

Сравнение комбинации инсулинотерапии и метформина с монотерапией инсулином у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: систематический обзор и мета-анализ рандомизированных клинических исследований.

Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses.

Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, Almdal T.

BMJ. 2012 Apr 19;344:e1771

Метформин является пероральным сахароснижающим препаратом, эффективность которого признана во всем мире. Метформин рекомендуется в качестве терапии первой линии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Зачастую при прогрессировании заболевания значительная часть таких пациентов переводится на инсулинотерапию, при этом многие эндокринологи рекомендуют продолжение приема метформина. Однако рациональность данной комбинации не доказана. С одной стороны, использование оральных сахароснижающих препаратов уменьшает потребность в инсулине, с другой, прогрессивный характер сахарного диабета 2 типа, подразумевающий истощение эндогенной секреции инсулина, в конечном итоге патогенетически сближает таких пациентов с больными сахарным диабетом 1 типа, при котором эффективность дополнительной терапии сомнительна. По этому поводу учеными Дании был проведен систематический обзор рандомизированных клинических исследований, касающихся комбинированного назначения инсулинотерапии и метформина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Цель данной работы заключалась в изучении эффективности и безопасности одновременного назначения инсулина и метформина в сравнении с монотерапией инсулином. Рассматривались лишь те исследования, в которых участвовали пациенты с сахарным диабетом 2 типа старше 18 лет с периодом наблюдения не менее 12 недель. Всего были изучены данные 23 исследований (2117 пациентов). Первичными конечными точками являлись общая смертность и смертность в виду сердечно-сосудистой патологии, вторичными — микро- и макрососудистые осложнения, рассматривавшиеся как в совокупности, так и в качестве изолированных нозологий (инфаркт миокарда, инсульт, аневризма брюшного отдела аорты, ампутации нижних конечностей, реваскуляризации периферических и сосудов сердца, нефропатия, хроническая почечная недостаточность, ретинопатия и др.).

Данные об общей смертности были представлены в 16 исследованиях (1627 пациентов).

Информация о сердечно-сосудистых причинах смертности освещалась в 15 работах (1498 больных), при этом в 3 из них сообщалось о 6 случаях смерти. При сравнении не было выявлено значительных различий между группами, члены которых получали только инсулин или инсулин в сочетании с метформином.

Информация о микро- и макрососудистых осложнениях указывалась достаточно редко. При оценке полученных данных достоверных различий между группами не наблюдалось. Только в одном исследовании сообщалось об общем количестве микроваскулярных осложнений, статистически значимых различий в группах также не получено.

Необходимо отметить, что практически во всех исследованиях достаточно пристальное внимание уделялось случаям возникновения гипогликемий. В 11 работах указывалось на развитие тяжелых приступов у 1303 пациентов, в 3 исследованиях сообщалось о 24 случаях и в 8 — не было зафиксировано выраженных гипогликемических состояний. При анализе информации, несмотря на трудность оценки сопутствующих значимых факторов, было отмечено некоторое увеличение риска развития гипогликемии при сочетанном назначении инсулина и метформина. В наиболее крупном и пролонгированном исследовании HOME (Hyperinsulinemia: the Outcomes of its Metabolic Effects) по итогам периода наблюдения не сообщалось о конкретном числе пациентов с тяжелыми приступами гипогликемий. Однако, спустя более 4 лет лечения, исследователи не определили достоверных различий между группами (0,36 случая выраженных гипогликемий на одного пациента в год для обеих групп).

При изучении результатов 3 исследований, в которых были указания на развитие умеренных гипогликемических состояний, данных о более высокой частоте последних в группе комбинированного лечения также не было получено.

В шести исследованиях была представлена информация о частоте возникновения побочных

эффектов, достоверных отличий в группах не выявлено. Кроме того, были опубликованы данные о 4 случаях серьезных побочных эффектов.

В 3 исследованиях проводилось сравнение качества жизни пациентов, различий в группах также не отмечено.

В 12 из 16 исследований имелись указания на значительное снижение дозы инсулина при комбинировании с метформином (среднее значение до -18,65 единиц в сутки). При отдельном анализе ряда работ, в которых проводился плацебо-контроль и двойное заслепление, снижение дозировки инсулина в сутки не только превосходило данные без плацебо-контроля (-21,1 Ед в сравнении с -16,78 Ед), но и оказывалось выше среднего значения по всем исследованиям (-21,1 Ед в сравнении с -18,65 Ед).

В группах пациентов с индексом массы тела (ИМТ) менее 30 кг/м² на момент начала исследования отмечалось меньшее снижение суточной дозы инсулина (-13,3 Ед), с ИМТ более 30 кг/м² — выявлены наиболее весомые различия (-21,76 Ед).

В 12 исследованиях была представлена информация о снижении уровня гликированного гемоглобина. Среднее различие между группами составляло до -0,6 % с более выраженным снижением в группе, дополнительно получавшей метформин. Аналогично с уровнем потребности в инсулине, при анализе двойных заслепленных

исследований наблюдался более значимый эффект комбинированной терапии (до -0,87%).

В группе пациентов, получавших метформин, было отмечено значимое снижение ИМТ (среднее значение -1,27). Кроме того, при отдельном анализе плацебо-контролируемых исследований снижение массы тела достигало -1,97 кг, пролонгированных исследований — 2 и более года — снижение массы тела до -2,07 кг.

Таким образом, результаты, полученные датскими учеными при анализе 23 исследований, позволяют предположить, что комбинация инсулина с метформином в сравнении с монотерапией инсулином приводит к более значительному снижению гликированного гемоглобина, потере веса, уменьшению суточной потребности в инсулине. По мнению самих авторов, недостатком данного анализа были непродолжительные периоды наблюдения во многих исследованиях, что не позволяет оценить стойкость метаболических эффектов. Другим немаловажным аспектом остается недостаток информации, касающейся микро- и макроваскулярных осложнений и общей смертности. Также остается невыясненным вопрос об увеличении частоты гипогликемий при назначении комбинированной терапии. Безусловно, данная область требует дальнейшего пристального изучения и проведения исследований с более продолжительным периодом наблюдения.

Перевод С.Ю. Воротниковой