

– продолжались не менее 1 года.

Что мы нашли? Мы нашли 18 исследований, в которых было несколько исследуемых групп с участием в общей сложности 10 680 человек. Исследования длились от 1 года до примерно 11 лет. В них сравнивали метформин с:

– инъекциями инсулина (2 исследования);

– другими лекарственными средствами, снижающими уровень сахара в крови: производными сульфонилмочевины (7 исследований); тиазолидиндионами (7 исследований); ингибиторами дипептидил-пептидазы-4 (3 исследования); аналогом глюкагоноподобного пептида-1 (1 исследование); меглитинидом (1 исследование);

– отсутствием лечения (2 исследования).

Ни в одном из исследований не сравнивали метформин с плацебо, диетой или программами физических упражнений.

Основные результаты. Почти во всех исследованиях проводились лабораторные измерения уровня сахара в крови, такие как уровень глюкозы в крови натощак. Однако при сравнении метформина с другими лекарствами, снижающими уровень сахара в крови, плацебо или отсутствием вмешательства было мало информации о таких важных для пациента исходах, как смерть, серьёзные нежелательные явления, качество жизни, связанное со здоровьем, смерть от сер-

дечно-сосудистых заболеваний и несмертельные осложнения диабета. Имеющиеся данные не показали явной пользы или вреда метформина.

4 продолжающихся исследования с участием 5824 человек предоставят информацию об одном или нескольких интересующих нас исходах и будут завершены в период с 2018 по 2024 г. Кроме того, 24 исследования с участием 2369 человек могут быть использованы в будущем обновлении нашего обзора, как только будут опубликованы результаты.

Определённость доказательств. Все исследования, включённые в этот обзор, были проведены плохо. Число участников в большинстве сравнений лечения было небольшим. Несмотря на то, что в исследованиях были представлены некоторые данные, у нас очень мало уверенности в результатах сравнений. Будущие исследования могут существенно изменить наши выводы.

Насколько актуален этот обзор? Эти доказательства актуальны на 2 декабря 2019 г.

Обзор следует цитировать таким образом:

Gnesin F, Thuesen AC, Kähler LK, Madsbad S, Hemmingsen B. Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 6. Art. No.: CD012906. DOI: 10.1002/14651858.CD012906.pub2.

Комбинации инсулина и пероральных сахароснижающих средств для людей с сахарным диабетом 2-го типа, находящихся на лечении инсулином

Введение. Многие руководства по сахарному диабету 2-го типа рекомендуют, чтобы уровень гликозилированного гемоглобина A_{1c} (HbA_{1c}) был ниже 7%. Уровни HbA_{1c} в крови представляют или характеризуют содержание глюкозы или гликемический контроль в течение более длительного периода времени (от 2 до 3 месяцев). По мере развития диабета 2-го типа становится всё труднее достигать этих уровней посредством модификации «образа жизни» (диета и физические упражнения) и только пероральными сахароснижающими средствами. И в итоге значительное число людей будут нуждаться в инсулинотерапии для улучшения гликемического контроля. Инсулинотерапия может быть начата только самим инсулином, что называют монотерапией (это означает, что пероральные сахароснижающие средства будут отменены), или инсулинотерапия проводится в комбинации с пероральными сахароснижающими средствами. В первом случае пероральные сахаро-

снижающие средства могут быть добавлены на более поздней стадии, если монотерапией инсулином не удастся достичь хорошего уровня HbA_{1c} . Гипогликемия и прибавка веса являются наиболее распространёнными и хорошо известными побочными эффектами инсулинотерапии. Добавление пероральных средств к инсулину может уменьшить требуемую дозу инсулина и таким образом уменьшить эти инсулин-связанные побочные эффекты. Однако могут быть и другие побочные эффекты, характерные для различных пероральных сахароснижающих средств.

Вопрос обзора. Оценить влияние монотерапии инсулином и эффекты добавления пероральных сахароснижающих средств у людей с сахарным диабетом 2-го типа, уже получающих инсулин, но не имеющих должного гликемического контроля.

