

Сердечно-сосудистая безопасность препаратов инсулина

Ю.А. Карпов, Е.Г. Старостина

В статье приводятся обзор и критический анализ современных данных о сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающей терапии, и в частности препаратов инсулина. На основании результатов последних крупных исследований проведен сопоставительный анализ сердечно-сосудистых событий и гипогликемий при лечении инсулином гларгином и инсулином деглудеком.

Ключевые слова: сахарный диабет, сердечно-сосудистая безопасность, инсулин, сахароснижающие препараты, гипогликемия, смертность.

Сахарным диабетом (СД) страдает приблизительно 6,5% населения земного шара в возрасте от 20 до 79 лет. Расчетное количество больных СД составляет примерно 300 млн., причем у 85% больных имеет место СД 2-го типа. Это заболевание часто сочетается с ожирением, артериальной гипертонией и дислипидемией – мощными предикторами атеросклероза и его клинических проявлений. Именно сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место среди причин смерти больных СД не только 2-го типа, но и 1-го типа, поэтому их адекватная профилактика и лечение являются одной из важнейших целей лечения СД в широком смысле слова [1].

В крупномасштабных клинических исследованиях (DCCT (Diabetes Control and Complications Trial – Исследование контроля диабета и осложнений) при СД 1-го типа и UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study – Британское проспективное исследование диабета) при СД 2-го типа, а также в ряде других работ) возможность улучшения клинических исходов СД за счет строгого контроля гликемии была доказана только для диабетических микроангиопатий. Было установлено, что их риск коррелирует с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c), который с тех пор является общепризнанным суррогатным, или “мягким” критерием эффективности сахароснижающей терапии. К сожалению, ни в одном из исследований интенсивный контроль гликемии практически не снижал частоту сердечно-сосудистых конечных точек, связанных с макроангиопатиями, т.е. клиническими проявлениями атеросклероза [2–4]. В ходе 10-летнего динамического наблюдения после окончания UKPDS было установлено, что лишь в том случае, когда строгий контроль гликемии достигается сразу после выявления СД 2-го типа и поддержива-

ется в течение 9 лет, отмечается снижение риска не только микроангиопатий, но и инфаркта миокарда, а также снижение общей смертности [5]. Однако при большой длительности СД 2-го типа коррекция гликемии уже не влияет или почти не влияет на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [6, 7]. В ретроспективном исследовании было выявлено, что у больных СД 2-го типа как низкие, так и высокие средние уровни HbA1c ассоциированы с повышением общей смертности и увеличением числа сердечно-сосудистых событий, причем интенсифицированная инсулинотерапия и гипогликемии коррелировали с увеличением смертности [8].

Таким образом, корреляция между диабетическими микроангиопатиями и уровнем HbA1c хорошо доказана, а вот надежные доказательства положительного влияния компенсации СД на сердечно-сосудистые исходы отсутствуют. С учетом этого до последнего времени основное внимание при разработке новых антидиабетических препаратов уделялось именно их сахароснижающему эффекту, а их потенциальное негативное влияние на сердечно-сосудистую систему специально не изучалось. Однако в 2008 г., после появления проблем с безопасностью некоторых уже зарегистрированных или разрабатываемых пероральных сахароснижающих средств, FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США) постановило: при разработке новых препаратов необходимо специально изучать их влияние на сердечно-сосудистый риск. FDA выработало рекомендации по такой оценке, в частности:

1) во всех исследованиях II и III фазы должно проводиться проспективное независимое подтверждение главных сердечно-сосудистых событий (в обязательном порядке – комбинированная конечная точка, включающая сердечно-сосудистую смертность, несмертельный инфаркт миокарда и несмертельный инсульт, но по возможности должны рассматриваться также острый коронарный синдром, неотложная реваскуляризация и др.);

2) ключевым критерием неприемлемого сердечно-сосудистого риска для новых препаратов для лечения СД

Юрий Александрович Карпов – профессор, первый заместитель генерального директора, заместитель генерального директора по науке ФГБУ “РКНПК” Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва.

Елена Георгиевна Старостина – профессор ФУВ Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского.

