ЦЕЛИ. Оценить преимущество ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) по сравнению с ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) в снижении частоты сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) с ССЗ и без них.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В этом ретроспективном когортном исследовании использовались административные данные японских больниц из базы данных Medical Data Vision (с января 2015 г. по апрель 2020 г.). В исследование были включены пациенты с СД2 (n = 625 739), впервые начавшие принимать иНГЛТ-2 (n = 57 070; 9,1%) или иДПП-4 (n = 568 669; 90,9%). Исходы включали госпитализацию по поводу сердечной недостаточности (гСН), смерть от всех причин и сочетание гСН и смерти от всех причин. Для сравнения рисков сердечно-сосудистых событий между группами лечения были рассчитаны отношения рисков (ОР) с использованием модели пропорциональных рисков Кокса с обратным взвешиванием вероятностей.

РЕЗУЛЬТАТЫ. По сравнению с иДПП-4, иНГЛТ-2 были связаны со значительным снижением риска гСН среди пациентов без ССЗ в анамнезе (ОР 0,507; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,283–0,907), но не в полной когорте или у пациентов с ССЗ в анамнезе. иНГЛТ-2 были связаны со значительным снижением риска смерти от всех причин (ОР 0,592; 95% ДИ 0,481–0,729) и сочетания гСН и смерти от всех причин (ОР 0,712; 95% ДИ 0,613–0,826) по сравнению с иДПП-4 в полной когорте; аналогичные результаты наблюдались среди пациентов с ССЗ и без них.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В этом исследовании реальных данных у лиц, получавших иНГЛТ-2, по сравнению с данными лиц, получавших иДПП-4, было выявлено значительное снижение частоты гСН, смерти от всех причин и их сочетания у пациентов с СД2 без ССЗ в анамнезе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; сердечная недостаточность; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2

REDUCTION IN CARDIOVASCULAR DISEASE EVENTS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS TREATED WITH A SODIUM–GLUCOSE COTRANSPORTER 2 INHIBITOR VERSUS A DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 INHIBITOR: A REAL-WORLD RETROSPECTIVE ADMINISTRATIVE DATABASE ANALYSIS IN JAPAN

AIMS/INTRODUCTION: To evaluate the benefit of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP4i) in reducing cardiovascular disease (CVD) events in patients with type 2 diabetes mellitus with and without a CVD history.

MATERIALS AND METHODS: This retrospective cohort study used Japanese hospital administrative data from the Medical Data Vision database (January 2015 to April 2020). Patients with type 2 diabetes mellitus (n = 625,739) who were new users of an SGLT2i (n = 57,070; 9.1%) or DPP4i (n = 568,669; 90.9%) were included. Outcomes included hospitalization for heart failure (hHF), all-cause death (ACD) and the composite of hHF or ACD. Hazard ratios (HR) were calculated using the inverse probability weighting Cox proportional hazards model to compare CVD event risks between treatment groups.

RESULTS: Compared with DPP4i, SGLT2i was associated with a significant reduction in hHF risk among patients without a CVD history (HR 0.507, 95% confidence interval 0.283–0.907), but not in the full cohort or those with a CVD history. SGLT2i was associated with a significant risk reduction of ACD (HR 0.592, 95% confidence interval 0.481–0.729) and the composite of hHF or ACD (HR 0.712, 95% confidence interval 0.613–0.826), compared with DPP4i in the full cohort; similar results were observed among patients with and without a CVD history.

CONCLUSION: In this real-world study, SGLT2i versus DPP4i was associated with a significant reduction in hHF, ACD and hHF or ACD events in patients with type 2 diabetes mellitus without a CVD history.

KEYWORDS: diabetes mellitus type 2; heart failure; sodium–glucose transporter 2 inhibitors
ВВЕДЕНИЕ

В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) среди пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) было показано, что ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) снижают частоту ССЗ и смертность у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) [1–6]. В обсервационных исследованиях, проведенных в реальной клинической практике, также было показано профилактическое действие иНГЛТ-2 на различные сердечно-сосудистые события по сравнению с другими сахароснижающими препаратами у пациентов с имеющимися ССЗ и без него [7–9]. Более того, в популяционном обсервационном исследовании в Корее пожилых пациентов с СД2 иНГЛТ-2 были значительно связаны со сниженным риском сердечно-сосудистых событий по сравнению с ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) у пациентов с ССЗ в анамнезе и у лиц в возрасте <75 лет, но не у лиц без ССЗ в анамнезе [10]. Напротив, в других обсервационных исследованиях, включая анализ японских пациентов, значимое снижение риска различных сердечно-сосудистых событий наблюдалось при применении иНГЛТ-2 по сравнению с иДПП-4 только у пациентов без имеющихся в настоящее время ССЗ и почечных заболеваний [11–13]. Таким образом, несмотря на эти новые данные, кардиопротекторные преимущества иНГЛТ-2 у пациентов с СД2 и без них остаются спорными.

В Японии иНГЛТ-2 в настоящее время рекомендуются только для пациентов с СД2 с сердечной недостаточностью (СН) или высоким риском СН [14], и выбор лечения зависит от решения врача [15]; иДПП-4 являются наиболее часто назначаемыми антидиабетическими препаратами [16], хотя они и не показали кардиопротекторные преимуществ в СД2 [14]. Таким образом, дальнейшие исследования, изучающие связь между использованием иНГЛТ-2 и ССЗ, оцениваемую с помощью другой методологии у реальных японских пациентов с СД2, могут дать лучшее представление о роли иНГЛТ-2 в лечении последнего, чем может помочь врачам в выборе подходящих препаратов для пациентов.

Используя модель пропорциональных рисков Кокса с обратным взвешиванием вероятностей, мы проанализировали реальные данные из японской административной базы данных, чтобы оценить риск различных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2, которые впервые начали принимать иНГЛТ-2, по сравнению с иДПП-4. Мы также сравнили кардиопротекторные эффекты иНГЛТ-2 по сравнению с иДПП-4 среди пациентов с ССЗ и без них.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Источник данных
Было проведено ретроспективное когортное исследование с использованием реальных данных из базы данных Medical Data Vision Co., Ltd. (MDV) в Японии. MDV представляет собой административную базу данных больниц неотложной помощи в Японии, которые используют комбинированную систему диагностики [17]. Данные о заявках в системе медицинского страхования в этой базе обезличены и содержат только характеристики пациентов (например, возраст и пол) и информацию о заболевании (например, диагноз, лекарственные средства и процедуры). По состоянию на март 2020 г. база данных MDV содержала сведения о более чем 30 млн пациентов из 399 больниц с комбинированной системой диагностики. Этическое одобрение и информированное согласие не требовалось, поскольку использовались обезличенные данные.

Участники исследования
В Японии иДПП-4 и иНГЛТ-2 были впервые одобрены для клинического применения в 2009 и 2014 гг. соответственно [18, 19]. В настоящее исследование, проведенное в период с 1 января 2015 г. по 30 апреля 2020 г. (рис. Д1), были включены пациенты в возрасте ≥20 лет, которым впервые был назначен иНГЛТ-2 или иДПП-4 1 января 2015 г. или позже (коды препаратов см. в табл. Д1). Поскольку устройство базы данных MDV не позволяет нам напрямую идентифицировать пациентов, которым недавно были назначены эти препараты, в качестве суррогата для определения «новых пользователей» был установлен «период вымывания в течение 1 года». Пациенты исключались из исследования, если у них было что-либо из следующего: записи о назначении иНГЛТ-2 и ИДПП-4, в том числе в комбинированном препарате с фиксированной дозой, в течение предыдущий периода (от 1 года до 1 дня до индексной даты); одновременные записи о назначении как иНГЛТ-2, так и ИДПП-4 или комбинированного препарата с фиксированной дозой, содержащей как иНГЛТ-2, так и ИДПП-4, на индексную дату; диагноз сахарного диабета 1 типа (Международная классификация болезней, 10-й пересмотр [МКБ-10], код Е10.x) на индексную дату или ранее; диагноз гестационного диабета (код МКБ-10 D04.x) в предыдущий период или на индексную дату; или в течение 60 дней до нее. rСН определялась как сердечная недостаточность (СН) (код ICD-10 I50), диагностированная врачом и требующая госпитализации.

Итоговые показатели
Основной конечной точкой была первая запись о rСН после индексной даты; частоту rСН сравнивали между группами лечения у всех пациентов с СД2 и у пациентов, стратифицированных по анамнезу ССЗ (с анамнезом ССЗ и без него). Дополнительными конечными точками были первая запись о смерти от всех причин (определяемая как любая смерть, произошедшая в больнице), сочтение rСН или смерти от всех причин, госпитализации по поводу инфаркта миокарда (ИМ; коды МКБ-10, содержащие I21) и по поводу инсульта (коды МКБ-10, содержащие I60–I64) после индексной даты. Частоту этих сердечно-сосудистых событий сравнивали между группами лечения в полной когорте, а также у пациентов с ССЗ и без них. Считалось, что пациенты имели ССЗ в анамнезе, если у них было одно или несколько из следующих состояний и/или процедур: ИМ, СН, нестабильная стенокардия, инсульт, фибрилляция предсердий и/или окклюзия периферических артерий, чрескожное коронарное вмешательство или аортокоронарное шунтирование (табл. Д2).
Статистический анализ

Исходные характеристики пациентов, включая возраст, пол, индекс массы тела, индекс коморбидности Чарльсона, адаптированный индекс тяжести осложнений диабета [20], сопутствующие заболевания и принимаемые лекарственные средства из данных, доступных на индексную дату или в период до нее, были обобщены по группам лечения (иНГЛТ-2 или иДПП-4) и по группам лечения, стратифицированным по времени rCH от индексной даты (стратификация задним числом: <30 и ≥30 сут). Коды для переменных, используемых для расчета индекса коморбидности Чарльсона и адаптированного индекса тяжести осложнений диабета, показаны в табл. Д3 и Д4.

Взвешенные характеристики пациентов были рассчитаны с использованием метода обратного взвешивания вероятностей, который был оценен с использованием логистической регрессии. Для оценки степени баланса между группами лечения использовалась стандартизованная средняя разница; если она превышала 0,1 между группами лечения, это считалось ковариативным дисбалансом. Категориальные переменные представлены с использованием частот и процентов; непрерывные переменные представлены с использованием среднего значение (с табл. Д5).

Демографические и исходные клинические характеристики пациентов

В исследование были включены 625 739 пациентов с СД2, которые соответствовали критериям отбора в течение периода исследования и не имели записей после смерти (рис. 1). Из них 57 070 пациентов (9,1%) впервые получали иНГЛТ-2, а 568 669 пациентов (90,9%) — иДПП-4. Среди принимавших иНГЛТ-2 23 015 пациентов (40,3%) имели ССЗ в анамнезе, а 34 055 пациентов (59,7%) — нет. Среди принимавших иДПП-4 237 923 пациента (41,8%) имели ССЗ в анамнезе, а 330 746 (58,2%) — нет. После корректировки с обратным взвешиванием вероятностей полная когорта включала 623 705 пациентов: 53 772 (8,6%) имели ССЗ в анамнезе, а 569 933 (91,4%) — нет. Среди принимавших иНГЛТ-2 46 871 пациент (8,1%) имели ССЗ в анамнезе, а 276 834 (91,9%) — нет. Среди принимавших иДПП-4 227 202 пациента (4,0%) имели ССЗ в анамнезе, а 332 744 (96,0%) — нет.

Приверженность лечению

В полной когорте средний возраст пациентов в группах иНГЛТ-2 и иДПП-4 составил 69,4 года (SD 12,4 года) и 70,2 года (SD 13,0 лет) соответственно; >60% пациентов были мужчинами. Уровни глифлозина (32,3%) и ситаглиптин (38,2%) соответственно в группах иНГЛТ-2 и иДПП-4 были эмпирическими.