Актуальность. Неясно, следует ли людям с сахарным диабетом 2-го типа, принимающим

инсулин в монотерапии, но не достигающим хороших уровней глюкозы, продолжить принимать инсулин в монотерапии, или им может быть полезно добавить пероральное антидиабетическое средство к их инсулинотерапии.

Характеристика исследований. Все 37 включённых исследований были рандомизированными контролируемые испытаниями (клинические исследования, в которых людей случайно распределяют в одну из двух или более групп лечения). Их продолжительность колебалась от 2 до 12 месяцев. Общее число участников составило 3227. Различные типы инсулинов в монотерапии [длительного действия для однократного применения (в сутки) или инсулин средней продолжительности действия, инсулин, предварительно смешанный для применения 2 раза в день, и инсулин короткого действия для многократных инъекций] сравнили с различными типами дополнительных противодиабетических средств в таблетках: препараты сульфонилмочевины (например, глибенкламид/глибурид), метформин, ингибиторы α -глюкозидазы (такие, как акарбоза), пиоглитазон и ингибиторы ДПП-4 (такие, как саксаглиптин).

Основные результаты. Добавление пероральных средств к монотерапии инсулином снижало уровень HbA_{1c} на 0,4–1%. Большинство комбинаций пероральных противодиабетических средств с инсулином приводило к снижению потребной дозы инсулина в сутки, тогда как суточная доза инсулина должна была быть увеличена или оставалась стабильной у участников, продолжавших монотерапию инсулином. В исследованиях, сообщавших о гипогликемических эпизодах, тяжёлые события были редкими, а эпизоды лёгкой-умеренной гипогликемии наблюдалась у одинакового числа участников при сравнении монотерапии инсулином с добавлением пероральных антидиабетических средств к инсулину. Однако в большинстве исследований, в которых добавляли препараты сульфонилмочевины к инсулину, сообщили о большем числе гипогликемических эпизодов. Более того, добавление препаратов сульфонилмочевины к инсулину приводило к дополнитель-

ной прибавке веса от 0,4 до 1,9 кг по сравнению со снижением на 0,8–2,1 кг в группе инсулиновой монотерапии. Комбинированная терапия пиоглитазон + инсулин вызвала в среднем увеличение веса на 3,8 кг по сравнению с монотерапией инсулином. Разница в средней прибавке веса при использовании комбинации метформин + инсулин по сравнению с монотерапией инсулином была на 2,1 кг меньше в пользу комбинированной терапии. О желудочно-кишечных побочных эффектах, таких как вздутие живота и диарея, сообщали более всего при использовании метформина и ингибиторов α -глюкозидазы. Добавление пиоглитазона к инсулину по сравнению с монотерапией инсулином привело к увеличению числа случаев отёков (задержка жидкости в организме) и сердечной недостаточности. Только в 1 исследовании оценили удовлетворённость участников лечением и не показали каких-либо существенных различий между добавлением глимепирида или метформина и глимепирида к инсулину по сравнению с монотерапией инсулином. Ни в одном исследовании не оценили смертность от всех причин, заболеваемость, связанную с диабетом, или связанное со здоровьем качество жизни.

Эти доказательства актуальны по ноябрь 2015 г.

Качество доказательств. Почти в трети исследований число участников было 30 или меньше. Многие исследования, как оказалось, имели недостаточную мощность и по этой причине, вероятно, не могли ответить на свой собственный вопрос исследования. Это может означать, что потенциально важные различия между группами вмешательства и контроля не были обнаружены. Только в 5 исследованиях последующее наблюдение было в течение 12 месяцев.

Обзор следует цитировать таким образом:

Vos RC, van Avendonk MJP, Jansen H, Goudswaard AN, van den Donk M, Gorter K, Kerksen A, Rutten GEHM. Insulin monotherapy compared with the addition of oral glucose-lowering agents to insulin for people with type 2 diabetes already on insulin therapy and inadequate glycaemic control. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 9. Art. No.: CD006992. DOI: 10.1002/14651858.CD006992.pub2.