О.А. ГУСЕВА, А.А. НЕЛАЕВА², Д.М.Н., профессор, Е.А. АЛЕКСАНДРОВА, К.М.Н., Ю.В. ХАСАНОВА¹, К.М.Н.

- ¹ Тюменский государственный медицинский университет
- ² Консультативно-диагностический центр «Эндос», Тюмень

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНСУЛИНА СВЕРХДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ГЛАРГИН 300 ЕД/мл

В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ЭНДОКРИНОЛОГА

Сахарный диабет (СД) – тяжелое хроническое заболевание, распространенность которого во всем мире продолжает неуклонно расти. По последним данным, численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и к концу 2015 г. достигла 415 млн человек. Затраты бюджета на лечение пациентов, у которых развились осложнения диабета, значительно превосходят затраты на пациентов без осложнений. Оптимизировать контроль над экономическим бременем СД позволяют своевременная диагностика, а также эффективная и безопасная современная терапия, в т. ч. инсулинотерапия с применением инсулинов последнего поколения.

Ключевые слова: сахарный диабет, фармакотерапия, инсулинотерапия, гларгин 300 ЕД/мл.

O.A. GUSEVA, A.A. NELAEVA², MD, Prof, E.A. ALEKSANDROVA, PhD in medicine, Yu.V. KHASANOVA¹, PhD in medicine

- ¹ Tyumen State Medical University
- ² Endos Diagnostic Center, Tyumen

Clinical experience in using long-acting human insulin Glargine 300 U/ml in the practice of an endocrinologist.

Diabetes mellitus (DM) is a severe chronic disease which prevalence continues to increase steadily worldwide. According to the latest data, the number of patients with DV worldwide has more than doubled over the past 10 years and by the end of 2015 reached 415 million people. The government expenditure on the treatment of patients who have developed diabetes complications significantly outweigh the expenditure on patients without complications. Timely diagnosis, efficient and safe modern therapy, including insulin therapy with the use of next generation insulin, make it possible to optimize control over the economic burden of DM.

Keywords: diabetes mellitus, pharmacotherapy, insulin therapy, glargine 300 U/ml.

ахарный диабет (СД) – тяжелое хроническое заболевание, распространенность которого во всем мире продолжает неуклонно расти. По последним данным, численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и к концу 2015 г. достигла 415 млн человек. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации (IDF), к 2024 г. СД будут страдать 642 млн человек. Это примерно 10 млн новых заболевших каждый год. На долю СД типа 2 (СД2) приходится от 85 до 90% всех выявляемых случаев заболевания, СД типа 1 (СД1) зарегистрирован у ≈ 10% пациентов. Только в России СД болеют более 10 млн человек. Столь стремительный рост заболеваемости СД послужил причиной принятия Резолюции ООН 61/225 от 20.12.2006 о сахарном диабете, а в 2011 г. - Политической декларации ООН, обращенной к национальным системам здравоохранения с призывом создавать многопрофильные стратегии в области профилактики неинфекционных заболеваний и борьбы с ними, где особое внимание привлечено к проблеме СД как одной из ведущих причин инвалидизации и смертности населения [5, 6].

В Российской Федерации, как и во всех странах мира, отмечается значительный рост распространенности СД. Данные о количестве людей с СД в России до последнего

времени были крайне ограниченны в связи с отсутствием крупных эпидемиологических исследований, поскольку существующий регистр больных учитывает только диагностированные случаи. По данным Федерального регистра СД, в РФ на конец 2016 г. состояло на диспансерном учете 4,35 млн человек (3% населения), из них 92% (4 млн) – с СД2, 6% (255 тыс.) – с СД1 и 2% (75 тыс.) – с другими типами СД. Увеличение распространенности СД2 обусловлено прежде всего резкими переменами в образе жизни современного человека (переедание, гиподинамия) и лежащими в их основе социально-экономическими процессами.

