

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

В ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Сахарный диабет – хроническое заболевание, приводящее к развитию сосудистых осложнений. Безопасность проводимой сахароснижающей терапии влияет на риск развития макрососудистых осложнений.

В обзоре приведены результаты некоторых масштабных исследований, направленных на изучение влияния проводимой сахароснижающей терапии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, гипогликемизирующая терапия, сердечно-сосудистая безопасность, клинические исследования.

A.F. VERBOVOY, RAS Academician, MD, Prof., A.V. PASHENTSEVA, PhD in medicine, Y.A. DOLGIKH, PhD in medicine, A.S. OSINA, PhD in medicine, L.A. SHARONOVA, PhD in medicine
Samara State Medical University of the Ministry of Health of Russia
CARDIOVASCULAR SAFETY IN THERAPY OF DIABETES MELLITUS TYPE 2

Diabetes mellitus is chronic disease, lead to vascular complications. The safety of hypoglycemic therapy influences on cardiovascular complications.

In this review results of some large-scale clinic trials directed to prevention of cardiovascular complications are provided.

Keywords: diabetes mellitus type 2, hypoglycemic therapy, cardiovascular safety, clinical trials.

Сахарный диабет (СД) – заболевание, которое характеризуется высокой распространенностью и ассоциируется с сосудистыми осложнениями. По данным Российского регистра больных СД (ФГБУ ЭНЦ) на 2015 г., в РФ зарегистрировано более 4,3 млн пациентов с СД. Более 2 млн новых пациентов СД было выявлено за 15 лет [1].

Данное заболевание характеризуется развитием тяжелых инвалидизирующих осложнений и занимает третье место среди причин высокой смертности больных после сосудистых и онкологических заболеваний. Основной причиной летальности при СД2 являются сосудистые осложнения. Согласно данным проспективного исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) и японского исследования Kumamoto Study, достижение и поддержание целевых показателей гликемии и артериального давления снижает риск развития любого осложнения или смерти, связанных с СД [2, 3].

Независимым фактором роста показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с СД считают колебания уровня гликемии не только в сторону высоких, но и в направлении более низких значений. В этом плане большое значение имеет сердечно-сосудистая безопасность проводимой сахароснижающей терапии. С 2008 г. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration – FDA) приняло решение регистрировать новые препараты для лечения СД только после оценки их влияния на сердечно-сосудистый риск [4].

В открытое рандомизированное исследование Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) были включены 1 791 пациент старше 41 года, ветераны войн, у которых до начала исследования не была достигнута компенсация заболевания.

Первичной конечной точкой испытания было развитие первого сердечно-сосудистого события (инфаркт миокарда; инсульт; смерть от сердечно-сосудистой причины; развитие новой или ухудшение сердечной недостаточности; хирургическое вмешательство по поводу сердечной, цереброваскулярной или периферической сосудистой патологии; неоперабельная коронарная болезнь сердца; ампутация конечности в связи с ее ишемией). Для контроля гликемии участникам назначалась комбинация двух сахароснижающих препаратов: в группе интенсивного контроля – в максимальных дозах, в группе стандартного контроля – в половинных от максимальных. В группе интенсивного лечения целью было достижение уровня HbA1c ниже 6,0%, в контрольной группе – от 8,0 до 9,0%. Спустя 6 лет были достигнуты 6,9 и 8,4% соответственно. Большинство больных получало от одного до трех таблетированных препаратов и инсулин. Чаще других препаратов использовались розиглитазон, метформин, глимеиприд. Инсулин в начале исследования применяли у 50% больных, спустя 6,5 года у 90% больных группы интенсивного лечения и 74% стандартного лечения. По данным VADT определено, что выраженные гипогликемические реакции при СД2 являются одним из основных предикторов инфаркта миокарда, инсульта и смерти от всех причин [5].