Демографические и исходные клинические характеристики пациентов

В исследование были включены 625 739 пациентов с СД2, которые соответствовали критериям отбора в течение периода исследования и не имели записей после смерти (рис. 1). Из них 57 070 пациентов (9,1%) впервые получали иНГЛТ-2, а 568 669 пациентов (90,9%) — иДПП-4. Среди принимавших иНГЛТ-2 23 015 пациентов (40,3%) имели ССЗ в анамнезе, а 34 055 пациентов (59,7%) — нет. Среди принимавших иДПП-4 237 923 пациента (41,8%) имели ССЗ в анамнезе, а 330 746 (58,2%) — нет. После корректировки с обратным взвешиванием вероятностей полная когорта включала 623 705 пациентов: 53 772 (8,6%) имели ССЗ в анамнезе, а 569 933 (91,4%) — нет. Среди принимавших иНГЛТ-2 46 871 пациент (8,1%) имели ССЗ в анамнезе, а 276 834 (91,9%) — нет. Среди принимавших иДПП-4 227 202 пациента (4,0%) имели ССЗ в анамнезе, а 332 744 (96,0%) — нет.

Приверженность лечению

Среднее время от индексной даты до прекращения лечения было в целом одинаковым или немного больше у пациентов, получавших иНГЛТ-2, а получавших иДПП-4, в полной когорте и в подгруппах ССЗ. Тем не менее этот показатель не использовался для оценки с обратным взвешиванием вероятностей, потому что базовые записи пациентов о ССЗ были ограничены. Наиболее распространенными препаратами классов иНГЛТ-2 и иДПП-4 были эмпаглифлозин (32,3%) и ситаглиптин (38,2%) соответственно.

Приверженность лечению

Среднее время от индексной даты до прекращения лечения было в целом одинаковым или немного больше у пациентов, получавших иНГЛТ-2, а получавших иДПП-4, в полной когорте и в подгруппах ССЗ. Тем не менее этот показатель не использовался для оценки с обратным взвешиванием вероятностей, потому что базовые записи пациентов о ССЗ были ограничены. Наиболее распространенными препаратами классов иНГЛТ-2 и иДПП-4 были эмпаглифлозин (32,3%) и ситаглиптин (38,2%) соответственно.

Примерная частота интересующих ССЗ

В полной когорте пациенты, получавшие иНГЛТ-2, имели более низкую общую частоту гСН по сравнению с пациентами, получавшими иДПП-4 (иНГЛТ-2: 10,97 на 1000 человеко-лет; иДПП-4: 15,26 на 1000 человеко-лет; табл. 2). Аналогично примерная частота гСН была численно ниже у пациентов, получавших иНГЛТ-2, чем у пациентов, получавших иДПП-4, среди пациентов без

анализы чувствительности для примерного уровня заболевания и ОР для гСН. Для ОР сердечно-сосудистых событий был проведен апостериорный анализ подгрупп с использованием времена и пациентов (<75 и ≥75 лет). Все анализы проводились для полной группы и подгрупп с ССЗ с использованием программного обеспечения SAS Studio 3.8 (Basic Edition; SAS Institute, Кэри, Северная Каролина, США).
Сахарный диабет 2 типа (СД2) в анамнезе (1,42 против 5,18 на 1000 человеко-лет), но была одинаковой среди пациентов с ССЗ в анамнезе (26,21 против 28,72 на 1000 человеко-лет). Кроме того, общая частота смерти от всех причин, сочетания гСН и/или смерти от всех причин и госпитализации по поводу инсульта также была ниже у пациентов, получавших иНГЛТ-2, по сравнению с пациентами, получавшими иДПП-4, в полной когорте и обеих подгруппах ССЗ. Однако общая частота госпитализации по поводу ИМ была ниже у пациентов, получавших иНГЛТ-2, по сравнению с пациентами, получавшими иДПП-4, только среди пациентов без ССЗ в анамнезе; аналогично примерная частота между группами лечения наблюдалась в полной когорте и обеих подгруппах ССЗ.

Снижение риска гСН

Модель Кокса с обратным взвешиванием вероятностью показала, что было значительное снижение риска гСН у пациентов, получавших иНГЛТ-2, по сравнению с пациентами, получавшими иДПП-4, среди пациентов без ССЗ в анамнезе (ОР 0,507; 95% ДИ 0,283–0,907), но не во всей когорте (ОР 0,936; 95% ДИ 0,765–1,146) или среди пациентов с ССЗ в анамнезе (ОР 0,978; 95% ДИ 0,707–1,353; рис. 2). В трех анализах чувствительности с обратным взвешиванием вероятностей ОР для гСН в полной когорте и обеих подгруппах ССЗ наблюдались последовательные результаты (табл. 7).

В анализе Каплан—Мейера взвешенная кумулятивная частота гСН оказалась выше у пациентов, получавших иНГЛТ-2, по сравнению с пациентами, получавшими иДПП-4, среди пациентов без ССЗ в анамнезе (ОР 0,507; 95% ДИ 0,283–0,907), но не во всей когорте (ОР 0,936; 95% ДИ 0,765–1,146) или среди пациентов с ССЗ в анамнезе (ОР 0,978; 95% ДИ 0,707–1,353; рис. 2). В трех анализах чувствительности с обратным взвешиванием вероятностей ОР для гСН в полной когорте и обеих подгруппах ССЗ наблюдались последовательные результаты (табл. 7).

В анализе Каплан—Мейера взвешенная кумулятивная частота гСН оказалась выше у пациентов, получавших иНГЛТ-2, по сравнению с пациентами, получавшими иДПП-4, среди пациентов без ССЗ в анамнезе (ОР 0,507; 95% ДИ 0,283–0,907), но не во всей когорте (ОР 0,936; 95% ДИ 0,765–1,146) или среди пациентов с ССЗ в анамнезе (ОР 0,978; 95% ДИ 0,707–1,353; рис. 2). В трех анализах чувствительности с обратным взвешиванием вероятностей ОР для гСН в полной когорте и обеих подгруппах ССЗ наблюдались последовательные результаты (табл. 7).

В анализе Каплан—Мейера взвешенная кумулятивная частота гСН оказалась выше у пациентов, получавших иНГЛТ-2, по сравнению с пациентами, получавшими иДПП-4, среди пациентов без ССЗ в анамнезе (ОР 0,507; 95% ДИ 0,283–0,907), но не во всей когорте (ОР 0,936; 95% ДИ 0,765–1,146) или среди пациентов с ССЗ в анамнезе (ОР 0,978; 95% ДИ 0,707–1,353; рис. 2). В трех анализах чувствительности с обратным взвешиванием вероятностей ОР для гСН в полной когорте и обеих подгруппах ССЗ наблюдались последовательные результаты (табл. 7).
| Характеристики | Полная когорта | С анамнезом ССЗ | Без анамнеза ССЗ |
|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Возраст (лет)  |                |                |                |
| Медиана [Q1; Q3]| 71 [62; 78]    | 72 [63; 80]    | 74 [67; 81]    |
| Среднее (SD)   | 69,4 (12,4)    | 72,3 (11,1)    | 72,9 (11,4)    |
| Средний ИМТ, кг/м² (SD) | 24,7 (3,6) | 24,4 (3,9) | 24,1 (3,8) |
| HbA₁c (%), n   | 4442           | 48 734         | 1930           |
| Среднее (SD)   | 8,0 (1,8)      | 7,9 (1,6)      | 7,5 (1,5)      |
| Средний индекс коморбидности Чарльсона (SD) | 2,9 (2,0) | 3,5 (2,0) | 3,5 (2,0) |
| Средний индекс осложнений сахарного диабета (SD) | 1,4 (1,5) | 2,5 (1,3) | 2,5 (1,4) |
| Куриение, n   | 34 751         | 415 478        | 14 344         |
| Курильщики     | 16 901 (48,6)  | 187 209 (45,1) | 70 48 (49,1)  |
| Сопутствующие заболевания | | | |
| Хроническая болезнь почек | 4505 (8,4) | 44 878 (7,9) | 2632 (12,2) |
| Нефропатия     | 8400 (15,6)    | 84 638 (14,9) | 4187 (19,3)   |
| Ретинопатия    | 5553 (10,3)    | 59 692 (10,5) | 2126 (9,8)    |
| Инфаркт миокарда | 1977 (3,7) | 18 547 (3,3) | 1781 (8,2)    |
| Инсульт        | 6633 (12,3)    | 67 022 (11,8) | 61 47 (28,4)  |
| Сердечная недостаточность | 9241 (17,2) | 91 116 (16,0) | 84 27 (38,9) |
| Стенокардия    | 9143 (17,0)    | 92 078 (16,2) | 84 82 (39,2)  |
| Фибрилляция предсердий | 4349 (8,1) | 44 035 (7,7) | 39 65 (18,3) |
| Заболевания периферических артерий | 648 (1,2) | 7233 (1,3) | 591 (2,7) |
| Артериальная гипертония | 28 248 (52,5) | 303 667 (53,3) | 15 083 (69,7) |
| Дислипидемия   | 21 717 (40,4)  | 232 223 (40,7) | 11 532 (53,3) |

doi: https://doi.org/10.14341/DM13029
Стандартное отклонение; SMD — стандартизованная разность средних значений; СМ — средства
Липидоснижающие средства

| Характеристики | Полная когорта | С анамнезом ССЗ | Без анамнеза ССЗ |
|----------------|----------------|----------------|-----------------|
|                | иНГЛТ-2 (n=53 772) | иДПП-4 (n=21 651) | SMD | иНГЛТ-2 (n=193 392) | иДПП-4 (n=11 318) | SMD |
|                | иНГЛТ-2 (n=569 933) | иДПП-4 (n=238 574) | SMD | иНГЛТ-2 (n=190 820) | иДПП-4 (n=330 996) | SMD |
| Процедуры      |                |                |    |                |                |    |
| Аортокоронарное шунтирование | 280 (0,5) | 1945 (0,3) | 0,0274 | 257 (1,2) | 1942 (0,8) | 0,0374 | 0 | 0 | 0 |
| Чрескожное коронарное вмешательство | 2182 (4,1) | 20 060 (3,5) | 0,0282 | 1955 (9,0) | 19 907 (8,3) | 0,0244 | 0 | 0 | 0 |
| Вмешательство на сонных артериях | 83 (0,2) | 644 (0,1) | 0,0113 | 77 (0,4) | 627 (0,3) | 0,0164 | 1 (0,0) | 20 (0,0) | 0,0034 |
| Бариатрические операции | 0 | 6 (0,0) | 0,0014 | 0 | 1 (0,0) | 0,0001 | 0 | 3 (0,0) | 0,0008 |
| Лекарственные средства |                |                |    |                |                |    |
| БГ              | 11 715 (21,8) | 123 027 (21,6) | 0,0049 | 3942 (18,2) | 40 447 (17,0) | 0,0329 | 8189 (24,7) | 82 413 (24,9) | 0,0047 |
| Тиазолидиндионовальные средства | 3032 (5,6) | 30 000 (5,3) | 0,0147 | 1322 (6,1) | 12 840 (5,4) | 0,0312 | 1763 (5,3) | 17 149 (5,2) | 0,0061 |
| Ингибиторы α-глюкозидазы | 6488 (12,1) | 65 577 (11,5) | 0,0174 | 3038 (14,0) | 29 471 (12,4) | 0,0497 | 3675 (11,1) | 36 089 (10,9) | 0,0057 |
| Инсулины       | 18 178 (33,8) | 190 820 (33,5) | 0,0069 | 7612 (35,2) | 82 978 (34,8) | 0,0079 | 11 105 (33,5) | 107 868 (32,6) | 0,0192 |
| Липидоснижающие средства | 22 113 (41,1) | 229 906 (40,3) | 0,0160 | 11 228 (51,9) | 120 877 (50,7) | 0,0238 | 10 930 (33,0) | 108 804 (32,9) | 0,0019 |
| α-Блокаторы     | 1788 (3,3) | 18 037 (3,2) | 0,0090 | 876 (4,0) | 9775 (4,2) | 0,0067 | 888 (2,7) | 8066 (2,4) | 0,0153 |
| β-Блокаторы     | 9437 (17,5) | 92 921 (16,3) | 0,0332 | 6566 (30,3) | 70 619 (29,6) | 0,0159 | 2551 (7,7) | 22 051 (6,7) | 0,0399 |
| Блокаторы кальцийевых каналов | 18 525 (34,5) | 193 392 (33,9) | 0,0109 | 8925 (41,2) | 95 871 (40,2) | 0,0211 | 9812 (29,6) | 97 445 (29,4) | 0,0033 |
| Ингибиторы АПФ | 3365 (6,3) | 34 639 (6,1) | 0,0075 | 2236 (10,3) | 24 323 (10,2) | 0,0044 | 1030 (3,1) | 10 170 (3,1) | 0,0019 |
| БРА            | 13 021 (24,2) | 140 743 (24,7) | 0,0112 | 6277 (29,0) | 69 619 (29,2) | 0,0042 | 6942 (20,9) | 71 138 (21,5) | 0,0136 |
| БРА с блокаторами кальцийевых каналов | 2636 (4,9) | 26 123 (4,6) | 0,0150 | 1064 (4,9) | 11 318 (4,7) | 0,0080 | 1625 (4,9) | 14 779 (4,5) | 0,0206 |
| БРА с диуретиками | 10 232 (1,9) | 10 232 (1,8) | 0,0086 | 438 (2,0) | 4743 (2,0) | 0,0024 | 601 (1,8) | 5493 (1,7) | 0,0117 |
| Диуретики      | 9848 (18,3) | 95 946 (16,8) | 0,0389 | 5928 (27,4) | 63 498 (26,6) | 0,0172 | 3837 (11,6) | 32 364 (9,8) | 0,0581 |
| Антагонисты α1-адренергических рецепторов | 3023 (5,6) | 29 041 (5,1) | 0,0234 | 1971 (9,1) | 20 655 (8,7) | 0,0156 | 1020 (3,1) | 8345 (2,5) | 0,0336 |
Таблица 2. Частота сердечно-сосудистых заболеваний, представляющих интерес