2-го типа признается верхняя граница 95% доверительного интервала (ДИ) для отношения рисков (ОР) важных сердечно-сосудистых событий $\geq 1,3$;

3) в исследованиях должны включаться подгруппы пациентов с длительным СД, старческого возраста, с нарушением функции почек; период оценки сердечно-сосудистой безопасности должен составлять не менее 2 лет [9]. Новый препарат может быть зарегистрирован, если по результатам сводного анализа всех завершённых исследований верхняя граница двустороннего 95% ДИ для ОР главных сердечно-сосудистых событий для изучаемого препарата относительно препарата сравнения составляет менее 1,8. Если же верхняя граница 95% ДИ находится в диапазоне от 1,3 до 1,8, то FDA указывает на необходимость проведения дополнительных пострегистрационных исследований с оценкой сердечно-сосудистых конечных точек [9]. Описанная ситуация обусловила повышенное внимание к сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих препаратов, особенно инновационных [10]. Хотя инъекционные препараты инсулина формально не подпадают под это постановление, FDA требует от компаний-производителей постоянной регистрации данных о состоянии сердечно-сосудистой системы в ходе исследований II–III фазы [11].

Принимая во внимание изложенное, представляется интересным рассмотреть малоизученный вопрос – сердечно-сосудистую безопасность препаратов инсулина. Оказывает ли введение экзогенного инсулина неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, каковы возможные патофизиологические механизмы такого воздействия? С теоретической точки зрения инсулинотерапия может оказывать потенциальное непрямо негативное влияние на сердечно-сосудистую систему, если она будет сопровождаться увеличением частоты гипогликемий. Однако, как известно, гипогликемии могут быть следствием использования не только инсулина, но и многих других сахароснижающих препаратов; кроме того, в случае гипогликемии факторами, непосредственно повреждающими миокард или сосуды, будут являться низкий уровень глюкозы в крови и сопутствующее гипогликемии повышение артериального давления, но не препарат инсулина как таковой. Еще один механизм возможного неблагоприятного влияния инсулина на сердечно-сосудистую систему может вытекать из известной ассоциации между гиперинсулинемией/инсулинорезистентностью и многочисленными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (дислипидемией, артериальной гипертензией, нарушениями в системе гемостаза и др.), известной как “кардиометаболический синдром”. У здорового человека инсулин, образующийся в поджелудочной железе, сразу попадает в систему воротной вены и в печень, а его концентрации в периферической крови невысоки. При СД, с учетом того, что подкожное введение инсулина в инъекциях создает более высокие, вероятно, нефизиологичные

концентрации инсулина в периферической крови, нельзя исключить возможную ассоциацию периферической гиперинсулинемии с повышением кардиометаболического риска и более быстрым развитием атеросклероза. Последнее может реализовываться через усугубление атерогенной дислипидемии, системного воспаления, нарушений в системе оксида азота, протромботических сдвигов и т.д., детальное обсуждение которых не входит в задачи данной статьи [12].

Какими же доказательными данными располагает современная диабетология в отношении сердечно-сосудистой безопасности препаратов инсулина? Иными словами, есть ли в распоряжении диабетологов и кардиологов результаты каких-либо исследований конечных сосудистых точек на фоне применения тех или иных препаратов?

На протяжении многих десятилетий применения инсулина для лечения больных СД (оно было начато в 1922 г.) данный вопрос специально не изучался. Этому можно найти несколько объяснений. Во-первых, для больных юношеским диабетом (позднее получил название СД 1-го типа) инсулин стал единственным препаратом, спасающим жизнь (по современным представлениям, уровень доказательности I по принципу “всё или ничего”, клинические исследования не требуются) [13]. При СД 1-го типа альтернативы заместительной терапии инсулином не было и нет до настоящего времени, поэтому сравнивать безопасность инсулина и другого сахароснижающего препарата и тем более плацебо не представляется возможным. Во-вторых, вплоть до 1970-х годов не было достаточного опыта использования инсулина при диабете пожилых (позднее получил название СД 2-го типа). В-третьих, сам принцип оценки отдаленной безопасности препаратов по клиническим конечным точкам в рамках проспективных рандомизированных клинических исследований тогда еще не был известен.