Масштабное исследование ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) проводилось в США и включало около 10 000 пациентов с диабетом и повышенным риском ССЗ (наличие одного из макроваскулярных осложнений в анамнезе: состояние после инфаркта миокарда, ишемического инсульта, реваскуляризации, двух из следующих факторов риска: микроальбуминурия, гипертрофия левого желудочка, сужение коронарных или

периферических артерий на 50% или более, а также двух из таких факторов, как повышенный уровень ЛПНП, пониженный – ЛПВП, артериальная гипертензия, курение, ИМТ > 32). Кроме того, условиями для включения в исследование были исходный уровень HbA1c выше 7,5% (в среднем он составлял 8,4%), возраст до 80 лет (составлял 62 года в среднем). Первичной конечной точкой исследования было развитие инфаркта миокарда, ишемического инсульта или смерть вследствие ССЗ. Половина участников были рандомизированы в группу стандартного лечения с целевым уровнем HbA1c от 7,0 до 7,9%, а вторая половина – в группу жесткого контроля гликемии с целевым уровнем A1c менее 6%. Для достижения этих целей применялись все разрешенные для применения медикаменты: инсулин, пероральные сахароснижающие средства, эксенатид, причем в любых сочетаниях (в группе интенсивного лечения 62% больных получали инсулин и от трех до пяти таблетированных препаратов).

Исследование ACCORD было прекращено досрочно, спустя всего три года после старта, по причине повышения риска внезапной смерти у пациентов в группе интенсивного контроля. По результатам исследования с достижением уровня HbA1c < 6% в группе интенсивного лечения по сравнению с группой с целевым значением HbA1c < 7,9% отмечалось увеличение смертности от ССЗ на 22% ($p = 0,04$) [6]. Основной причиной увеличения смертности на фоне интенсивной терапии в настоящее время считают повышение частоты гипогликемий. При анализе общего показателя смертности отмечено, что в общей группе пациентов с СД2 у больных без гипогликемических эпизодов он составил 1,2% в год, а при наличии гипогликемий – 3,3% в год.

Производные сульфаниламочевина (ПСМ) являются наиболее часто назначаемыми препаратами для лечения СД2 [7]. Еще в 1970 г. в исследовании UGDP было отмечено повышение смертности от инфаркта миокарда при лечении тобутамидом – препаратом сульфаниламочевина первого поколения. В настоящее время в клинической практике используются ПСМ второй генерации: гликлазид, глимепирид, глипизид, глибенкламид. Наиболее частым нежелательным эффектом на фоне приема ПСМ является развитие гипогликемии. По данным метаанализа М. Monami и соавт., включившего данные 115 исследований, при использовании препаратов сульфаниламочевина относительный риск смерти от всех причин увеличивается в 1,22 раза в сравнении с другими сахароснижающими препаратами [8].

В исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation trial) участвовали 215 центров из 20 стран. В исследование включались лица с уже диагностированными макро- или микроангиопатиями, или же они имели факторы риска развития этих осложнений. Первичной конечной точкой служили: нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный ишемический инсульт, смерть вследствие ССЗ, нефропатия, ретинопатия. В группе интенсивного лечения величина HbA1c должна была быть ниже 6,5%, при стандартном лечении этот показа-

тель не должен был превышать 7,5%. В качестве сахароснижающего средства назначался гликлазид МВ, к которому в дальнейшем добавлялись метформин, тиазолидиндионы, ингибиторы альфа-глюкозидаз и инсулин. В отличие от исследования ACCORD использовали меньше различных сахароснижающих средств [9]. Также пациенты получали гипотензивную терапию периндоприлом и индапамидом. В исследовании ADVANCE ежегодная частота макрососудистых событий (2,2%) была ниже, чем ожидаемый показатель 3,0%, основанный на предыдущих исследованиях СД2, возможно, вследствие более широкого применения статинов, антигипертензивных и антитромботических препаратов [10].

В исследовании ADVANCE практически достигался такой же уровень HbA1c, как и в ACCORD. Повышение смертности, однако, не наблюдалось. Примечательно, что в исследовании ADVANCE при интенсивном лечении частота тяжелых гипогликемий была ниже, чем в исследовании ACCORD при стандартном лечении (1,0% в год).

В настоящее время в качестве стартовой терапии СД2 при отсутствии специфических противопоказаний рекомендован метформин. В наиболее крупном клиническом исследовании по профилактике осложнений СД UKPDS изучалось влияние метформина и ПСМ на риск развития микро- и макрососудистых осложнений. Было отмечено, что риск микрососудистых осложнений эффективно снижался на фоне коррекции уровня гликемии. Однако только в группе терапии метформином было продемонстрировано благоприятное влияние терапии на сердечно-сосудистые исходы. По результатам 10-летнего наблюдения после завершения исследования UKPDS в группе терапии метформином было отмечено снижение риска инфаркта миокарда на 39% ($p = 0,01$) и общей смертности на 36% ($p = 0,01$) [11].