|                        | Полная когорта | С анамнезом ССЗ | Без анамнеза ССЗ |
|------------------------|----------------|----------------|-----------------|
|                        | иНГЛТ-2 (<n=57 070>) | иДПП-4 (<n=568 669>) | иНГЛТ-2 (<n=23 015>) | иДПП-4 (<n=237 923>) | иНГЛТ-2 (<n=34 055>) | иДПП-4 (<n=330 746>) |
| **гСН (основной анализ)** |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| События, n            | 390            | 4708            | 359             | 3795             | 31               | 913             |
| Человеко-лет           | 35 577,4       | 308 481,8       | 13 698,6        | 132 143,6        | 21 858,8         | 176 338,2       |
| Заболеваемость* (95% ДИ) | 10,97 (9,91–12,11) | 15,26 (14,83–15,70) | 26,21 (23,57–29,06) | 28,72 (27,81–29,65) | 1,42 (0,96–2,01) | 5,18 (4,85–5,52) |
| **гСН (анализ чувствительности)** |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| События, n            | 359            | 4125            | 329             | 3345             | 30               | 780             |
| Человеко-лет           | 33 231,4       | 285 361,8       | 12 946,2        | 122 692,7        | 20 285,2         | 162 669,1       |
| Заболеваемость* (95% ДИ) | 10,80 (6,41–8,21) | 14,46 (14,02–14,90) | 25,41 (22,74–28,31) | 27,26 (26,35–28,20) | 1,48 (1,00–2,11) | 4,80 (4,46–5,14) |
| **Смерть от всех причин** |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| События, n            | 260            | 10 486          | 162             | 5300             | 98               | 5186            |
| Человеко-лет           | 35 777,2       | 312 419,8       | 13 891,5        | 135 121,2        | 21 885,7         | 177 298,6       |
| Заболеваемость* (95% ДИ) | 7,27 (6,41–8,21) | 11,66 (9,94–13,60) | 39,22 (38,18–40,29) | 4,48 (3,64–5,46) | 29,25 (28,46–30,06) |
| **Госпитализация по поводу ИМ** |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| События, n            | 631            | 14 651          | 503             | 8649             | 128              | 6002            |
| Человеко-лет           | 35 580,1       | 309 104,0       | 13 708,8        | 132 431,5        | 21 871,3         | 176 672,6       |
| Заболеваемость* (95% ДИ) | 17,73 (16,38–19,17) | 36,69 (33,55–40,04) | 65,31 (63,94–66,70) | 5,85 (4,88–6,96) | 33,97 (33,12–34,84) |
| **Госпитализация по поводу инсульта** |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| События, n            | 69             | 733             | 52              | 476              | 17               | 257             |
| Человеко-лет           | 35 747,8       | 311 902,6       | 13 871,4        | 134 770,9        | 21 876,4         | 177 131,7       |
| Заболеваемость* (95% ДИ) | 1,93 (1,50–2,44) | 3,75 (2,18–2,53) | 3,53 (2,80–4,92) | 0,78 (0,45–1,24) | 1,45 (1,28–1,64) |

*Заболеваемость — число событий на 1000 человеко-лет. † Анализ чувствительности с использованием льготного периода в 30 дней. ДИ — доверительный интервал; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4; иНГЛТ-2 — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2; гСН — госпитализация по поводу сердечной недостаточности; ИМ — инфаркт миокарда.

В ных точках, начиная с 90-x суток после начала лечения (рис. 3 С; табл. Д10). Среди пациентов с ССЗ в анамнезе и эпизодом гСН <30 сут от индексной даты наличие гипогликемии было выше у пациентов, получавших иНГЛТ-2 (37,8%; 54 из 143), по сравнению с пациентами, получавшими иДПП-4 (1,2%; 8 из 642; табл. Д11). Аналогично средний возраст пациентов с гипогликемией, получавших иНГЛТ-2, был выше, чем пациентов, получавших иДПП-4 (84,7 и 78,6 года соответственно), и у большей доли пациентов индексный год был 2015 (97,5 и 24,1% соответственно). Кроме того, пациенты, получавшие иНГЛТ-2, имели более высокую распространенность сопутствующей хронической болезни почек, нефропатии и дислипидемии, а также использовали несколько противодиабетических препаратов, включая инсулины, чем пациенты, получавшие иДПП-4. И наоборот, гипогликемия отмечалась всего у 3,2% пациентов, получавших иНГЛТ-2, с ССЗ в анамнезе и эпизодом гСН ≥30 сут с индексной даты, что было аналогично пациентам, получавшим иДПП-4 (1,9%; табл. Д12). Снижение риска смерти от всех причин Риск смерти от всех причин был значительно ниже у пациентов, получавших иНГЛТ-2, по сравнению с пациентами, получавшими иДПП-4. И наоборот, гипогликемия отмечалась всего у 3,2% пациентов, получавших иНГЛТ-2, с ССЗ в анамнезе и эпизодом гСН ≥30 сут с индексной даты, что было аналогично пациентам, получавшим иДПП-4 (1,9%; табл. Д12).
Сахарный диабет / Diabetes Mellitus

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В анамнезе (рис. 2). Взвешенная кумулятивная частота смерти от всех причин была ниже у пациентов, получавших инГЛТ-2, по сравнению с пациентами, получавшими иДПП-4, во всех временных точках после начала лечения в полной когорте и обеих подгруппах ССЗ (рис. 4, табл. Д8–Д10).

Снижение риска сочетания гСН и/или смерти от всех причин
Значительное снижение риска сочетания гСН и/или смерти от всех причин наблюдалось у пациентов, получавших инГЛТ-2, по сравнению с пациентами, получавшими иДПП-4, в полной когорте и обеих подгруппах ССЗ (рис. 2). Взвешенная кумулятивная частота сочетания гСН и/или смерти от всех причин также была ниже у пациентов, получавших инГЛТ-2, по сравнению с пациентами, получавшими иДПП-4, почти во всех временных точках после начала лечения в полной когорте и обеих подгруппах ССЗ (рис. 5; табл. Д8–Д10).

Снижение риска госпитализации по поводу ИМ или инсульта
Значительного снижения риска госпитализации по поводу ИМ или инсульта у пациентов, получавших инГЛТ-2, по сравнению с пациентами, получавшими иДПП-4, в полной когорте и обеих подгруппах ССЗ не наблюдалось (рис. 2). Совокупная частота госпитализаций по поводу ИМ или инсульта была одинаковой в обеих группах лечения во всех временных точках после начала лечения в полной когорте и обеих подгруппах ССЗ (табл. Д8–Д10).

Анализ по подгруппам
В полной когорте и среди пациентов с ССЗ в анамнезе риск всех сердечно-сосудистых событий, за исключением госпитализации по поводу ИМ, был значительно ниже при использовании инГЛТ-2 по сравнению с иДПП-4 у пациентов в возрасте <75 лет, но не у пациентов в возрасте ≥75 лет (рис. 6).
Рисунок 3. Кривая Каплана–Мейера кумулятивной частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (гСН) в (A) полной когорте, (B) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в анамнезе и (C) у пациентов без ССЗ в анамнезе. Взвешенная кумулятивная частота гСН у пациентов, получавших ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2), была выше, чем у пациентов, получавших ингибитор дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), через 30–60 сут после индексной даты, в полной когорте и у пациентов с ССЗ в анамнезе; кумулятивная частота гСН имела тенденцию быть ниже у пациентов, получавших иНГЛТ-2, чем у пациентов, получавших иДПП-4, через 1 год с индексной даты. Напротив, среди пациентов без ССЗ в анамнезе кумулятивная частота гСН у пациентов, получавших иНГЛТ-2, была ниже почти во всех временных точках, начиная с 90 дней после индексной даты, чем у пациентов, получавших иДПП-4.
Рисунок 4. Кривая Каплана–Мейера кумулятивной частоты смерти от всех причин в (A) полной когорте, (B) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в анамнезе и (C) у пациентов без ССЗ в анамнезе. Взвешенная кумулятивная частота смерти от всех причин была ниже у пациентов, получавших ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2), по сравнению с пациентами, получавшими лечение ингибитором диэпидилептидазы-4 (иДПП-4), во всех временных точках после начала приема соответствующих препаратов в полной когорте и в обеих подгруппах по ССЗ.
Рисунок 5. Кривая Каплана–Мейера кумулятивной частоты сочетания госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (ГСН) и/или смерти от всех причин в (A) полной когорте, (B) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в анамнезе и (C) у пациентов без ССЗ в анамнезе. Взвешенная кумулятивная частота сочетания ГСН и/или смерти от всех причин была ниже у пациентов, получавших ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2), по сравнению с пациентами, получавшими ингибитор дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), почти во всех временных точках после начала приема соответствующих препаратов в полной когорте и в обеих подгруппах по ССЗ.
Рисунок 6. Подгрупповой анализ (<75 лет; ≥75 лет). Лесовидная диаграмма риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности (гСН), смерти от всех причин, гСН или смерти от всех причин, госпитализации по поводу инфаркта миокарда (ИМ) и госпитализации по поводу инсульта в (A) полной когорте, (B) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в анамнезе и (C) у пациентов без ССЗ в анамнезе. ДИ — доверительный интервал; ОР — отношение рисков; иНГЛТ-2 — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2; иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4.
Среди пациентов без ССЗ в анамнезе риск смерти от всех причин и сочетания гСН или смерти от всех причин был значительно ниже при использовании иНГЛТ-2 по сравнению с иДПП-4 только у пациентов в возрасте <75 лет. Однако риск госпитализации по поводу ИМ или инсульта был значительно снижен на фоне приема иНГЛТ-2 только у пациентов в возрасте ≥75 лет.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем крупном ретроспективном когортном исследовании, основанном на административных данных больных, изучался риск развития сердечно-сосудистых событий у >600 000 пациентов с СД2, недавно начавших приём иНГЛТ-2 или иДПП-4, с использованием моделей Кокса с обратным взвешиванием вероятностей. В этом исследовании риск гСН, смерти от всех причин и сочетания гСН или смерти от всех причин был значительно снижен при использовании иНГЛТ-2 по сравнению с иДПП-4 среди пациентов без ССЗ в анамнезе. Во всех когортах и среди пациентов с ССЗ в анамнезе, по сравнению с иДПП-4, иНГЛТ-2 также были связаны со значительным снижением риска смерти от всех причин и сочетания гСН и/или смерти от всех причин, но не гСН. Эти результаты свидетельствуют о том, что раннее лечение иНГЛТ-2 может помочь предотвратить развитие гСН и смерть от всех причин у пациентов с СД2 без ССЗ в анамнезе. Кроме того, эти результаты подчеркивают пользу иНГЛТ-2 и поддерживают использование этого класса препаратов у японских пациентов с СД2.