Благодаря крупнейшему в России эпидемиологическому исследованию NATION впервые получены объективные данные о реальной распространенности СД2 в РФ, которая составляет 5,4%, т. е. около 6 млн человек. Из них более половины не знают о своем заболевании, а следовательно, не получают лечения и имеют высокий риск сосудистых осложнений, и около 40% находятся в стадии декомпенсации. Еще около 20% населения находятся в зоне риска, т. к. имеют предиабет. Клинические последствия заболевания, ведущие к ранней инвалидизации и высокой смертности пациентов, хорошо известны это поздние сосудистые осложнения диабета. СД является ведущей причиной развития терминальной почечной недостаточности, потери зрения у людей трудоспособного возраста и нетравматической ампутации нижних конечностей. Кроме того, СД1 и СД2 относятся к заболеваниям с высоким сердечно-сосудистым риском.

Лечение СД приводит к высоким экономическим издержкам. В мире на СД затрачивается порядка 12% общего бюджета здравоохранения. Затраты бюджета на лечение пациентов, у которых развились осложнения диабета, значительно превосходят затраты на лечение пациентов без осложнений. Ключевыми моментами, обеспечивающими контроль над экономическим бременем СД, продолжают оставаться своевременная диагностика, а также эффективная и безопасная терапия современными препаратами, включая последнее поколение инсулинов [12, 13].

Хроническая гипергликемия как ведущий фактор развития поздних осложнений заболевания требует оптимального лечения с достижением целевых метаболических показателей с момента дебюта СД. С учетом данных о связи между компенсацией углеводного обмена и частотой сосудистых осложнений, а также необходимости защиты В-клеток от воздействия проапоптических стимулов использование инсулина при наличии показаний остается эффективным вариантом терапии СД2 и единственным патогенетически обоснованным и жизненно необходимым вариантом терапии СД1. Согласно российским и международным рекомендациям по терапии СД2, инсулин назначается пациентам со значительной недостаточностью В-клеток, выраженной глюкозотоксичностью и непереносимостью и снижением эффективности пероральной сахароснижающей терапии [8, 14]. Основная доказательная база рекомендаций основана на том, что своевременно начатая инсулинотерапия обычно позволяет нормализовать углеводный обмен и, что особенно важно, контролировать гликемию на протяжении длительного времени. Подобное своевременно начатое лечение при снижении уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) приводит к статистически значимому снижению частоты микрососудистых осложнений, а следовательно, обеспечивает длительную защиту органов-мишеней. При этом улучшается качество жизни и снижается вероятность макрососудистых осложнений [1-3].

Согласно консенсусу Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association ((ADA) и Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for Stady (EASD)), базальная инсулинотерапия признана терапией первой линии при недостаточном контроле СД2 в связи с более низким риском развития гипогликемий и увеличения массы тела. Необходимо подчеркнуть, что при рассмотрении эффективности, переносимости и затратности разных вариантов лечения СД инсулинотерапия признана не только самой мощной, но и более экономически выгодной терапией [16].

Давно сформулировано и хорошо известно ключевое правило успешной терапии базальным инсулином – титрация до цели. Однако это правило не всегда соблюдается – одним из самых важных факторов является страх развития гипогликемии в ответ на необходимое увеличение дозы базального инсулина. Сложности под-

бора дозы инсулинов часто связаны с наличием выраженных пиков фармакокинетического профиля препаратов или недостаточной длительностью действия, что в конечном итоге может приводить к гипогликемическим реакциям. Инициация инсулинотерапии может происходить путем расчета дозы в единицах (ЕД) на килограмм массы тела. С увеличением дозы вводимого подкожно инсулина увеличивается и объем инъекции. Это способствует вариабельности абсорбции инсулина из подкожного депо и, как следствие, возникновению непредсказуемых колебаний гликемии, а также появлению чувства дискомфорта в месте инъекции.

Получение с помощью современных высокотехнологичных генно-инженерных методов аналогов человеческих инсулинов стало существенным достижением в возможности управления СД, т. к. снизило риски возникновения указанных осложнений инсулинотерапии за счет улучшенного профиля, наиболее приближенного к профилю действия эндогенного инсулина в здоровом организме. С появлением аналогов инсулина дополнительным важным свойством стала возможность однократного в течение суток введения базального инсулина, что, без сомнений, положительно повлияло на улучшение приверженности пациентов лечению [4, 15].