Согласно современным алгоритмам терапии СД возможно использовать для лечения этого заболевания агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), являющиеся стимуляторами β -клеток поджелудочной железы. Рецепторы к ГПП-1, связанные с G-белком, обнаружены также в нервной системе, сердце, эндотелиальных клетках, макрофагах [12]. Установлено, что воздействие глюкагоноподобного пептида-1 на эти рецепторы оказывает благоприятный эффект на сердечно-сосудистую систему [13]. В частности, *in vitro*-агонисты ГПП-1 стимулировали пролиферацию эндотелиальных клеток в коронарных сосудах. Н. Goto с соавт. (2011) выявили, что продолжительная инфузия агониста ГПП-1 уменьшала новообразования интимы после 4 недель без прибавки в весе или изменения метаболических показателей [14].

Фермент дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4) расщепляет нативный ГПП-1, а ингибиторы этого фермента увеличивают продолжительность действия ГПП-1. В связи с этим ингибиторы ДПП-4 перспективны как кардиопротекторы. В последние годы ингибиторы ДПП-4 наряду с метформином рассматриваются как препараты первой линии в терапии СД [15].

В настоящее время завершены три крупных исследования по оценке влияния ингибиторов ДПП-4 на сердеч-

но-сосудистые исходы: SAVOR-TIMI (саксаглиптин), EXAMINE (алоглиптин) и TECOS (ситаглиптин).

В исследовании SAVOR (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus) приняли участие 16 492 пациента из 26 стран на 5 континентах. Исследование длилось 2,5 года. Все пациенты были старше 40 лет, имели подтвержденный диагноз СД2 и сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе (около 80% всех участников исследования) либо множественные факторы сердечно-сосудистого риска. Пациенты были рандомизированы в две группы: группа, в которой к базовой терапии добавлялось плацебо, либо группа, которая получала 5 мг саксаглиптина в сутки в дополнение к стандартной терапии. Первичные конечные точки исследования: смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркт миокарда, ишемический инсульт.

Вторичные конечные точки: госпитализация по причине сердечной недостаточности, нестабильной стенокардии либо госпитализация для проведения коронарной реваскуляризации. Риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний составил 7,3% в группе саксаглиптина и 7,2% в группе плацебо; риск всех нефатальных сердечно-сосудистых событий – 12,8% в группе саксаглиптина и 12,4% – в группе плацебо. При раздельном анализе для каждой конечной точки значимой разницы с плацебо также не выявлено, за исключением процента госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, риск которой был значимо выше в группе саксаглиптина (3,5% за два года) по сравнению с плацебо (2,8% за 2 года, $p = 0,007$), что требует дальнейшего изучения [16].

В 2013 г. было завершено исследование EXAMINE (EXamination of Cardiovascular Outcomes: Alogliptin vs. Standard of Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome), изучавшее влияние алоглиптина на сердечно-сосудистые исходы у больных СД2, перенесших острый коронарный синдром (инфаркт миокарда или госпитализация по поводу нестабильной стенокардии) в течение 90 дней до рандомизации. В исследовании приняли участие 5 380 человек, длительность наблюдения достигала 40 месяцев. К стандартной сахароснижающей и сердечно-сосудистой терапии добавлялся алоглиптин или плацебо. Первичная конечная точка исследования: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт. Результаты EXAMINE показали кардиоваскулярную безопасность препарата: частота развития событий первичной конечной точки в группе алоглиптина составила 305 эпизодов (11,3%) и была сопоставима с группой плацебо – 316 эпизодов (11,8%) [17]. Исследование TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) было завершено в декабре 2014 г. Его результаты были представлены на конференции ADA в июле 2015 г. В исследование было включено 14 724 пациента с СД2 и сердечно-сосудистой патологией, длительность наблюдения составила 3 года. В качестве первичной конечной точки рассматривались сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации. Результаты исследования

TECOS показали, что добавление ситаглиптина к сахароснижающей терапии оказалось безопасным в отношении риска развития сердечно-сосудистой патологии [18].

В 2014 г. S. Wu и соавт. опубликован метаанализ 50 рандомизированных клинических исследований с участием 55 141 больного СД, целью которого была оценка кардиоваскулярной безопасности ингибиторов ДПП-4. При применении данной группы препаратов в сравнении с плацебо относительный риск общей смертности был одинаков, а при сравнении с другими сахароснижающими препаратами у 20 182 больных отмечена тенденция к его снижению [19].