На сегодня положительные эффекты иНГЛТ-2 для профилактики гСН при СД2 противоречивы. Четыре РКИ про- демонстрировали преимущества иНГЛТ-2 в снижении заболеваемости гСН в сравнении с плацебо у пациентов с СД2 с высоким риском ССЗ [1–6; в этих исследованиях наблюдалось относительно одинаковое процентное снижение случаев гСН [21]. Аналогичным образом, два обсервационных исследования (CVD-REAL и CVD-REAL 2) показали значительно более низкий риск гСН у пациентов с СД2, получавших иНГЛТ-2, по сравнению с другими сахароснижающими препаратами, независимо от наличия у пациентов ССЗ [7–9]. В настоящем исследовании иНГЛТ-2 значительно снижали риск гСН почти на 50% у пациентов без ССЗ в анамнезе, что согласуется с результатами крупного многонационального обсервационного исследования применения иНГЛТ-2 у пациентов с СД2 без ССЗ и почечных заболеваний [12]. Эти результаты также отражают итоги недавнего обсервационного исследования, в котором сообщалось о значительном улучшении функции левого желудочка в группе эмпаглифлозина по сравнению с контрольной группой, особенно при ранней кардиомиопатии, связанной с СД2, по сравнению с прогрессирующей кардиомиопатией [22]. Кроме того, в настоящем исследовании иНГЛТ-2 были связаны со значительным снижением риска развития гСН у пациентов с СД2 в возрасте до 75 лет, но не у пациентов в возрасте ≥75 лет, что позволяет предположить зависимость положительных эффектов иНГЛТ-2 от возраста пациентов с СД2 [10]. Таким образом, хотя на эффект иНГЛТ-2 в предотвращении гСН потенциально влияют другие факторы, включая возраст, тяжесть ССЗ, наличие микро- и макро- сосудистых осложнений и этническую принадлежность, которые в дополнение к более строгим критериям приемлемости РКИ также могут объяснить различия, наблюдаемые между РКИ и обсервационными исследованиями, результаты настоящего исследования показали, что ранее лечение иНГЛТ-2 может быть эффективным для снижения риска гСН у пациентов без ССЗ в анамнезе.

В настоящем исследовании кумулятивная заболеваемость гСН была выше при применении иНГЛТ-2, чем при применении иДПП-4, на ранних этапах лечения в полной когорте и среди пациентов с ССЗ в анамнезе. Эти результаты могут быть частично объяснены тем фактом, что пациенты, получавшие иНГЛТ-2, с ССЗ в анамнезе и эпизодом гСН вскрое после начала лечения имели исходные характеристики, свидетельствующие о более высоком риске гСН по сравнению с пациентами, получавшими иДПП-4. По сравнению с пациентами, получавшими иДПП-4, эти пациенты, получавшие ингибиторы САД2, были старше и имели более высокую распространенность гипогликемии, поскольку их лечили несколькими противо-диабетическими препаратами с инсулином или без него. Распространенность совутующих заболеваний, включая хроническую болезнь почек и нефритон, также была выше у этих пациентов, получавших иНГЛТ-2, чем у пациентов, получавших иДПП-4, и почти все они начали лечение в 2015 г., то есть приблизительно вскоре после того, как иНГЛТ-2 стали впервые назначаться в Японии. Кроме того, учитывая, что результаты исследования сердечно-сосудистых исходов эмпаглифлозина у пациентов с СД2 (EMPA-REG OUTCOME – Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients) были опубликованы в 2015 г. [1], врачи в то время, возможно, предпочли бы назначать иНГЛТ-2 пациентам с более тяжелой формой СД2 и ССЗ. Тем не менее в более поздней фазе наблюдалась более низкая кумулятивная частота событий гСН, что позволяет предположить, что долгосрочное использование ингибиторов САД2 может показать большую пользу в снижении риска гСН независимо от ССЗ в анамнезе пациентов.

Им и в предыдущих исследованиях, начало приема иНГЛТ-2 было связано со значительным снижением риска смерти от всех причин и сочетания гСН или смерти от всех причин по сравнению с началом приема иДПП-4 у пациентов без ССЗ в анамнезе [12, 13, 23]. В настоящем исследовании кумулятивная частота смерти от всех причин и сочетания гСН или смерти от всех причин также была ниже во всех временных точках после начала лечения. В Японии назначение иНГЛТ-2 остается редким по сравнению с иДПП-4 [16, 24]. В действующем японском руководстве по лечению сахарного диабета нет конкретной схемы лечения СД2, и выбор препарата осуществляется лечащим врачом с учетом фармакологического профиля и безопасности, а также возраста пациента и течения заболевания [15]. Фактически иНГЛТ-2 рекомендуется по сравнению с другими противодиабетическими препаратами только у пациентов с атеросклеротическими ССЗ или высоким/очень высоким риском ССЗ в соответствии с европейскими рекомендациями [25], а также у пациентов с СН или высоким риском ССЗ в японском консенсусном заявлении [14]. Таким образом, результаты настоящего исследования показали, что иНГЛТ-2 также могут быть рекомендованы для более широкой популяции пациентов. Кроме того, иНГЛТ-2 являются

Сахарный диабет / Diabetes Mellitus | 169
DOI: https://doi.org/10.14341/DM13029

Diabetes Mellitus. 2023;26(2):157-171
потенциальными препаратами первой линии для лечения СД2 в Японии с целью предотвращения ГСН, смерти от всех причин и сочетания гСН и смерти от всех причин даже у пациентов без ССЗ в анамнезе.

В настоящем исследовании ИНГЛТ-2 не были связаны со значительным снижением риска госпитализации по поводу ИМ или инсульта по сравнению с ИДПП-4 в полной когорте и обеих подгруппах ССЗ. Эти результаты были аналогичны результатам предыдущих обсервационных исследований [11, 12]. Однако противоречивые результаты наблюдались в субанализе исследования «Сравнительная эффективность сердечно-сосудистых исходов у новых пользователей ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2» (CVD-REAL 2), которое показало, что ИНГЛТ-2 значительно снижает риск ИМ или инсульта по сравнению с ИДПП-4 [23]. Кроме того, корейское ретроспективное когортное исследование пожилых пациентов с СД2 и недавнее японское когортное исследование пациентов с СД2 без установленных ССЗ и почечных заболеваний показали, что ИНГЛТ-2 были связаны со значительно сниженным риском инсульта, но не ИМ, по сравнению с ИДПП-4 [10, 13]. В настоящем исследовании риски госпитализации по поводу инсульта была значительно снижена у пациентов в возрасте до 75 лет, получавших ИНГЛТ-2, по сравнению с ИДПП-4, в полной когорте и среди пациентов с ССЗ в анамнезе, но частота госпитализации по поводу ИМ или инсульта была значительно снижена при использовании ИНГЛТ-2 по сравнению с ИДПП-4 у пациентов в возрасте ≥75 лет без ССЗ в анамнезе. Таким образом, преимущества ИНГЛТ-2 при этих сердечно-сосудистых событиях также могут зависеть от характеристик пациента, включая возраст и сопутствующие заболевания.

Сильные стороны настоящего исследования включали статистические методы. Для оценки эффекта лечения у пациентов с СД2 из базы данных MDV использовали обратное взвешивание вероятностей, а эффекты лечения ИНГЛТ-2 и ИДПП-4 сравнивали с использованием реальных характеристик пациентов, только что начавших терапию препаратами этих классов. В этом исследовании приняли участие 57 070 и 568 669 пациентов, впервые начавших прием ИНГЛТ-2 и ИДПП-4 соответственно. Средний возраст пациентов был выше, чем в предыдущих исследованиях [12, 13, 23], что, по-видимому, лучше отражает истинный возраст населения Японии с СД2. Таким образом, метод обратного взвешивания вероятностей мог бы обеспечить большую обобщаемость результатов исследования, чем в предыдущих исследованиях, в которых обычно использовалось сопоставление показателей склонности. Кроме того, предыдущие исследования должны были рассмотреть «систематическую ошибку выжившего» [26]; в настоящем исследовании, поскольку был выбран дизайн для новых пользователей, нам не требовалось устранять эту ошибку.

Ограничения настоящего исследования включали административную базу данных. Мы не смогли учесть какие-либо неизвестные искажающие факторы, которые потенциально определяли выбор терапии и исходы. Поскольку важная клиническая информация и информация о заболевании, включая тяжесть ССЗ в анамнезе пациентов, не была доступна в базе данных MDV, в этом исследовании также не удалось оценить, как тяжесть ССЗ могла повлиять на исходы. База данных также не отслеживает пациентов, если они меняют больницу; следовательно, пациенты могли быть подсчитаны и зарегистрированы несколько раз. Кроме того, смерти, произошедшие вне больницы, не учитывались. Тем не менее, поскольку большинство смертей в Японии происходит в больницах [27], предполагается, что влияние этого ограничения незначительно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование дополнительно подтвердило, что ИНГЛТ-2 связаны со значительным снижением сердечно-сосудистых событий в более широкой популяции пациентов с СД2 в Японии, особенно у тех, у кого нет анамнеза ССЗ. Полученные данные свидетельствуют о том, что раннее начало терапии ИНГЛТ-2 может оказывать кардиопротективное действие у пациентов без ССЗ в анамнезе. В совокупности ИНГЛТ-2 не следует исключать в качестве варианта лечения первой линии для улучшенного и комплексного контроля СД2 и профилактики ССЗ, особенно гСН и смерти от всех причин, у пациентов с СД2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Благодарности. Это исследование спонсировало Astellas Pharma Inc. Помощь в составлении медицинских текстов была предоставлена Hana Nomura, BPharm (с отличием), и Prudence Stanford, доктор философии, из ProScribe — Envision Pharma Group, и финансировалась Astellas Pharma Inc. Услуги ProScribe соответствуют международным рекомендациям для надлежащей практики публикации (GPP3). Помощь в разработке протокола и окончательном отчете об исследовании была предоставлена Broadstreet HEOR и профинансирована Astellas Pharma Inc. Astellas Pharma Inc. участвовала в разработке дизайна исследования, сборе данных, анализе данных и подготовке рукописи.

Конфликт интересов. A. Kashihagi получал финансирование в качестве консультанта группы Sunstar, S. Shoji, S. Onozawa, Y. Kosakai и Y. Ito являются сотрудниками Astellas Pharma Inc. M. Waratani является бывшим сотрудником Astellas Pharma Inc. M. Waratani сменила место работы после завершения исследования; в настоящее время она работает директором по исследованиям экономики здравоохранения и результатов, медицинские вопросы, Alexion Pharma GK Alexion-AstraZeneca Rare Disease, AstraZeneca.

Одобрен протокол исследования. Комитет Японии по рассмотрению протоколов по медицинским вопросам рассмотрел и одобрил протокол исследования до начала исследования.

Информированное согласие: не требуется.

