 29, № 3. – P. 385-392.
6. Prevalence and risk factors for diabetic microvascular complications in newly diagnosed type II diabetes mellitus. Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetic Study (SN-DREAMS, report 27) / R. Raman, A. Gupta, S. Krishna [et al.] // *J. Diabetes Complications*. – 2012. – Vol. 26, № 2. – P. 123-128.
7. Estimated morbidity and mortality in adolescents and young adults diagnosed with Type 2 diabetes mellitus / E.T. Rhodes, L.A. Prosser, T.J. Hoerger [et al.] // *Diabet. Med.* – 2012. – Vol. 29, № 4. – P. 453-463.
8. Sedentary time in adults and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and meta-analysis / E.G. Wilmoth, C.L. Edwardson, F.A. Achana [et al.] // *Diabetologia*. – 2012. – Vol. 55, № 11. – P. 2895-2905.

### РИСК ОБЩЕЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТНОСТИ, ОСНОВНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫБОРА ТЕРАПИИ ПОСЛЕ УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА

*В.И. Паньків, Л.А. Хуторская*

**Резюме.** Проведено ретроспективное открытое когортное исследование на основании оперативных списков больных СД 2-го типа, находившихся на диспансерном учете в лечебно-профилактических учреждениях Закарпатской области. Больные СД 2-го типа, вошедшие в исследование, были разделены на группы в зависимости от типа получаемой терапии: метформин, гликлазид, глібенкламід и глімепірид. У больных СД 2-го типа, получающих препараты сульфонилсечовини в качестве стартовой терапии, через 5 лет после установления диагноза

выявлены более высокие риски общей и сердечно-сосудистой смертности, риск развития ОНМК и риск смерти от ОНМК, а также риск развития ИМ по сравнению со стартовым лечением метформином. На гликлазиде, глибенкламиде и глимепириде относительный риск (ОР) ОНМК был больше по сравнению с метформином, однако ОР фатального ОНМК достоверно выше только на глибенкламиде и на глимепириде. На гликлазиде по сравнению с глибенкламидом было отмечено достоверное снижение риска фатального ОНМК.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, лечение, риск общей и сердечно-сосудистой смертности

### RISK OF TOTAL AND CARDIOVASCULAR MORTALITY, MAJOR CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS, DEPENDING ON THERAPY CHOICE UPON MAKING A DIAGNOSIS

*V.I. Pan'kiv, L.A. Khutorska*

**Abstract.** The purpose of this research is studying the risk of the total and cardiovascular mortality rate as well as the risk of the development of myocardial infarction (MI) and acute disturbances of the cerebral circulation (ADCC) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM), depending on the choice of a peroral sugar-reducing agent (PSRA) after making a diagnosis. A retrospective cohort study was undertaken on the basis of operative lists of type 2 DM patients, being on a dispensary registration at medical treatment – preventive facilities of the Transcarpathian region. The patients with type 2 DM were subdivided into cohorts, depending on the type of obtained therapy: with metformin, glyclazide, glibenclamide and glimepiride. Higher risks of the total and cardiovascular mortality rate, the risk of the development of ADCC and the risk of death from ADCC as well as the risk of the development of MI as compared to the starting metformin treatment were detected in patients with type 2 DM who received sulfonylurea drugs as starting therapy in 5 years after establishing the diagnosis. A relative risk (RR) of ADCC was higher with glyclazide, glibenclamide and glimepiride compared with metformin, however, a RR of fatal ADCC is considerably higher only with glibenclamide and with glimepiride. A reliable decrease of the risk of fatal ADCC was marked with glyclazide compared to glibenclamide.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, treatment, risk of total and cardiovascular mortality rate.

Ukrainian Scientific-Practical Centre of Endocrine Surgery,  
Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of Ukraine's MHP (Kyiv)

Рецензент – проф. Н.В. Пашковська

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 1 (65). – P. 80-85

Надійшла до редакції 08.01.2013 року

© В.І. Паньків, Л.А. Хуторська, 2013

УДК 615.015:612.393.1:616.12-007.42

*О.С. Пашинська*

### ВПЛИВ ВІНБОРОНУ НА ЕЛЕКТРИЧНУ СТАБІЛЬНІСТЬ ТА ЕЛЕКТРОЛІТНИЙ БАЛАНС МІОКАРДА ПРИ АЛКОГОЛЬНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ У ЩУРІВ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

**Резюме.** У досліджах на щурах з експериментальною алкогольною кардіоміопатією встановлено, що вінборон (5 мг/кг в/м) так само, як і мілдронат (50 мг/кг в/м) та тіотріазолін (100 мг/кг), володіє кардіопротекторною дією. Це проявляється нормалізацією порогу фіб-

риляції шлуночків та вмісту іонів  $K^+$ ,  $Na^+$  і  $Mg^{2+}$  у сироватці крові. За величиною даного ефекту вінборон не поступається препаратам порівняння.

**Ключові слова:** вінборон, алкогольна кардіоміопатія, мілдронат, тіотріазолін.

**Вступ.** Ще в 1975 р. у своїй резолюції Всесвітня асамблея охорони здоров'я звернула особливу увагу на серйозність проблеми зловживання алкоголем. У першу чергу, мова йде про збільшення поширеності пияцтва та алкоголізму серед населення багатьох країн світу і, особливо, в Європі [12]. На жаль, Україна належить до європейських країн не тільки за географічним розташуванням, а й за кількістю вживаного алкоголю. За статистикою, на кожного жителя України, у тому числі немовлят, вагітних і осіб літнього віку, доводиться близько 25 мл чистого алкоголю щодня. Якщо

виключити дітей і частину населення, що не вживає алкоголю, то цей показник збільшується вдвічі і сумарне споживання абсолютного алкоголю в Україні сягає 11-12 літрів на душу населення в рік (і це без обліку вживання сурогатів) [8].

Одним із тяжких ускладнень вживання алкоголю є розвиток алкогольної кардіоміопатії (АКМП). Відповідно до визначення ВООЗ, АКМП – захворювання міокарда, яке асоціюється з порушенням функції серця і зумовлено надмірним прийомом алкоголю. Алкогольна кардіоміопатія відноситься до різновиду дилатаційної кар-