Туджео СолоСтар® содержит 300 ЕД инсулина гларгин в 1 мл объема в отличие от препарата Лантус[®] СолоСтар[®] (100 ЕД/мл). При этом одинаковое количество единиц действия инсулина содержится в 3 раза меньшем объеме вводимого препарата. Это приводит к уменьшению объема вводимого препарата и площади поверхности подкожного депо. После подкожной инъекции кислотная составляющая препарата нейтрализуется, что приводит к образованию депо из микропреципитата, из которого в свою очередь происходит постепенное высвобождение инсулина гларгин. Уменьшение площади поверхности подкожного депо обеспечивает более медленное высвобождение молекул препарата из преципитата гларгина 300 ЕД/мл по сравнению с таковым преципитата гларгина 100 ЕД/мл, поскольку скорость высвобождения пропорциональна площади поверхности депо. В результате этого применение гларгина 300 ЕД/мл сопровождается более постепенным высвобождением инсулина и, соответственно, более равномерным и длительным периодом активности. Эффективность и безопасность инсулина гларгин 300 ЕД/мл по сравнению с таковыми инсулина гларгин 100 ЕД/мл были представлены в исследовании EDITION, фармакокинетические и фармакодинамические профили инсулина гларгин 300 ЕД/мл у пациентов с СД1 – в исследованиях R.H. Becker et al. [7, 9].

В клинической практике препарат продемонстрировал эффективность в отношении гликемического контроля по результатам оценки HbA1c и глюкозы крови натощак, возможность гибкого графика введения Туджео (в интервале ±3 ч от обычного времени введения) по сравнению с фиксированным (в одно и то же время) [9].

Больная А., 58 лет, домохозяйка.

Клинический диагноз: СД2, индивидуальный целевой показатель гликированного гемоглобина (HbA1c) <7%.

Диабетическая непролиферативная ретинопатия обоих глаз. ИБС. Стенокардия напряжения, ФК II. ХСН I. ФК II. Артериальная гипертензия II стадии, 3 степени, риск 4. Дислипидемия. Ожирение I степени (ВОЗ, 1997). Хронический гастрит, вне обострения. Стеатоз печени. Одноузловой нетоксический зоб. Начальная осложненная катаракта, ангиопатия сетчатки по гипертоническому типу обоих глаз.

Жалобы: постоянная сухость во рту, жажда, общая слабость, утомляемость, подъемы сахара до 18,0 ммоль/л, чувство тяжести в ногах.

Анамнез заболевания: страдает СД2 с 52 лет (6 лет). Получает лечение: таблетки метформин 2000 мг/сут, таблетки глибенкламид 10,5 мг/сут; таблетки аторвастатин 10 мг/сут, таблетки лозартан 100 мг/сут.

Объективный статус: состояние удовлетворительное. ИМТ = 31,17 кг/м 2 . ОТ/ОБ – 0,92. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Периферических отеков нет. Пульс – 78 в минуту, артериальное давление (АД) – 117/90 мм рт. ст.

Результаты лабораторного исследования: клинический анализ крови – без патологии. Клинический анализ мочи – глюкозурия. Биохимический анализ крови: гликемия – 10,2 ммоль/л; креатинин – 85 мкмоль/л; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 65 мл/мин/1,73 м 2 ; холестерин – 5,3 ммоль/л; аспартатаминотрансфераза (AcT) - 19 E/л; аланинаминотрансфераза (AлT) - 27 E/л;общий билирубин - 10,5 мкмоль/л; триглицериды (ТГ) -4,6 ммоль/л; липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) -1,12 ммоль/л; липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) -2,09 ммоль/л; коэффициент атерогенности - 3,7; гликемия через 2 ч после завтрака - 11,4 ммоль/л; гликированный гемоглобин (HbA1c) - 10,9%. Микроальбуминурия (МАУ) - 13,8 мг/сут.