Дата утверждения реестра и регистрационный номер исследования: нет данных.

Исследования на животных: недоступны.

ЗАЯВЛЕНИЕ О ДОСТУПНОСТИ ДАННЫХ

Исследователи могут запросить доступ к анонимным данным участников, данным испытаний и протоколам клинических испытаний, спонсируемых Astellas, на сайте www.clinicalstudydatarequest.com. Критерии Astellas по обмену данными см. на странице https://clinicalstudydatarequest.com/Study-Sponsors/Study-Sponsors-Astellas.aspx

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительную информацию можно найти онлайн в разделе «Вспомогательная информация» в конце этой статьи.
Kashiwagi A, Shoji S, Onozawa S, Kosakai Y, Waratani M, Ito Y. Reduction in cardiovascular disease events in patients with type 2 diabetes mellitus treated with a sodium–glucose cotransporter 2 inhibitor versus a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: a retrospective administrative database analysis in Japan. Diabetes Mellitus. 2023;26(2):157-171. doi: https://doi.org/10.14341/DM13029
Таблица Д1. Терапевтическая категория: коды ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) или коды ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4)

| Препарат            | Код YJ† |
|---------------------|---------|
| иНГЛТ-2             | 3969018, 3969019, 3969020, 3969021, 3969022, 3969023 |
| иДПП-4              | 3969010, 3969011, 3969012, 3969014, 3969015, 3969016, 3969017, 3969024, 3969025, 3969013, 3969014, 3969105, 3969109 |
| Комбинированные препараты, содержащие фиксированные дозы иНГЛТ-2 и иДПП-4 | 3969106, 3969107, 3969108 |

† Показаны только первые 7 цифр кодов YJ.

иДПП-4 — ингибитор дипептидилпептидазы-4; иНГЛТ-2 — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2.

Таблица Д2. Сердечно-сосудистый анамнез: заболевания или вмешательства и их коды

| Заболевание или вмешательство | Тип кода | Код |
|--------------------------------|----------|-----|
| Сердечная недостаточность      | МКБ-10   | I50 |
| Инфаркт миокарда               | МКБ-10   | I21 |
| Нестабильная стенокардия       | МКБ-10   | I20 |
| Инсульт                        | МКБ-10   | I60–I64 |
| Фибрилляция предсердий         | МКБ-10   | I48 |
| Окклюзия периферической артерии | МКБ-10 | I74.2–I74.4 |
| Чрескожные вмешательства на коронарных артериях | Код операции | K546–K550 |
| Коронарное шунтирование        | Код операции | K551, K552 |

МКБ-10 — Международная классификация болезней, 10-й пересмотр.

Таблица Д3. Диагностические коды индекса коморбидности Чарлсона

| Сопутствующие заболевания | МКБ-10 | Несовместимое событие | Балл |
|---------------------------|--------|------------------------|------|
| Инфаркт миокарда          | I21.x, I22.x, I25.2 | не «умеренные и тяжелые поражения печени» | 1 |
| Застойная сердечная недостаточность | I09.9, I11.0, I13.0, I13.2, I25.5, I42.0, I42.5–I42.9, I43.x, I50.x, P29.0 | 1 |
| Заболевания периферических сосудов | I70.x, I71.x, I73.1, I73.8, I73.9, I77.1, I79.0, I79.2, K55.1, K55.8, K55.9, Z95.8, Z95.9 | 1 |
| Цереброваскулярные заболевания | G45.x, G46.x, H34.0, I60.x–I69.x | 1 |
| Деменция                   | F00.x–F03.x, F05.1, G30.x, G31.1 | 1 |
| Хронические заболевания легких | I27.8, I27.9, J40.x–J47.x, J60.x–J67.x, J68.4, J70.1, J70.3 | 1 |
| Ревматоидный артрит        | M05.x, M06.x, M31.5, M32.x–M34.x, M35.1, M35.3, M36.0 | 1 |
| Язвенная болезнь желудка   | K25.x–K28.x | 1 |
| Легкие поражения печени    | B18.x, K70.0–K70.3, K70.9, K71.3–K71.5, K71.7, K73.x, K74.x, K76.0, K76.2–K76.4, K76.8, K76.9, Z94.4 | 1 |
| Сахарный диабет неосложненный | E10, E11, E12, E13, E14, E10.0, E10.1, E10.6, E10.8, E10.9, E11.0, E11.1, E11.6, E11.8, E11.9, E12.0, E12.1, E12.6, E12.8, E12.9, E13.0, E13.1, E13.6, E13.8, E13.9, E14.0, E14.1, E14.6, E14.8, E14.9 | не «сахарный диабет осложненный» | 1 |
| Сахарный диабет осложненный | E10.2–E10.5, E10.7, E11.2–E11.5, E11.7, E12.2–E12.5, E12.7, E13.2–E13.5, E13.7, E14.2–E14.5, E14.7 | 2 |
| Гемиплегия или паралич      | G04.1, G11.4, G80.1, G80.2, G81.x, G82.x, G83.0–G83.4, G83.9 | 2 |
| Заболевание почек           | I12.0, I13.1, N03.2–N03.7, N05.2–N05.7, N18.x, N19.x, N25.0, Z49.0–Z49.2, Z94.0, Z99.2 | 2 |
Любые злокачественные новообразования, в том числе лимфома и лейкоз, кроме злокачественных новообразований кожи
C00.x-C26.x, C30.x-C34.x, C37.x-C41.x, C43.x, C45.x-C58.x, C60.x-C76.x, C81.x-C85.x, C88.x, C90.x-C97.x не «метастазы солидных опухолей» 2

Умеренные или тяжелые поражения печени
I85.0, I85.9, I86.4, I98.2, K70.4, K71.1, K72.1, K72.9, K76.5, K76.6, K76.7 3

Метастазы солидных опухолей
C77.x-C80.x 6

СПИД/ВИЧ-инфекция
B20.x-B22.x, B24.x 6

МКБ-10 — Международная классификация болезней; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; 10-й пересмотр; СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита.

Таблица Д4. Коды Адаптированной шкалы оценки тяжести осложнений сахарного диабета (Adapted Diabetes Complications Severity Index — aDCSI)†

| Балл | Оригинальная DCSI, использующая МКБ-9 [1] | Коды МКБ-10 или коды диагнозов по японскому стандарту для aDCSI |
|------|------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 1    | 250.5x Болезни глаз, обусловленные сахарным диабетом | E11.3 Сахарный диабет 2-го типа с офтальмологическими осложнениями |
|      | 362.01 Фоновая диабетическая ретинопатия | E14.3 Сахарный диабет неуточненный с офтальмологическими осложнениями |
| 1    | 362.1 Другие фоновые ретинопатии и изменения сосудов сетчатки | H35.0 Фоновая ретинопатия и изменения сосудов сетчатки |
|      | 362.81 Кровоизлияние в сетчатку | H35.6 Кровоизлияние в сетчатку |
|      | 362.82 Ретинальный экссудат и депозиты | H35.8 Другие уточненные поражения сетчатки |
|      | 362.83 Отек сетчатки | H35.9 Неуточненные поражения сетчатки |
| 1    | 362.53 Кистоидная макулярная дегенерация | 8830980 | Кистоидный отек макулы |
|      | 361.xx Отслойка сетчатки | H33.x | Отслойка и разрывы сетчатки |
| 2    | 362.02 Пролиферативная ретинопатия | H35.2 Другая пролиферативная ретинопатия |
| 2    | 369.xx Слепота или резкое падение зрения | H54.x | Слепота или резкое падение зрения |
| 2    | 379.23 Кровоизлияние в стекловидное тело | H43.1 | Кровоизлияние в стекловидное тело |

Таблица Д4 Продолжение

| Балл | Оригинальная DCSI, использующая МКБ-9 [1] | Коды МКБ-10 или коды диагнозов по японскому стандарту для aDCSI |
|------|------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 1    | 250.4 Сахарный диабет с почечными проявлениями | E11.2 Сахарный диабет 2-го типа с поражением почек |
|      | 580 Острый глюмерулонефрит | E14.2 Сахарный диабет неуточненный с поражением почек |
| 1    | 581 Нефротический синдром | N00.x Острый нефротический синдром |
| 1    | 581.81 Нефротический синдром по другой классификации | N04.x Нефротический синдром |
| 1    | 582 Хронический глюмерулонефрит | N08.x Глюмерулярные расстройства при других заболеваниях |
| 1    | 583 Нефрит или нефропатия без указания остrego или хронического характера | N03.x Хронический нефротический синдром |
| 1    | 583 | N05.x Нефротический синдром неуточненный |
| 1    | 8844106 | 8845777 ХБП, стадия 1 |
|      | 8845778 | 8845797 ХБП, стадия 2 |
|      | 8845759 | 8845800 ХБП, стадия 3 |
|      | 8845781 | 8845781 ХБП, стадия 3a |
| 1    | Лабораторный показатель | Белок мочи ≥30 мг/л |
|      | Протеинурия по данным исследования тест-полоской | − |
| 1    | Лабораторный показатель | Креатинин сыворотки ≥1,5, но ≤2,0 мг% |
| Балл | Оригинальная DCSI, использующая МКБ-9 [1] | Коды МКБ-10 или коды диагнозов по японскому стандарту для aDCSI |
|-----|---------------------------------|--------------------------------------------------|
| 2   | 585                             | 8847582                                          |
|     | 586                             | 8847583                                          |
|     | 593.9                           | 8848103                                          |
|     |                                 | N18.0                                            |
|     |                                 | N18.9                                            |
|     |                                 | N19.x                                            |
| 2   | Лабораторный показатель         | 2 Лабораторный показатель                        |
|     |                                 | Креатинин сыворотки > 2 мг%                      |
|     |                                 | –                                                |
|     |                                 | –                                                |