В ряде исследований было изучено влияние ингибиторов SGLT2 на сердечно-сосудистый риск. Эмпаглифлозин показал положительное влияние на уровень артериального давления [20]. Безопасность эмпаглифлозина изучалась в исследовании EMPA-REG, в котором показано благоприятное влияние этого ингибитора SGLT2 на сердечно-сосудистую систему. Было продемонстрировано снижение сердечно-сосудистой смертности без значительного снижения несмертельного инфаркта миокарда или инсульта [21]. Применение эмпаглифлозина также привело к снижению госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 35% (не включая госпитализации по поводу нестабильной стенокардии). Авторы предполагают, что гемодинамические эффекты данного препарата, в частности снижение артериального давления и снижение объема внеклеточной жидкости, оказывают влияние на сокращение сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности [22].

СД2 является прогрессирующим заболеванием с неуклонным снижением функции β -клетки, что в конечном счете определяет неизбежность инсулинотерапии. Современные руководства рекомендуют раннюю инсулинотерапию с подбором адекватной и эффективной дозы инсулина с последующей своевременной интенсификацией [23].

В то же время экспериментально установлено, что гиперинсулинемия на фоне инсулинорезистентности может отрицательно влиять на эндотелиальную функцию, что в дальнейшем ведет к ремоделированию сердечно-сосудистой системы, приводя к потере эластичности сосудистой стенки, нарушению микроциркуляции, прогрессированию атеросклероза [24].

Тем не менее современные аналоги инсулина показали свою эффективность и безопасность у больных СД2. Исследование L2T3 (Lantus versus Levemir Treat-To-Target Study) – «лечение до цели» аналогами инсулина гларгин и детемир – международное рандомизированное открытое сравнительное исследование в параллельных группах проводилось в 122 центрах из 20 стран в период с 2006 по 2008 г. В исследование было включено 1 230 пациентов, из них 973 рандомизировано. Была продемонстрирована равная эффективность препаратов, в т. ч. по первичной конечной точке – количеству пациентов, достигших целевого уровня $HbA_{1c} < 7\%$ при отсутствии подтвержденных гипогликемий. Достоверных различий по количеству любых и серьезных НЯ, суммарной частоте

и количеству тяжелых и ночных гипогликемий между группами гларгина и детемира выявлено не было [25]. Открытая наблюдательная программа LAURUS 2 продемонстрировала большую эффективность и безопасность применения инсулина гларгин по сравнению с инсулином НПХ у больных с СД2 в повседневной клинической практике. Отмечалось статистически значимое снижение частоты гипогликемий у пациентов, получающих инсулин гларгин, чем у пациентов, получающих инсулин НПХ [26].

Крупнейшие проспективные клинические исследования последних двух десятилетий, оценивающие влияние различных схем интенсификации сахароснижающей терапии на эффективность лечения больных СД2, не показали отрицательного влияния инсулинотерапии на возникновение и прогрессирование ССЗ у этой категории пациентов.

Исследование ORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) было предназначено для оценки эффектов терапии инсулином гларгин на макро- и микроваскулярные события и сердечно-сосудистую смертность у пациентов с ранним СД2 и преддиабетом, а также на риск прогрессирования преддиабета в СД2 по сравнению со стандартной терапией. В исследовании приняло участие 12 537 пациентов с впервые выявленным СД и нарушенной толерантностью к глюкозе. У всех пациентов был высокий риск развития ССЗ. Средняя длительность наблюдения составила 6,2 года. Первичная конечная точка включала сердечно-сосудистую смерть, нефатальный

инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, госпитализацию вследствие сердечной недостаточности и реваскуляризацию. 6 264 участника были рандомизированы в группу, получающую инсулин гларгин, остальные – в группу стандартной терапии. Оценка прогноза по первичным конечным точками не отличалась в группе гларгина от группы стандартной терапии. Данный факт с наиболее высоким уровнем доказательности продемонстрировал безопасность применения инсулина гларгин у пациентов с СД2, большинство из которых являются лицами высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска [27].

В метаанализе D. Kansagara и соавт., включившем оценку результатов 21 исследования с совокупным количеством стационарных пациентов, превышающим 14 700 человек, получавших инсулинотерапию на фоне таких острых состояний, как ИМ, инсульт, травмы головного мозга, или в период выполнения оперативных вмешательств, показано, что терапия инсулином при краткосрочном наблюдении не сопровождалась снижением числа сердечно-сосудистых событий, но и не приводила к увеличению общей и кардиоваскулярной смертности [28].