С учетом стажа заболевания, длительной декомпенсации на субмаксимальных дозах таблетированных сахароснижающих препаратов, прогрессирования сосудистых осложнений, стратификации лечебной тактики согласно клиническим рекомендациям «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» пациентке был рекомендован перевод на комбинированную схему лечения с инсулином - продолжить прием таблуток метформин 2000 мг/сут, таблеток глимепирид 1 мг/сут (начальная суточная доза при переводе с другого перорального гипогликемического препарата), инсулин гларгин 300 ЕД/мл был назначен в дозе 16 ЕД 1 р/сут с последующей индивидуальной коррекцией дозы (рекомендованная начальная доза составляет 0,2 ЕД/кг массы тела) [10, 11]. Также было рекомендовано увеличить дозу статинов до 20 мг/сут (аторвастатин), гипотензивная терапия – в прежнем объеме. Эффективность и безопасность препарата инсулин гларгин 300 ЕД/мл оценивались при инициации, интенсификации терапии и на фоне сахароснижающих препаратов. Целями терапии являлись снижение уровня глюкозы крови натощак до целевых значений (<7,0 ммоль/л), снижение уровня гликированного гемоглобина. Последующее 6-месячное наблюдение показало стабильность достигнутых целей контроля гликемии при применении гларгина 300 ЕД/мл. Перевод на инсулинотерапию осуществлялся в условиях специализированного дневного стационара (эндокринологического профиля). Приоритетные направления работы дневного стационара – оказание помощи больным СД, коррекция углеводного обмена, интенсификация терапии, перевод на инсулинотерапию, раннее выявление и проведение первичной и вторичной профилактики сосудистых осложнений. Эффективность лечения повышалась с использованием амбулаторного варианта обучения в школе для больных СД2. Основа лечения - изменение образа жизни, рациональное питание, повышение физической активности, обучение навыкам самоконтроля СД, включая мониторинг концентрации глюкозы в крови. В школе для пациентов с СД пациентка была обучена правильной технике проведения подкожных инъекций, умению купировать гипогликемии и гипергликемии, а также быть настороженной в отношении возможности их развития, умению их заподозрить и распознать. Основные вторичные цели терапии: оценить следующие показатели: ■ динамика уровня глюкозы плазмы (натощак и в ноч-

- ное время);
- мониторинг эффективности сахароснижающей терапии по уровню HbA1c от исходного уровня с течением времени (осуществлялся каждые 3 мес.), оценивался темп снижения уровня HbA1c;
- достижение целевых значений HbA1c < 7% (стратификация лечебной тактики осуществлялась в зависимости от исходного уровня HbA1c);
- частота возникновения гипогликемий (проявляющихся симптомами в дневное и ночное время, бессимптомных и тяжелых);
- суточная доза инсулина, изменение массы тела от исходного уровня;
- динамика гликемических профилей из 8 точек;
- общая безопасность;
- исход, относящийся к пациенту (удовлетворенность) лечением).

На фоне терапии произошли следующие изменения: на 5-й день терапии показатели гликемии натощак снизились с 10,2 до 8,6 ммоль/л, гликемический профиль в течение суток стал более ровным, без выраженных подъемов. Гипогликемий не было. Последовала титрация дозы инсулина гларгин 300 ЕД/мл (увеличение на 2 ЕД с шагом в 4 сут). Повышение дозы глимепирида осуществлялось поэтапно, в соответствии с рекомендациями, под регулярным контролем концентрации глюкозы в крови (с интервалами в 1-2 нед.) до 2 мг/сут, 3 мг/сут, 4 мг/сут. В дальнейшем при контроле гликемии коррекция дозы инсулина гларгин 300 ЕД/мл привела к ее снижению.

Результаты лабораторного исследования через 12 нед. лечения: клинический анализ крови и мочи - без патологии. Биохимический анализ крови: гликемия - 7.2 ммоль/л; креатинин – 69 мкмоль/л; СК Φ – 79 мл/мин/1,73 M^2 ; холестерин – 4,5 ммоль/л; AcT – 18 Е/л; AлT – 22 Е/л; общий билирубин - 9,5 мкмоль/л; ТГ - 1,6 ммоль/л; ЛПВП – 1,2 ммоль/л; ЛПНП – 1,8 ммоль/л; гликемия через 2 ч после завтрака - 9,4 ммоль/л; HbA1c - 8,7%. МАУ -10,0 мг/сут.