**Нейропатия**

| Балл | Оригинальная DCSI, использующая МКБ-9 [1] | Коды МКБ-10 или коды диагнозов по японскому стандарту для aDCSI |
|-----|---------------------------------|--------------------------------------------------|
| 1   | 250.6                           | E11.4                                            |
|     | 357.2                           | E14.4                                            |
|     | 337.0                           | G90.0                                            |
|     | 337.1                           | G56.x                                            |
|     | 354.x                           | G57.x                                            |
|     | 355.x                           | G58.7                                            |
| 1   | 356.9                           | G60.9                                            |
|     | 358.1                           | G73.0                                            |
| 1   | 458.0                           | I95.1                                            |
| 1   | 536.3                           | 8848108                                          |
| 1   | 564.5                           | K59.1                                            |
| 1   | 596.54                          | N31.9                                            |
| 1   | 713.5                           | M14.6                                            |
| 1   | 951.0 951.1 951.3              | S04.x                                            |
|     |                                 | H49.0                                            |
|     |                                 | H49.1                                            |
|     |                                 | H49.2                                            |
| 2   | 435                             | G45.x                                            |
| 2   | 431                             | I61.x                                            |
|     | 433                             | I63.x                                            |
|     | 434                             | I64.x                                            |
|     |                                 | I65.x                                            |
|     |                                 | I66.x                                            |
|     |                                 | I69.0                                            |
| 2   | 436                             | –                                                |
|     |                                 | –                                                |
| Балл | Оригинальная DCSI, использующая МКБ-9 [1] | Коды МКБ-10 или коды диагнозов по японскому стандарту для aDCSI |
|------|------------------------------------------|-------------------------------------------------|
|      | Сердечно-сосудистые поражения           |                                                 |
| 1    | 411 Острая или подострая ишемия миокарда | I24.x Другая острая ишемическая болезнь сердца |
| 1    | 413 Стенокардия                         | I20.x Стенокардия                                |
| 1    | 414 Другие формы хронической ишемической болезни сердца | I25.0, I25.1, I25.3–I25.9 Хроническая ишемическая болезнь сердца |
| 1    | 429.2 Сердечно-сосудистое заболевание без точного указания диагноза | –                                                  |
| 1    | 440.х, исключая 440.23, 440.24 Атеросклероз | I70.0, I70.1, I70.8, I70.9 Атеросклероз         |
| 2    | 410 Острый инфаркт миокарда             | I21.x STEMI и NSTEMI                             |
| 2    | 412 Инфаркт миокарда в прошлом          | I25.2 Инфаркт миокарда в прошлом                |
| 2    | 427.1 Пароксизмальная желудочковая тахикардия | I47.2 Желудочковая тахикардия                  |
| 2    | 427.3 Фибрилляция/трепетание предсердий | I48.x Фибрилляция и трепетание предсердий      |
| 2    | 427.4 Фибрилляция/трепетание желудочков | I49.0 Фибрилляция и трепетание желудочков      |
| 2    | 427.5 Остановка сердечной деятельности | I46.x Остановка сердечной деятельности          |
| 2    | 428.x Сердечная недостаточность         | I50.x Сердечная недостаточность                 |
| 2    | 440.23, 440.24 Атеросклероз непротезированных артерий конечностей с изъязвлением и (или) гангреной | I70.2 Атеросклероз артерий конечностей            |
| 2    | 441 Аневризма аорты/расслаивающая       | I71.x Аневризма аорты/расслаивающая             |
|      | Поражения периферических сосудов       |                                                 |
| 1    | 250.7 Диабетические расстройства периферического кровообращения | E11.5 Сахарный диабет 2-го типа, осложненный расстройствами периферического кровообращения |
| 1    |                                              | E14.5 Сахарный диабет неуточненный, осложненный расстройствами периферического кровообращения |
| 1    | 442.3 Аневризма артерии нижней конечности | I72.4 Аневризма артерии нижней конечности       |
| 1    | 443.81 443.9 Периферическая ангиопатия при других заболеваниях | I73.9 Заболевание периферических сосудов неуточненное Перемежающаяся хромота |
| 1    | 892.1 Только открытая рана стопы, кроме пальцев, осложненная | S91.3 Открытая рана стопы                                      |
| 2    | 040.0 Газовая гангрена                  | A48.0 Газовая гангрена                           |
| 2    | 444.22 Эмболия и тромбоз артерий нижней конечности | I74.3 Эмболия и тромбоз артерий нижних конечностей |
| 2    | 707.1х Язва нижней конечности, кроме деструктивной | L97.x Язва нижней конечности, не имеющая иного диагностического кода |
| 2    | 785.4 Гангрена                         | R02.x Гангрена, не имеющая иного диагностического кода |
|      | Метаболические расстройства           |                                                 |
| 2    | 250.1 Диабетический кетоацидоз         | E11.1 Сахарный диабет 2-го типа с кетоацидотическими осложнениями |
|      |                                              | E14.1 Сахарный диабет неуточненный с кетоацидотическими осложнениями |
| 2    | 250.2 250.3 Диабетическая гиперосмолярная кома | E11.0 Сахарный диабет 2-го типа с комой |
|      |                                              | E14.0 Сахарный диабет неуточненный с комой      |

1 Использована версия МКБ-10 2003 г. Алгоритм двух предшествующих исследований [2, 3] использовал коды МКБ-10. В оригинальной статье при описаниях, не соответствующих перечню ВОЗ, коды не изменяли, но пересматривали описание.

2 Использовали доступные лабораторные показатели. Если критерии по лабораторному показателю и по диагнозу не соответствовали друг другу, выбирал соответствующий более тяжелому осложнению.

aDCSI — адаптированная шкала оценки тяжести осложнений сахарного диабета; DCSI — шкала оценки тяжести осложнений сахарного диабета; NO-синтаза — синтаза оксида азота; NSTEMI — инфаркт миокарда без повышения сегмента ST; STEMI — инфаркт миокарда с повышением сегмента ST; ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения; МКБ-9/10 — Международная классификация болезней, 9-й и 10-й пересмотра.
Таблица Д5. Невзвешенные индексы терапии

| Индекс терапии, n (%) | Вся группа | Имеющие в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания | Не имеющие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний |
|----------------------|------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| iНГЛТ-2              | 57 070     | 23 015                                              | 34 055                                              |
| Эмпаглифлозин        | 18 453 (32,3) | 8 721 (37,9)                                       | 9 732 (28,6)                                       |
| Диапоглифлозин       | 12 038 (21,1) | 4 684 (20,4)                                       | 7 354 (21,6)                                       |
| Ипраглифлозин        | 8 717 (15,3)  | 3 072 (13,3)                                       | 5 645 (16,6)                                       |
| Канаглифлозин        | 8 396 (14,7)  | 3 232 (14,0)                                       | 5 164 (15,2)                                       |
| Тофоглифлозин        | 5 623 (9,9)   | 1 984 (8,6)                                        | 3 639 (10,7)                                       |
| Лузеглифлозин        | 3 902 (6,8)   | 1 343 (5,8)                                        | 2 559 (7,5)                                        |
| iДПП-4               | 568 669     | 237 923                                             | 330 746                                             |
| Ситаглиптин          | 217 424 (38,2) | 85 425 (35,9)                                      | 131 999 (39,9)                                     |
| Линаглиптин          | 122 965 (21,6) | 59 994 (25,2)                                      | 62 971 (19,0)                                      |
| Вилдаглиптин         | 88 960 (15,6) | 35 756 (15,0)                                      | 53 204 (16,1)                                      |
| Тенелиглиптин        | 68 596 (12,1) | 30 018 (12,6)                                      | 38 578 (11,7)                                      |
| Алоглиптин           | 42 571 (7,5)  | 16 588 (7,0)                                       | 25 983 (7,9)                                       |
| Саксаглиптин         | 14 951 (2,6)  | 5 524 (2,3)                                        | 9 427 (2,9)                                        |
| Агантиллин           | 7 909 (1,4)   | 2 839 (1,2)                                        | 5 070 (1,5)                                        |
| Трелаглиптин         | 3 152 (0,6)   | 1 107 (0,5)                                        | 2 045 (0,6)                                        |
| Омариглиптин         | 3 106 (0,5)   | 1 114 (0,5)                                        | 1 992 (0,6)                                        |

iНГЛТ-2 — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2; iДПП-4 — ингибитор дипептидилпептидазы-4.

Таблица Д6. Приверженность терапии

| Приверженность терапии, дни1 | Вся группа | Имеющие в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания | Не имеющие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний |
|-------------------------------|------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| iНГЛТ-2 (n=57 070)           | 228,7 (338,05) | 200,1 (360,32)                                      | 220,1 (321,56)                                      |
| iДПП-4 (n=568 669)           | 357,6 (368,87) | 302,1 (368,87)                                     | 324,4 (348,64)                                     |
| Средняя (SD)                 | 228,7 (338,05) | 200,1 (360,32)                                      | 220,1 (321,56)                                      |
| Медианная [Q1; Q3]           | 70 [14; 302] | 36 [11; 187]                                        | 68 [15; 301]                                        |

1 Приверженность терапии определялась как продолжительность периода от даты наступления индексного события до прекращения терапии. Q — квартиль; SD — стандартное отклонение. iДПП-4 — ингибитор дипептидилпептидазы-4; iНГЛТ-2 — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2.

Таблица Д7. Анализ чувствительности: отношения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности, обратная взвешенная вероятность

| Отношение риска (95% ДИ) | Вся группа | Имеющие в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания | Не имеющие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний |
|---------------------------|------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| iНГЛТ-2 (n=623 705)       | 0,961 (0,777–1,189) | 0,996 (0,703–1,413) | 0,583 (0,325–1,045) |
| iДПП-4 (n=388 639)       | 1,013 (0,829–1,237) | 1,021 (0,753–1,385) | 0,638 (0,341–1,195) |
| Средняя (SD)             | 228,7 (338,05) | 200,1 (360,32)                                      | 220,1 (321,56)                                      |
| Медианная [Q1; Q3]       | 70 [14; 302] | 36 [11; 187]                                        | 68 [15; 301]                                        |

1 Анализ чувствительности с периодом отсрочки 30 дней (вся группа: n=623 705; имеющие в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания: n=260 224; не имеющие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний: n=364 155).
2 Анализ чувствительности с исключением пациентов, наблюдавшихся менее 30 дней (вся группа: n=388 639; имеющие в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания: n=167 361; не имеющие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний: n=222 541).
3 Анализ чувствительности обратной взвешенной вероятности по многовариантной модели Кокса с коррекцией по датам наступления индексного события (вся группа: n=623 705; имеющие в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания: n=260 224; не имеющие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний: n=364 155).
4 Анализ чувствительности по модели Файна–Грея (вся группа: n=623 705; имеющие в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания: n=260 224; не имеющие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний: n=364 155). Смерть включалась как конкурирующее событие.
5 Анализ чувствительности с усеченной взвешенностью (вся группа: n=620 998; имеющие в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания: n=258 919; не имеющие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний: n=362 555).

1 Анализ чувствительности с периодом отсрочки 30 дней (вся группа: n=623 705; имеющие в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания: n=260 224; не имеющие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний: n=364 155).

ДИ — доверительный интервал; iДПП-4 — ингибитор дипептидилпептидазы-4; iНГЛТ-2 — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2.

Значительно более низкая обратная взвешенная вероятность отношения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности у получавших iНГЛТ-2 по сравнению с получавшими iДПП-4.

ДИ — доверительный интервал; iДПП-4 — ингибитор дипептидилпептидазы-4; iНГЛТ-2 — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2.
Таблица Д8. Взвешенная оценка кумулятивной частоты сердечно-сосудистых событий для искомых периодов по Каплану–Мейеру во всей группе

| Расчетная кумулятивная частота, % (95% ДИ) | иНГЛТ-2 (n=53 772) | иДПП-4 (n=569 933) |
|-------------------------------------------|------------------|------------------|
| Госпитализация по поводу сердечной недостаточности | | |
| 30 дней | 0,36 (0,27–0,48) | 0,18 (0,17–0,19)† |
| 60 дней | 0,62 (0,49–0,79) | 0,42 (0,39–0,44)† |
| 90 дней | 0,72 (0,57–0,90) | 0,62 (0,59–0,65) |
| 180 дней | 1,02 (0,83–1,25) | 1,05 (1,00–1,09) |
| 1 год | 1,46 (1,19–1,78) | 1,71 (1,64–1,78) |
| 3 года | 2,90 (2,36–3,56) | 3,65 (3,51–3,79) |
| Смерть от любых причин | | |
| 30 дней | 0,53 (0,42–0,67)‡ | 0,70 (0,68–0,73) |
| 60 дней | 0,81 (0,66–0,99)‡ | 1,14 (1,10–1,18) |
| 90 дней | 1,05 (0,87–1,27)‡ | 1,48 (1,44–1,53) |
| 180 дней | 1,41 (1,18–1,67)‡ | 2,25 (2,19–2,32) |
| 1 год | 2,20 (1,86–2,60)‡ | 3,41 (3,32–3,50) |
| 3 года | 3,21 (2,65–3,89)‡ | 6,56 (6,39–6,74) |
| Госпитализация по поводу сердечной недостаточности или смерть от любых причин | | |
| 30 дней | 0,89 (0,74–1,07) | 0,88 (0,85–0,91) |
| 60 дней | 1,42 (1,22–1,66) | 1,53 (1,49–1,58) |
| 90 дней | 1,76 (1,52–2,03) | 2,07 (2,01–2,12) |
| 180 дней | 2,37 (2,07–2,71)† | 3,22 (3,14–3,29) |
| 1 год | 3,51 (3,08–3,99)† | 4,94 (4,83–5,05) |
| 3 года | 5,87 (5,10–6,75)† | 9,51 (9,30–9,72) |
| Госпитализация по поводу инфаркта миокарда | | |
| 30 дней | 0,05 (0,02–0,11) | 0,04 (0,03–0,04) |
| 60 дней | 0,06 (0,03–0,13) | 0,08 (0,07–0,09) |
| 90 дней | 0,12 (0,07–0,22) | 0,11 (0,09–0,12) |
| 180 дней | 0,17 (0,10–0,30) | 0,16 (0,14–0,18) |
| 1 год | 0,28 (0,18–0,45) | 0,25 (0,22–0,27) |
| 3 года | 0,43 (0,26–0,71) | 0,65 (0,59–0,71) |
| Госпитализация по поводу инсульта | | |
| 30 дней | 0,18 (0,12–0,28) | 0,16 (0,14–0,17) |
| 60 дней | 0,28 (0,19–0,40) | 0,37 (0,35–0,40) |
| 90 дней | 0,35 (0,25–0,49) | 0,52 (0,49–0,55) |
| 180 дней | 0,59 (0,44–0,78) | 0,82 (0,78–0,86) |
| 1 год | 1,13 (0,89–1,43) | 1,25 (1,20–1,31) |
| 3 года | 2,24 (1,76–2,86) | 2,71 (2,59–2,83) |