Лишь в 1970 г. было опубликовано первое сравнительное проспективное исследование при СД 2-го типа – UGDP (University Group Diabetes Program). В нем сравнивали эффективность и отдаленную безопасность трех групп сахароснижающих препаратов (бигуанида фенформина, препарата сульфонилмочевины толбутамида и инсулина, причем в то время – препаратов бычьего и свиного инсулина без высокой степени очистки). В этом исследовании было продемонстрировано, что инсулинотерапия (даже столь несовершенными препаратами инсулина) не ведет к увеличению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных СД 2-го типа [14]. Примерно 28 лет спустя, в 1998 г., были представлены результаты 10-летнего исследования UKPDS, которые также не подтверждали клинических атерогенных эффектов экзогенно вводимого инсулина у больных СД 2-го типа: в группе, получавшей инсулин, сердечно-сосудистая смертность и частота других сердечно-сосудистых событий не увеличились [3, 5]. Таким

образом, результаты клинической проверки опровергли гипотезу о неблагоприятном действии периферической гиперинсулинемии на развитие макроангиопатий, построенную на патофизиологии метаболического синдрома и ряде противоречивых эпидемиологических данных. Важно, однако, помнить, что в UKPDS были включены относительно молодые больные СД 2-го типа без ишемической болезни сердца, поэтому выводы этого исследования могут распространяться только на аналогичных больных.

С конца 1980-х годов в практику диабетологов вошли так называемые аналоги инсулина – ультракороткие, длительного действия и комбинированные. Эти препараты были созданы для оптимизации режимов интенсифицированной инсулинотерапии за счет укорочения действия инсулина, вводимого перед приемами пищи (препараты ультракороткого действия – лизпро, аспарт, глужизин), и удлинения действия базального инсулина, обеспечивающего фоновую концентрацию инсулина в крови (гларгин, детемир, деглудек). Изменение фармакокинетики аналогов инсулина, приводящее к ускорению или замедлению сахароснижающего эффекта, было достигнуто за счет различных модификаций их молекулы – замены или перестановки одной или нескольких аминокислот в первичной структуре белка инсулина либо присоединения остатков жирных кислот. В предмет настоящей публикации не входит подробный анализ эффективности этих препаратов, однако в целом, согласно данным нескольких систематических обзоров, аналоги инсулина оказались не более эффективными в плане снижения уровня HbA_{1c}, чем стандартные препараты инсулина человека [15–18]. Лишь у больных СД 2-го типа, склонных к повторным “беспричинным” гипогликемиям в ночное время, аналоги инсулина длительного действия могут иметь преимущество перед инсулином человека, способствуя уменьшению частоты клинически манифестных гипогликемий; однако такие пациенты составляют очень небольшой процент от всей популяции больных СД 2-го типа.

В другом открытом рандомизированном клиническом исследовании у 708 больных СД 2-го типа, декомпенсированных при использовании максимально переносимых доз метформина и препарата сульфонилмочевины, сравнивали эффективность и безопасность трех режимов инсулинотерапии: двухфазный инсулин аспарт 2 раза в сутки (235 человек), инсулин аспарт перед тремя основными приемами пищи (239 человек) и базальный инсулин детемир 1 или 2 раза в сутки (234 человека) [19]. Через 3 года была выявлена статистически значимая разница между группами по сердечно-сосудистой смертности (4 летальных исхода в группе двухфазного инсулина, 9 летальных исходов в группе с введением только пищевого инсулина и 1 летальный исход в группе базального инсулина; $p = 0,002$ между тремя группами), причем указанные различия нельзя было связать с уровнем HbA_{1c}. Однако в этом исследовании смер-

ность в целом была очень низкой, что не позволяет сделать надежно обоснованное заключение о превосходстве одной схемы инсулинотерапии над другой. Разница в 3-летней общей смертности между указанными группами при разных режимах инсулинотерапии отсутствовала. Кроме того, не было выявлено статистически значимых различий между группами по частоте стенокардии, в том числе нестабильной, сердечной недостаточности, инсульта, инфаркта миокарда, ишемии миокарда и отека легких.

Еще в одном проспективном исследовании больные СД 2-го типа ($n = 2091$), никогда не лечившиеся инсулином и получавшие как минимум по два пероральных сахароснижающих препарата (метформин, препарат сульфонилмочевины, пиоглитазон или росиглитазон), были рандомизированы в группы лечения либо комбинированным инсулином лизпро микс 2 раза в сутки, либо инсулином гларгином 1 раз в сутки на фоне продолжения пероральной терапии [20]. За 24 нед лечения значимой разницы в количестве пациентов с серьезными нежелательными явлениями со стороны сердечно-сосудистой системы выявлено не было (29% в группе лизпро и 26% в группе гларгина; $p = 0,716$); не отмечалось разницы и в числе летальных исходов (5 случаев в группе лизпро и 1 случай в группе гларгина; $p = 0,218$).