Таким образом, для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД2 необходимо применять препараты, имеющие достаточную доказательную базу. Продолжается активное изучение новых стратегий лечения больных, которое позволит выбрать максимально эффективную и безопасную терапию.



ЛИТЕРАТУРА

- Дедов И.И. Всероссийский эндокринологический конгресс, 2015 год. Государственный регистр больных СД на 01.01.2015 в России. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J*, 1998, 317: 703-713.
- Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2000 Apr, 23(Suppl. 2): 21-29.
- FDA Guidance for Industry. Diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Available from: www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf.
- Ismail-Beigi F, Moghissi ES. Glycemia management and cardiovascular risk in type 2 diabetes: an evolving perspective. *Endocr Pract*, 2008, 14: 639-643.
- The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, 358: 2545-2559.
- Вербовой А.Ф., Барабанова Н.А. Фармако-эпидемиологический анализ терапии сахарного диабета 2-го типа в амбулаторной практике. *Проблемы эндокринологии*, 2009, 4: 3-6.
- Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(10): 938-953.
- Dluhi RG, McMahon GT. Intensive Glycemic Control in the ACCORD and ADVANCE Trials. *N Engl J Med*, 2008, 358: 2630-2633.
- Woodward M, Patel A, Zoungas S et al. Does glycemic control offer similar benefits among patients with diabetes in different regions of the world? Results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care*, 2011 Dec, 34(12): 2491-2495.
- Holman RR et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2008, 359: 1577-1589.
- Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения : учеб. пос. - 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1032 с.
- Fadini GP, Avogaro A. Cardiovascular effects of DPP-4 inhibition: Beyond GLP-1. *Vascul Pharmacol*, 2011, 55(1-3): 10-16.
- Goto H, Nomiya T, Mita T et al. Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, reduces intimal thickening after vascular injury. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 405: 79-84.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск). *Сахарный диабет*, 2015, 18(15): 1-112.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2013, 369(14): 1317-1326.
- White W et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2013, 369: 1327-1335.
- Merck. Merck announces the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) met primary endpoint. www.merck-newsroom.com/news-release/prescription-medicine-news/merck-announces-trial-evaluating-cardiovascular-outcomes-sit.
- Wu S, Hopper I, Skiba M, Krum H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular outcomes: meta-analysis of randomized clinical trials with 55,141 participants. *Cardiovasc Ther*, 2014, 32(4): 147-158.
- Dixit D, Yoon Y, Volino LR et al. Empagliflozin: a sodium-glucose cotransporter2 inhibitor for treatment of type 2 diabetes. *Am J Health Syst Pharm*, 2015, 72(22): 1943-1954.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Оценка частоты осложнений и смертности при применении эмпаглифлозина в лечении сахарного диабета типа 2. *The New England Journal of Medicine*, 2015, 373(2): 2117-2128.
- Abdul-Ghani M, Del Prato S, Chilton R et al. SGLT2 Inhibitors and Cardiovascular Risk: Lesson Learned From the EMPA-REG OUTCOME Study. *Diabetes Care*, 2016, 39(5): 717-725.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и др. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*, 2011, 4: 6-17.
- Cleland SJ, Petrie JR, Ueda S, Elliott HL, Connell JM. Insulin as a vascular hormone: implications for the pathophysiology of cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 1998 Mar-Apr, 25(3-4): 175-184.
- Залевская А.Г., Вербовая Н.И., Родионова Т.И. и др. Базальная инсулинотерапия у пациентов с сахарным диабетом типа 2 с неудовлетворительным контролем гликемии на пероральной сахароснижающей терапии: результаты прямого сравнительного исследования аналогов инсулина Лантус и Левемир. *Сахарный диабет*, 2010, 2: 106-112.
- Скудаев С.А., Вербовая Н.И. Эффективность применения инсулина гларгин в условиях реальной клинической практики: результаты наблюдательной программы LAURUS-2. *Проблемы эндокринологии*, 2011, 6: 15-20.
- The ORIGIN Trial Investigators. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. *N Engl J Med*, 2012, 367: 319-328.
- Kansagara D, Fu R, Freeman M et al. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Intern Med*, 2011, 154: 268-282.