† Более низкая кумулятивная частота события у получавших иДПП-4 по сравнению с получавшими иНГЛТ-2 без частичного совпадения 95% ДИ каждой из групп.
‡ Более низкая кумулятивная частота события у получавших иНГЛТ-2 по сравнению с получавшими иДПП-4 без частичного совпадения 95% ДИ каждой из групп.
ДИ — доверительный интервал; иДПП-4 — ингибитор дипептидилпептидазы-4; иНГЛТ-2 — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2.
### Таблица Д9. Взвешенная оценка кумулятивной частоты сердечно-сосудистых событий для искомых периодов по Каплану–Мейеру при наличии сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе

| Расчетная кумулятивная частота, % (95% ДИ) | иНГЛТ-2  
|------------------------------------------|----------------- 
| (n=21 651) | иДПП-4  
| (n=238 574) |

#### Госпитализация по поводу сердечной недостаточности

| | 30 дней | 60 дней | 90 дней | 180 дней | 1 год | 3 года |
|---|--------|--------|--------|---------|------|-------|
| иНГЛТ-2 | 0,94 (0,69–1,28) | 1,47 (1,13–1,90) | 1,65 (1,29–2,12) | 2,15 (1,70–2,71) | 2,93 (2,34–3,67) | 4,95 (3,86–6,35) |
| иДПП-4 | 0,38 (0,35–0,41)† | 0,85 (0,80–0,90)† | 1,24 (1,17–1,31) | 2,07 (1,97–2,17) | 3,27 (3,13–3,40) | 6,57 (6,31–6,84) |

#### Смерть от любых причин

| | 30 дней | 60 дней | 90 дней | 180 дней | 1 год | 3 года |
|---|--------|--------|--------|---------|------|-------|
| иНГЛТ-2 | 0,72 (0,51–1,01) | 1,00 (0,73–1,35)‡ | 1,36 (1,03–1,79) | 1,74 (1,35–2,25) | 2,25 (1,75–2,89)† | 3,20 (2,31–4,42)‡ |
| иДПП-4 | 0,90 (0,86–0,95) | 1,43 (1,36–1,49) | 1,81 (1,73–1,88) | 2,64 (2,54–2,75) | 3,87 (3,73–4,01) | 7,51 (7,24–7,79) |

#### Госпитализация по поводу сердечной недостаточности или смерть от любых причин

| | 30 дней | 60 дней | 90 дней | 180 дней | 1 год | 3 года |
|---|--------|--------|--------|---------|------|-------|
| иНГЛТ-2 | 1,65 (1,31–2,07) | 2,45 (2,01–2,98) | 2,98 (2,48–3,58) | 3,78 (3,18–4,49) | 4,88 (4,12–5,78)† | 7,68 (6,29–9,37)‡ |
| иДПП-4 | 1,27 (1,21–1,32) | 2,23 (2,15–2,31) | 2,97 (2,88–3,08) | 4,54 (4,41–4,68) | 6,78 (6,60–6,97) | 12,77 (12,43–13,13) |

#### Госпитализация по поводу инфаркта миокарда

| | 30 дней | 60 дней | 90 дней | 180 дней | 1 год | 3 года |
|---|--------|--------|--------|---------|------|-------|
| иНГЛТ-2 | 0,10 (0,04–0,26) | 0,11 (0,05–0,28) | 0,22 (0,11–0,45) | 0,30 (0,16–0,58) | 0,49 (0,28–0,87) | 0,72 (0,37–1,40) |
| иДПП-4 | 0,07 (0,06–0,08) | 0,13 (0,11–0,15) | 0,16 (0,14–0,19) | 0,25 (0,22–0,28) | 0,37 (0,33–0,42) | 0,91 (0,80–1,02) |

#### Госпитализация по поводу инсульта

| | 30 дней | 60 дней | 90 дней | 180 дней | 1 год | 3 года |
|---|--------|--------|--------|---------|------|-------|
| иНГЛТ-2 | 0,35 (0,21–0,58) | 0,54 (0,35–0,83) | 0,67 (0,45–0,99) | 1,02 (0,72–1,45) | 1,86 (1,38–2,52) | 3,41 (2,42–4,80) |
| иДПП-4 | 0,32 (0,29–0,35) | 0,70 (0,66–0,75) | 0,97 (0,91–1,03) | 1,45 (1,37–1,53) | 2,11 (2,01–2,22) | 4,40 (4,18–4,63) |

† Более низкая кумулятивная частота события у получавших иДПП-4 по сравнению с получавшими иНГЛТ-2 без частичного совпадения 95% ДИ каждой из групп.
‡ Более низкая кумулятивная частота события у получавших иНГЛТ-2 по сравнению с получавшими иДПП-4 без частичного совпадения 95% ДИ каждой из групп.

ДИ — доверительный интервал; иДПП-4 — ингибитор дипептидилпептидазы-4; иНГЛТ-2 — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2.
Таблица Д10. Взвешенная оценка кумулятивной частоты сердечно-сосудистых событий для искомых периодов по Каплану–Мейеру при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе

| Расчетная кумулятивная частота, % (95% ДИ) | иНГЛТ-2 (n=33 159) | иДПП-4 (n=330 996) |
|--------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Госпитализация по поводу сердечной недостаточности |
| 30 дней                                   | 0,02 (0,00–0,12) | 0,03 (0,02–0,04) |
| 60 дней                                   | 0,02 (0,01–0,12) | 0,10 (0,08–0,12) |
| 90 дней                                   | 0,02 (0,01–0,12)† | 0,16 (0,14–0,19) |
| 180 дней                                  | 0,14 (0,06–0,33) | 0,30 (0,27–0,33) |
| 1 год                                     | 0,15 (0,07–0,35)† | 0,57 (0,51–0,62) |
| 3 года                                     | 0,94 (0,54–1,62) | 1,39 (1,28–1,52) |
| Смерть от любых причин |
| 30 дней                                   | 0,40 (0,28–0,57) | 0,56 (0,53–0,59) |
| 60 дней                                   | 0,73 (0,55–0,97) | 0,92 (0,88–0,97) |
| 90 дней                                   | 0,89 (0,68–1,16)† | 1,25 (1,19–1,31) |
| 180 дней                                  | 1,22 (0,95–1,56)† | 1,97 (1,89–2,05) |
| 1 год                                     | 2,30 (1,83–2,89)† | 3,07 (2,96–3,19) |
| 3 года                                     | 3,30 (2,59–4,20)† | 5,84 (5,63–6,07) |
| Госпитализация по поводу сердечной недостаточности или смерть от любых причин |
| 30 дней                                   | 0,43 (0,30–0,60) | 0,59 (0,55–0,62) |
| 60 дней                                   | 0,75 (0,57–1,00) | 1,02 (0,97–1,07) |
| 90 дней                                   | 0,91 (0,70–1,19)† | 1,40 (1,34–1,46) |
| 180 дней                                  | 1,36 (1,07–1,73)† | 2,24 (2,16–2,33) |
| 1 год                                     | 2,45 (1,96–3,05)† | 3,58 (3,46–3,71) |
| 3 года                                     | 4,20 (3,37–5,24)† | 6,99 (6,76–7,24) |
| Госпитализация по поводу инфаркта миокарда |
| 30 дней                                   | 0,03 (0,01–0,12) | 0,01 (0,01–0,02) |
| 60 дней                                   | 0,04 (0,01–0,14) | 0,04 (0,03–0,06) |
| 90 дней                                   | 0,04 (0,01–0,14) | 0,06 (0,04–0,07) |
| 180 дней                                  | 0,06 (0,02–0,20) | 0,09 (0,07–0,11) |
| 1 год                                     | 0,10 (0,04–0,28) | 0,15 (0,13–0,18) |
| 3 года                                     | 0,18 (0,06–0,49) | 0,44 (0,38–0,52) |
| Госпитализация по поводу инсульта |
| 30 дней                                   | 0,05 (0,02–0,15) | 0,04 (0,03–0,05) |
| 60 дней                                   | 0,07 (0,03–0,18) | 0,13 (0,11–0,15) |
| 90 дней                                   | 0,09 (0,04–0,21) | 0,20 (0,17–0,22) |
| 180 дней                                  | 0,23 (0,12–0,43) | 0,35 (0,32–0,39) |
| 1 год                                     | 0,50 (0,30–0,82) | 0,62 (0,57–0,68) |
| 3 года                                     | 1,41 (0,94–2,09) | 1,40 (1,28–1,52) |

† Более низкая кумулятивная частота события у получавших иНГЛТ-2 по сравнению с получавшими без частичного совпадения 95% ДИ каждой из групп.