Что касается влияния аналогов инсулина в сравнении с обычными инсулинами на сердечно-сосудистую заболеваемость, сердечно-сосудистую или общую смертность, то при СД 1-го типа эти клинические конечные точки не оценивались, а при СД 2-го типа данные крайне ограничены и не указывают на преимущество аналогов инсулина длительного действия [15, 16]. Одной из немногих работ, в которых сравнивали использование инсулина гларгина со стандартными подходами к ведению (без аналога инсулина) у 12537 больных СД 2-го типа или предиабетом с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, является недавно опубликованное исследование ORIGIN (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention – Снижение частоты конечных точек при начальном назначении гларгина). При медиане наблюдения 6,2 года не было выявлено разницы по частоте сердечно-сосудистых исходов на фоне применения инсулина гларгина и стандартной терапии [21].

Наибольшее внимание в аспекте сердечно-сосудистой безопасности FDA в последнее время уделило новому аналогу инсулина сверхдлительного действия – инсулину деглудеку (зарегистрирован в России). Компания-производитель деглудека выполнила метаанализ 16 исследований III фазы, завершенных к 31 января 2011 г., в которых препарат применялся в виде монотерапии или в комбинации с ультракоротким инсулином аспартом. Оказалось, что применение деглудека сопровождалось увеличением частоты комбинированных главных сердечно-сосудистых конечных точек (сердечно-сосудистая смертность, несмертельный инфаркт миокарда, несмертельный инсульт плюс нестабильная стенокардия) на 10% (ОР 1,10; 95% ДИ 0,68–1,77)

Таблица 1. Снижение риска гипогликемии при лечении деглудеком в сравнении с гларгином у больных СД 2-го типа

Исследования и события	Встречаемость на 1 больного		Изменение абсолютного риска гипогликемий при лечении деглудеком, абс. %	ЧБНЛ*	Относительный риск при лечении деглудеком
	деглудек	гларгин			
Zinman B. et al. [31]	n = 766	n = 257			
тяжелая гипогликемия	0,0026	0,0195	-1,69	59	0,13
все подтвержденные	0,4648	0,4630	+0,18	582	1,00
ночные подтвержденные	0,1384	0,1518	-1,34	75	0,91
Garber A.J. et al. [30]	n = 753	n = 251			
тяжелая гипогликемия	0,0444	0,0428	+0,16	631	1,04
все подтвержденные	0,7950	0,8016	-0,66	153	0,99
ночные подтвержденные	0,3890	0,4630	-7,40	14	0,84

Примечание. Здесь и в табл. 3: * – число больных, которых необходимо лечить деглудеком для уменьшения частоты гипогликемий на 1 случай в сравнении с гларгином; представлено с округлением до целого числа пациентов.

по отношению к препаратам сравнения [22]. FDA был проведен обновленный и дополненный анализ, куда вошли еще шесть продолжавшихся на тот момент длительных исследований деглудека III фазы и еще одно завершённое исследование [23]. По результатам этого анализа было выявлено увеличение риска комбинированных главных сердечно-сосудистых конечных точек на 30% (ОР 1,30; 95% ДИ 0,88–1,93), т.е. верхняя граница 95% ДИ превышала пороговое значение 1,8 [24]. Тот же анализ, проведенный после исключения случаев нестабильной стенокардии из главной комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки, показал, что деглудек увеличивал ее на 67% (ОР 1,67; 95% ДИ 1,01–2,75). Причина этого потенциального побочного эффекта неясна. Одним из предположений является более высокий уровень инсулина в системном кровотоке: так, например, при СД 1-го типа концентрации деглудека в плазме в равновесном состоянии примерно в 50–100 раз выше, чем равновесные концентрации инсулина гларгина (3000–6000 и 60–100 пмоль/л соответственно) [25, 26].