Объективный статус через 12 нед. лечения: состояние удовлетворительное. ИМТ = 31,1 кг/м². ОТ/ОБ – 0,91. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Периферических отеков нет. Пульс – 74 в минуту, артериальное давление (АД) – 120/78 мм рт. ст.

Результаты лабораторного исследования через 24 нед. лечения: клинический анализ крови и мочи – без патологии. Биохимический анализ крови: гликемия – 6,2 ммоль/л; креатинин – 66 мкмоль/л; СКФ – 76 мл/мин/1,73 м²; холестерин – 4,5 ммоль/л; АсТ – 18 Е/л; АлТ – 22 Е/л; общий билирубин – 9,5 мкмоль/л; ТГ – 1,6 ммоль/л; ЛПВП – 1,2 ммоль/л; ЛПНП – 1,8 ммоль/л; гликемия через 2 ч после завтрака – 8,4 ммоль/л; НbA1c – 7,1%. МАУ – 12,0 мг/сут.

Объективный статус через 12 нед. лечения: состояние удовлетворительное. ИМТ = 31,1 кг/м². ОТ/ОБ – 0,91. Кожные покровы обычной окраски и влажности. Периферических отеков нет. Пульс – 77 в минуту, артериальное давление (АД) – 120/80 мм рт. ст.

Пациентке была рекомендована в последующем схема лечения: таблетки глимепирид 4 мг/сут, инсулин гларгин 300 ЕД/мл 16 ЕД/сут, метформин 2000 мг/сут, статины 20 мг/сут, гипотензивная терапия – в прежнем объеме.

Как на этапе инициации инсулинотерапии и ее интенсификации, так и в поддерживающий период до 6 мес. пациентка не отмечала дневных или ночных гипогликемий. Влияние на массу тела было незначительным, составив менее 0,6 кг. Лечебный прогресс нашел отражение в показателе HbA1c, который снизился сначала до 8,7%, достигнув промежуточной цели (более резкое снижение было бы опасным), а затем до 7,1%.

Выводы: применение нового базального инсулина гларгин 300 ЕД/мл с длительным и плавным профилем действия в условиях реальной клинической практики доказало свою эффективность и низкий риск гипогликемических осложнений, что открывает широкие возможности для современного лечения пациентов с СД. Таким образом, анализ собственного опыта использования инсулина гларгин 300 ЕД/мл убедил нас в том, что перед началом терапии очень важно совместно с пациентом определить индивидуальные цели лечения и критерии эффективности нового препарата, обучить пациента, обсудить с ним технику инъекций с осмотром. Это очень важно в терапии: минимизирует риск гипогликемий и помогает адекватно оценить динамику лечения. Обязательно следует вовлекать пациентов в процесс лечения, ведь во многом успех терапии зависит от самого пациента, уровня его грамотности, приверженности лечению.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011: 254-287. /Ametov AS. Type 2 diabetes mellitus. Problems and solutions. М.: Geotar-Media, 2011: 254-287.
- Анциферов М.Б. Инновационный комбинированный препарат Галвус Мет (вилдаглиптин + метформин) в лечении сахарного диабета 2 типа. Фарматека, 2009, 17: 30-35. /Antsiferov MB. Innovative Combined Drug Galvumet (Vildagliptin/Metformin hydrochloride) for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. Pharmacy, 2009, 17: 30-35.
- Аметов А.С., Черникова Н.А., Анциферов М.Б. Базальная инсулинотерапия: опыт клинической практики. Фарматека, 2013, 16: 37-41. / Ametov AS, Chernikova NA, Antsiferov MB. Basal Insulin Therapy: Experience in Clinical Practice. Farmateka, 2013, 16: 37-41.
- Кураева Т.Л. Аналоги инсулина в достижении компенсации и улучшении качества жизни детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа. Сахарный диабет, 2010, 3: 147-152./ Kuraeva T.L. Insulin analogues in achieving the compensation and improving the quality of life of children and adolescents with type 1 diabetes. Sakharny Diabet, 2010, 3: 147-152.
- 5. Никонова Т.В. Конгресс ADA 2015 г. в Бостоне (США) обзор основных тем. *Сахарный диа-бет.*, 2015, 18(3): 110-113. /Nikonova TV. The 2015 ADA Congress in Boston (USA): overview of the main topics. *Sakharny Diabet*, 2015, 18 (3): 110-113.
- 6. Аметов А.С., Черникова Н.А. Новые возможности современной базальной инсулинотерапии в лечении пациентов с сахарным диабетом типа 1 и 2: от результатов клинических исследований к реальной практике. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 3: 1-7./ Ametov AS, Chernikova NA. New potential of modern basal insulin therapy for the treatment of patients with type