ДИ — доверительный интервал; иДПП-4 — ингибитор дипептидилпептидазы-4; иНГЛТ-2 — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера-2.
| Характеристика | ИНГЛТ-2 с гипогликемией (n=54, 37,8%) | ИНГЛТ-2 без гипогликемии (n=89, 62,2%) | SMD | ИДПП-4 с гипогликемией (n=8, 1,2%) | ИДПП-4 без гипогликемии (n=636, 98,8%) | SMD |
|----------------|---------------------------------|-------------------------------------|------|---------------------------------|-------------------------------------|------|
| Взвешенные демографические и исходные клинические характеристики пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, госпитализированных по поводу сердечной недостаточности в первые 30 дней от начала терапии† |
| Возраст (лет) | | | | | | |
| Медиана [Q1; Q3] | 85 [85; 85] | 79 [68; 89] | 0,9067 | 77 [77; 81] | 76 [66; 83] | 0,4269 |
| Среднее (SD) | 84,7 (2,19) | 76,3 (12,84) | 78,6 (8,80) | 73,9 (12,87) |
| Мужской пол | 54 (100,0) | 67 (75,4) | 0,8071 | 4 (50,8) | 410 (64,4) | 0,2775 |
| ИМТ (кг/м²), среднее (SD) | 22,2 (0,98) | 22,9 (4,64) | 0,2062 | 23,8 (3,32) | 23,8 (3,35) | 0,0037 |
| HbA1c (%), n | | | | | | |
| Среднее (SD) | – | – | – | 8,5 (2,15) | 7,4 (1,39) | 0,6353 |
| Индекс коморбидности по Чарльзу, среднее (SD) | 4,9 (0,47) | 4,1 (1,57) | 0,7150 | 4,5 (2,99) | 4,1 (1,93) | 0,1631 |
| Оценка по aDCSI, среднее (SD) | 4,0 (0,31) | 3,1 (1,58) | 0,7907 | 3,1 (1,46) | 3,0 (1,39) | 0,0645 |
| Статус относительно курения, n | 54 | 52 | 5 | 387 |
| Курящий | 1 (2,5) | 38 (73,0) | 2,1191 | 2 (41,0) | 176 (45,6) | 0,0929 |
| Индексный год¶ | 2015 | 52 (97,5) | 3 (3,6) | 5,4784 | 83 (13,1) | 0,2857 |
| 2016 | 1 (2,5) | 8 (8,6) | 0,2701 | 1 (12,5) | 117 (18,4) | 0,1643 |
| 2017 | 0 | 9 (10,5) | 0,4852 | 0 | 138 (21,7) | 0,7436 |
| 2018 | 0 | 39 (43,5) | 1,2405 | 3 (37,5) | 130 (20,4) | 0,3836 |
| 2019 | 0 | 26 (28,8) | 0,9001 | 2 (25,9) | 130 (20,4) | 0,1297 |
| 2020 | 0 | 4 (5,0) | 0,3235 | 0 | 38 (6,0) | 0,3567 |
| Сопутствующие заболевания | | | | | | |
| Хроническая болезнь почек | 52 (97,5) | 29 (32,0) | 1,8864 | 2 (24,8) | 159 (25,0) | 0,0044 |
| Нефропатия | 52 (97,5) | 36 (40,1) | 1,5820 | 2 (24,8) | 210 (33,1) | 0,1836 |
| Ретинопатия | 0 | 11 (12,6) | 0,5376 | 2 (25,5) | 64 (10,0) | 0,4142 |
| Инфаркт миокарда | 0 | 10 (11,4) | 0,5077 | 0 | 87 (13,7) | 0,5628 |
| Инсульт | 0 | 3 (3,4) | 0,2640 | 1 (12,5) | 72 (11,3) | 0,0352 |
| Сердечная недостаточность | 52 (97,5) | 81 (90,3) | 0,3075 | 6 (74,4) | 553 (87,0) | 0,3222 |
| Стенокардия | 1 (2,5) | 29 (32,2) | 0,8542 | 6 (74,5) | 268 (42,1) | 0,6972 |
| Фибрилляция предсердий | 0 | 50 (56,0) | 1,5957 | 3 (37,6) | 241 (37,9) | 0,0044 |
| Заболевание периферических артерий | 0 | 0 (0,2) | 0,0690 | 0 | 6 (0,9) | 0,1329 |
| Гипертония | 52 (97,5) | 76 (85,5) | 0,4437 | 7 (86,6) | 510 (80,1) | 0,1743 |
| Дислипидемия | 54 (100,0) | 36 (40,5) | 1,7126 | 3 (37,0) | 323 (50,8) | 0,2808 |
| Медикаментозная терапия | | | | | | |
| Бигуаниды | 54 (100,0) | 11 (12,1) | 3,8161 | 1 (12,5) | 57 (8,9) | 0,1157 |
| Препараты сульфонилмочевины | 52 (97,5) | 6 (7,2) | 4,2446 | 1 (12,5) | 114 (17,8) | 0,1503 |
| Агонисты рецептора ГПП-1 | 0 | 0 (0,4) | 0,0863 | 0 | 3 (0,5) | 0,0969 |
| Глиниды | 0 | 2 (2,2) | 0,2121 | 0 | 32 (5,0) | 0,3257 |
| Тиазолидиндинон как единственный препарат и в сочетании с бигуанидами или производными сульфонилмочевины | 1 (2,5) | 1 (0,9) | 0,1183 | 0 | 18 (2,9) | 0,2436 |
| Ингибитор альфа-глюкозидазы | 54 (100,0) | 12 (13,0) | 3,6554 | 1 (12,2) | 72 (11,3) | 0,0269 |
Таблица Д12. Взвешенные демографические и исходные клинические характеристики пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, госпитализированных по поводу сердечной недостаточности через 30 и более дней от начала терапии

| Характеристика | инГЛТ-2 | без гипогликемии | SMD | инГЛТ-2 | без гипогликемии | SMD |
|----------------|---------|------------------|-----|---------|------------------|-----|
| Препараты инсулина |         |                  |     |         |                  |     |
| Гиполипидемический препарат (статин, фибрат, эзетимиб) |         |                  |     |         |                  |     |
| Альфа-блокатор |         |                  |     |         |                  |     |
| Бета-блокатор |         |                  |     |         |                  |     |
| Блокатор кальциевых каналов |         |                  |     |         |                  |     |
| Ингибиторы АПФ |         |                  |     |         |                  |     |
| БРА |         |                  |     |         |                  |     |
| БРА + блокатор кальциевых каналов |         |                  |     |         |                  |     |
| БРА + диуретики |         |                  |     |         |                  |     |
| Диуретики |         |                  |     |         |                  |     |
| Антагонисты альдостерона |         |                  |     |         |                  |     |

1 Использованы данные регистрации на момент индексного события или в ближайшем предшествующем периоде. За дату индексного события принята первая зарегистрированная дата назначения инГЛТ-2 или инДПП-4. Как предшествующий определялся период от 1 года до 1 дня до даты индексного события. Проценты рассчитаны на основании взвешенных данных до округления.
2 Данные, если не оговорено особо, представлены числом (n) и процентом (%).
3 Средний возраст свыше 100 лет округлен до 100 лет.
4 За индексный принят год, в котором произошло индексное событие.

Таблица Д11. Продолжение таблицы Д11

| Характеристика | инГЛТ-2 | без гипогликемии | SMD | инГЛТ-2 | без гипогликемии | SMD |
|----------------|---------|------------------|-----|---------|------------------|-----|
| Возраст (лет) |         |                  |     |         |                  |     |
| Среднее | 76,6 (10,32) | 77,9 (10,64) | 0,7035 |
| Мужской пол | 124 (59,0) | 31 (53,4) | 0,2365 |
| ИМТ (кг/м²), среднее | 22,9 (1,78) | 23,2 (3,34) | 0,2365 |
| Статус относительно курения | 119 | 51 | 0,1992 |
| Среднее | 7,8 (1,55) | 6,7 (0,76) | 0,7035 |

| Индекс коморбидности по Чарльсону, среднее | 5,5 (3,40) | 5,9 (2,41) | 0,6337 |
| Статус относительно курения | 1 | 119 | 0,1992 |
| Среднее | 3,6 (0,86) | 4,6 (1,81) | 0,7770 |

| Индексный год | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|---------------|------|------|------|------|------|------|
| Индексный год | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
| 2015 | 0 | 9 (4,5) | 0,3067 | 15 (25,4) | 771 (25,2) | 0,0051 |
| 2016 | 1 (19,2) | 45 (21,6) | 0,0597 | 17 (29,2) | 728 (23,8) | 0,1225 |
| 2017 | 5 (75,0) | 49 (23,4) | 1,2032 | 11 (19,3) | 621 (20,3) | 0,0243 |
| 2018 | 0 | 64 (30,5) | 0,9369 | 8 (13,1) | 566 (18,5) | 0,1497 |
| 2019 | 0 (5,8) | 40 (19,1) | 0,4107 | 8 (13,0) | 361 (11,8) | 0,0365 |
| 2020 | 0 | 2 (0,8) | 0,1309 | 0 | 13 (0,4) | 0,0910 |
ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Характеристика‡

иНГЛТ-2 иДПП-4

с гипогликемией
(n=7, 3,2%)

без гипогликемии
(n=210, 96,8%)

SMD

с гипогликемией
(n=58, 1,9%)

без гипогликемии
(n=3061, 98,1%)

SMD

Сопутствующие заболевания

Хроническая болезнь почек 0 73 (34,8) 1,0333 26 (8,9) 0,3872

Нефропатия 0 (0,1) 91 (43,3) 0,9658 39 (6,6) 0,6128

Ретинопатия 0 (0,1) 20 (9,4) 0,4568 22 (3,8) 0,5270

Инфаркт миокарда 0 (0,1) 23 (11,0) 0,4960 2 (3,5) 0,3373

Инсульт 5 (75,0) 49 (23,3) 1,2070 17 (28,3) 0,5267

Сердечная недостаточность 7 (100,0) 180 (85,6) 0,5795 45 (77,7) 0,0723

Стенокардия 6 (80,8) 94 (44,9) 0,8012 32 (55,0) 0,1242

Фибрилляция предсердий 1 (19,2) 92 (43,9) 0,5509 15 (26,5) 0,2245

Заболевание периферических артерий 0 (0,1) 2 (0,7) 0,1209 4 (6,3) 0,1538

Гипертония 7 (100,0) 170 (80,7) 0,6913 52 (88,9) 0,1899

Дислипидемия 0 (5,8) 128 (61,1) 1,4435 40 (67,8) 0,1568

Медикаментозная терапия

Бигуаниды 0 (0,1) 26 (12,3) 0,5285 7 (11,5) 0,0255

Препараты сульфонилмочевины 5 (75,0) 22 (10,5) 1,7195 20 (33,6) 0,4037

Агонисты рецептора ГПП-1 0 (0,1) 3 (1,3) 0,1630 2 (3,1) 0,0734

Глиниды 0 (0,1) 0 (0,1) 0,0441 4 (6,4) 0,0005

Тиазолидиндион как единственный препарат и в сочетании с бигуанидом или препаратом сульфонилмочевины 0 (0,1) 5 (2,5) 0,2256 2 (3,2) 0,0273

Ингибитор альфа-глюкозидазы 0 (0,1) 22 (10,3) 0,4795 17 (29,1) 0,3611

Препараты инсулина 0 (5,8) 52 (24,5) 0,8064 39 (67,7) 0,6718

Гиполипидемические препараты (статин, фибрат, азетициб) 0 (0,1) 114 (54,1) 1,5358 31 (53,3) 0,0288

Альфа-блокатор 0 (0,1) 15 (6,9) 0,3862 6 (9,7) 0,1155

Бета-блокатор 2 (25,0) 140 (66,4) 0,9126 17 (29,6) 0,4579

Блокаторы кальциевых каналов 0 (0,1) 68 (32,2) 0,9749 29 (50,1) 0,1380

Ингибиторы АПФ 7 (94,2) 49 (23,3) 2,0732 6 (9,7) 0,2433

БРА 0 (0,1) 74 (35,4) 1,0467 24 (41,0) 0,1046

БРА + блокатор кальциевых каналов 0 (0,1) 8 (3,7) 0,2774 7 (11,2) 0,2581

Диуретики 1 (19,2) 183 (86,9) 1,7596 42 (71,2) 0,1131

Антиагонисты альдостерона 1 (19,2) 58 (27,4) 0,1946 20 (34,3) 0,2144

1 Использованы данные регистрации на момент индексного события или в ближайшем предшествующем периоде. За дату индексного события принята первая зарегистрированная дата назначения иНГЛТ-2 или иДПП-4. Как предшествующий определялся период от 1 года до 1 дня до даты индексного события. Проценты рассчитаны на основании взвешенных данных до округления.

2 Данные, если не оговорено особо, представлены числом (n) и процентом (%).

3 Средний возраст свыше 100 лет округлен до 100 лет.

4 За индексный принят год, в котором произошло индексное событие.

aDCSI — адаптированная шкала тяжести осложнений сахарного диабета; HbA1c — гемоглобин A1с; Q — квартиль; SD — стандартное отклонение; SMD — стандартизированная разность средних значений; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; БРА — блокатор рецептора ангиотензина II; ГПП-1 — глюкагоноподобный пептид-1; иДПП-4 — ингибитор дипептидилпептидазы-4; ИМТ — индекс массы тела; иНГЛТ-2 — ингибитор натрий-глюкозного кооператора-2.
1. Young BA, Lin E, Von Korff M, et al. Diabetes complications severity index and risk of mortality, hospitalization, and healthcare utilization. *Am J Manag Care*. 2008;14:15-23.

2. Glasheen WP, Renda A, Dong Y. Diabetes Complications Severity Index (DCSI)-update and ICD-10 translation. *J Diabetes Complications* 2017;31:1007-1013. doi: https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.02.018

3. Wilke T, Mueller S, Groth A, et al. Treatment-dependent and treatment-independent risk factors associated with the risk of diabetes-related events: a retrospective analysis based on 229,042 patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:14. doi: https://doi.org/10.1186/s12933-015-0179-2