В результате обсуждения этой информации группой экспертов FDA в ноябре 2012 г. была выработана единая рекомендация о том, что после регистрации деглудека необходимо провести специальное исследование по оценке его сердечно-сосудистой отдаленной безопасности. В 2013 г. FDA приняло решение регистрировать деглудек только после завершения этого исследования, что потребует нескольких лет [27]. В отличие от FDA Европейское агентство по лекарствам согласилось с данными компании-производителя (обновленный анализ без продолжения исследований, ОР 1,13; 95% ДИ 0,71–1,80) и сочло, что данных о повышении сердечно-сосудистого риска при лечении деглудеком нет [28]. Расхождение мнений официальных инстанций, занимающихся регистрацией лекарственных средств, по вопросу сердечно-сосудистого риска деглудека привлекло активное внимание медицинской общественности [29].

Вместе с тем применение инсулина деглудека может сопровождаться уменьшением риска гипогликемий, что теоретически положительно сказывается на состоянии сердечно-сосудистой системы. В связи с этим мы проанализировали результаты двух крупных сравнительных исследований деглудека и гларгина – BEGIN Basal-bolus Type 2 и BEGIN Once Long, сопоставив потенциальную пользу препарата (снижение частоты гипогликемий) с потенциальным вредом (возможное увеличение частоты возможных сердечно-сосудистых событий) [30, 31]. Потенциальную пользу выражали в показателе NNT (number needed to treat), который отражает число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ)¹, чтобы избежать одного эпизода гипогликемии – тяжелой, любой подтвержденной или ночной подтвержденной. Индекс потенциального вреда (ИПВ, или NNH, number needed to harm)² отражает число больных, на которых приходится одно дополнительное тяжелое сердечно-сосудистое событие (инсульт + инфаркт миокарда + летальные исходы по сердечно-сосудистым причинам) на фоне лечения конкретным препаратом. Все необходимые количественные данные были взяты из публикаций указанных исследований и приложений к ним [30, 31].

В табл. 1 приведены показатели числа больных, которых необходимо в течение года лечить инсулином деглудеком, чтобы снизить число гипогликемий на 1 эпизод, по сравнению с инсулином гларгином. Кроме того, в таблице представлены показатели снижения абсолютного риска (разность между встречаемостью событий в группе деглудека и гларгина) и относительный риск (отношение, т.е. частное от деления встречаемости событий в группе де-

¹ NNT, или ЧБНЛ, рассчитывается по формуле: 1/разница абсолютного риска конкретного события в группах сравнения, или 1/встречаемость события в основной группе – встречаемость события в контрольной группе.

² NNH, или ИПВ, рассчитывается по формуле: 1/разница абсолютного риска конкретного события в группах сравнения, или 1/встречаемость события в основной группе – встречаемость события в контрольной группе.

Таблица 2. Увеличение частоты основных сердечно-сосудистых событий при лечении деглудеком в сравнении с гларгином у больных СД 2-го типа

Исследования и события	Встречаемость на 1 больного		Изменение абсолютного риска сердечно-сосудистых событий при лечении деглудеком, абс. %	ИПВ**	Относительный риск при лечении деглудеком
	деглудек	гларгин			
Zinman B. et al. [31]	n = 766	n = 257			
MACE	0,0157	0,0078	+0,79	127	2,01
Garber A.J. et al. [30]	n = 753	n = 251			
MACE	0,0170	0,0039	+1,31	77	4,36

Примечание. Здесь и в табл. 3: ** – число больных, которых необходимо лечить деглудеком для увеличения числа сердечно-сосудистых событий на 1 случай в сравнении с гларгином; представлено с округлением до целого числа пациентов.

Таблица 3. Сопоставление потенциальной пользы (снижение риска гипогликемий) и потенциального вреда (увеличение частоты сердечно-сосудистых событий) при лечении деглудеком в сравнении с гларгином: совокупный анализ исследований

События	Встречаемость на 1 больного		Изменение абсолютного риска при лечении деглудеком, абс. %	ЧБНЛ* или ИПВ**	Относительный риск при лечении деглудеком
	деглудек (n = 1519)	гларгин (n = 508)			
MACE	0,0165	0,0059	+1,06	94	2,79
Тяжелые гипогликемии	0,0237	0,0315	-0,78	128	0,75
Все подтвержденные	0,6353	0,6398	-0,45	223	0,99
Ночные подтвержденные	0,2660	0,3110	-4,50	22	0,86

глудека и гларгина). При интерпретации необходимо учитывать следующее: считается, что какой-либо метод лечения приносит реальную клиническую пользу, если ЧБНЛ находится в диапазоне от >0 до <50; при значениях ЧБНЛ от >50 до 100 клиническая польза метода лечения невелика (по мнению некоторых авторов – незначительна), а ЧБНЛ >100 указывает на бесполезность конкретного метода лечения [32–34].