- 1 diabetes and type 2 diabetes: translating clinical trials into actual practice. M.: GEOTAR-MEDIA. 2016. 3: 1-7.
- Анциферов М.Б. Клиническая характеристика и практические аспекты применения нового базального аналога инсулина гларгин 300 ЕД/мл Туджео Солостар. Фарматека, 2016, 16: 1-5. /Antsiferov MB. Clinical characteristics and practical aspects of the use of a new basal insulin analogue glargine 300 U/ml Toujeo; SoloStar. Farmateka, 2016, 16: 1-5.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Изд. 8-е. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 2017: 1-112./ Algorithms for specialized medical care in diabetes mellitus. 8th Issue. Edited by Dedova II, Shestakova MV. Mayorova AYu. 2017: 1-112.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Туджео Солостар. РУ ЛП-003653 от 30.05.2017./ Patient Information Leaflet for Medicinal Products for Human Use Toujeo Solostar. RU LP-003653, dated May 30, 2017.
- 10. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения глимепирид. П NO15530/O1-131216. /Patient Information Leaflet for Medicinal Products for Human Use Glimepiride. P NO15530 / O1-131216.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения метформин. / Patient Information Leaflet for Medicinal Products for Human Use Metformin.
- 12. Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. Экономический прогноз применения нового аналога инсулина гларгин при сахарном диабете 2 типа. Качественная клиническая практика, 2016, 2: 5-13./ Belousov DYu, Afanasyeva EV. Evaluation of the cost-effectiveness of a new insulin analogue of glargine in type 2 diabetes mellitus. Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika, 2016, 2: 5-13.

- 13. Белоусов Д.Ю., Зырянов С.К. Клинико-экономический анализ базальных аналогов инсулина при сахарном диабете 2 типа в условиях реальной практики. Качественная клиническая практика, 2012, 2: 22-32./Belousov DYu, Zyryanov SK. Clinical and economic analysis of basal insulin analogues in type 2 diabetes mellitus under real-life conditions. Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika, 2012, 2: 22-32.
- 14. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С. и соавт. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет, 2011, 1: 95-105. /Dedov II, Shestakova MV, Ametov AS et al. Consensus of the Council of Experts of the Russian Association of Endocrinologists on the initiation and intensification of sugar suppressing therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Sakharny Diabet. 2011. 1: 95-105.
- 15. Глинкина И.В. LOTUS2: Наблюдательное исследование эффективности и безопасности терапии инсулином гларгин (лантус) в повседневной клинической практике пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, не достигших целевого гликемического контроля на терапии инсулином детемир. Проблемы эндокринологии, 2013, 59: 25-31. /Glinkina IV. LOTUS2: Observational study of the efficacy and safety of insulin glargine (luntus) therapy in the daily clinical practice of patients with type 2 diabetes who have not reached the target glycemic control on detemir insulin therapy. Problemy Endokrinologii, 2013, 59: 25-31.
- 16. Дедов И.И., Омельяновский В.В., Шестакова М.В. и соавт. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации. Сахарный диабет, 2016, 1: 30-43. /Dedov II, Omelyanovsky VV, Shestakova MV et al. Diabetes mellitus as an economic problem in the Russian Federation. Sakharny Diabet, 2016, 1: 30-43.