Из приведенных в табл. 1 данных видно, что в исследовании A.J. Garber et al. применение деглудека сопровождалось явной клинической пользой только в отношении числа ночных подтвержденных гипогликемий, но не всех подтвержденных и тем более не тяжелых гипогликемий [30]. В исследовании B. Zinman et al. лечение деглудеком также не сопровождалось клинически значимым уменьшением частоты всех подтвержденных гипогликемий, а по показателям тяжелых и ночных подтвержденных гипогликемий клиническая польза деглудека выглядит весьма скромной: на каждые 59 и 75 больных, леченных деглудеком, отмечается уменьшение частоты этих типов гипогликемий на 1 случай [31]. Обращает на себя внимание, что динамика частоты гипогликемий, выраженная в снижении *абсолютного риска*, практически отсутствует или намного менее впечатляющая, чем снижение *относительного риска* гипогликемий, гораздо более заметное. Такое расхождение характерно для клинических событий, которые в исследуемой популяции в принципе происходят нечасто [32].

В табл. 2 в соответствии с теми же принципами и по тем же показателем проанализировано потенциальное увеличение количества основных неблагоприятных сердечно-

сосудистых событий (major adverse cardiovascular events – MACE) на фоне терапии деглудеком в сравнении с инсулином гларгином в тех же исследованиях.

Как и в предыдущем анализе, из табл. 2 видно, что увеличение абсолютного риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при лечении деглудеком невелико и резко контрастирует с существенным повышением их относительного риска. Однако в отличие от ЧБНЛ величина показателя ИПВ трактуется несколько иначе: на каждые 77–127 больных СД 2-го типа, леченных деглудеком, отмечается возрастание числа сердечно-сосудистых исходов на 1 случай, что считается довольно существенной величиной потенциального вреда. Этот факт и лег в основу обсуждавшегося выше вердикта FDA.

Для получения итоговых результатов, опирающихся на анализ обеих публикаций [30, 31], можно рассчитать все указанные показатели для совокупности данных двух исследований (табл. 3).

Полученные результаты позволяют предположить, что в клинической практике предполагаемый риск, связанный со смертельными исходами от сердечно-сосудистых причин, а также со случаями инфаркта миокарда и инсульта, сопоставим или превышает предполагаемую пользу от применения препарата деглудек, связанную со снижением частоты ночных подтвержденных гипогликемий, в сравнении с применением инсулина гларгина.

Таким образом, вопрос сердечно-сосудистой безопасности инсулинов более или менее серьезно встал после 90 лет их широкого применения. Справедливости ради необходимо подчеркнуть, что этот вопрос возник именно

в связи с применением аналогов инсулина, но не обычного инсулина человека. На сегодняшний день соотношение пользы и риска препаратов инсулина, широко применяемых в клинической практике, несомненно позволяет эффективно и безопасно назначать их больным СД.

Список литературы

1. Старостина Е.Г. Лечение сахарного диабета // Эндокринология: Руководство для врачей / Под ред. В.В. Потемкина. М., 2013. С. 483–514.
2. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // *N. Engl. J. Med.* 1993. V. 329. P. 977–986.
3. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // *Lancet.* 1998. V. 352. P. 837–853.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2010 // *Diabetes Care.* 2010. V. 33. Suppl. 1. P. S11–S61.
5. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes (UKPDS 80) // *N. Engl. J. Med.* 2008. V. 359. P. 1577–1589.
6. Duckworth W., Abreira C., Moritz T. et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2009. V. 360. P. 129–139.
7. ADVANCE Collaborative Group; Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2008. V. 358. P. 2560–2572.
8. Currie C.J., Peters J.R., Tynan A. et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study // *Lancet.* 2010. V. 375. P. 481–489.
9. Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for Industry Diabetes Mellitus: Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. 2008 // <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf>
10. Карпов Ю.А., Шубина А.Т., Макеева Е.И. Сердечно-сосудистая безопасность и эффективность сахароснижающих препаратов, фокус на инновационные препараты // *Рус. мед. журн.* 2011. Т. 19. № 26(401). С. 1640–1646.
11. Owens D.R., Matfin G., Monnier L. Basal insulin analogues in the management of diabetes mellitus: what progress have we made? // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2014. V. 30. P. 104–119.
12. Bornfeldt K.E. 2013 Russell Ross memorial lecture in vascular biology: cellular and molecular mechanisms of diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2014. V. 34. P. 705–714.
13. Бергер М., Старостина Е.Г., Йоргенс В., Дедов И. Практика инсулинотерапии. Берлин; Гейдельберг, 1995.
14. Schwartz T.B., Meinert C.L. The UGDP controversy: thirty-four years of contentious ambiguity laid to rest // *Perspect. Biol. Med.* 2004. V. 47. P. 564–574.
15. Gorter K.J., Van de Laar F.A., Janssen P.G.H. et al. Diabetes: glycaemic control in type 2 (drug treatments) // *BMJ Clin. Evid.* 2012. V. 2012. P. pii 0609.
16. Horvath K., Jeitler K., Berghold A. et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. V. 2. CD005613.
17. Singh S.R., Ahmad F., Lal A. et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis // *CMAJ.* 2009. V. 180. P. 385–397.
18. Siebenhofer A., Plank J., Berghold A. et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. V. 2. CD003287.
19. Holman R.R., Farmer A.J., Davies M.J. et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2009. V. 361. P. 1736–1747.
20. Buse J.B., Wolffenbuttel B.H., Herman W.H. et al. DURAbility of basal versus lispro mix 75/25 insulin efficacy (DURABLE) trial 24-week results: safety and efficacy of insulin lispro mix 75/25 versus insulin glargine added to oral antihyperglycemic drugs in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2009. V. 32. P. 1007–1013.
21. Gerstein H.C., Bosch J., Dagenais G.R. et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia // *N. Engl. J. Med.* 2012. V. 367. P. 319–328.
22. Novo Nordisk. Insulin degludec and insulin degludec/insulin aspart treatment to improve glycaemic control in patients with diabetes mellitus. Briefing Information for the November 8, 2012 Meeting of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee // <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM327017.pdf>
23. Onishi Y., Ono Y., Rabol R. et al. Superior glycaemic control with once-daily insulin degludec/insulin aspart versus insulin glargine in Japanese adults with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: a randomized, controlled phase 3 trial // *Diabetes Obes. Metab.* 2013. V. 15. P. 826–832.
24. U.S. Food and Drug Administration. FDA briefing information, insulin degludec and insulin degludec/aspart, for the November 8, 2012 meeting of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee // <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM327015.pdf> [20 July 2013].
25. Heise T., Bott S., Rave K. et al. No evidence for accumulation of insulin glargine (lantus): a multiple injection study in patients with type 1 diabetes // *Diabet. Med.* 2002. V. 19. P. 490–495.
26. Jonassen I., Havelund S., Ribel U. et al. Insulin degludec: multi-hexamer formation is the underlying basis for this new generation ultra-long acting basal insulin (Abstract 972) // *Diabetologia.* 2010. V. 53. Suppl. 1. P. S388.
27. Novo Nordisk. Company announcement, 10 February 2013 // http://www.novonordisk.com/include/asp/exe_news_attachment.asp?AttachmentGUID=83700060-0ce3-4577-a35a-f3e57801637d
28. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessment report for Tresiba (insulin degludec), 20 September 2012 // http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002498/WC500139010.pdf
29. Schmidt T.A., Rosen C.J., Yudkin J.S. European Medicines Agency must take account of cardiovascular harm associated with degludec insulin // *BMJ.* 2013. V. 346. P. f3731.
30. Garber A.J., King A.B., Del Prato S. et al.; NN1250-3582 (BEGIN BB T2D) Trial Investigators. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial // *Lancet.* 2012. V. 379. P. 1498–1507.
31. Zinman B., Philis-Tsimikas A., Cariou B. et al.; NN1250-3579 (BEGIN Once Long) Trial Investigators. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long) // *Diabetes Care.* 2012. V. 35. P. 2464–2471.
32. Cook R.J., Sackett D.L. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect // *BMJ.* 1995. V. 310. P. 452–454.
33. Laupacis A., Sackett D.L., Roberts R.S. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment // *N. Engl. J. Med.* 1988. V. 318. P. 1728–1733.
34. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. М., 2001. ●