

Национальный экспертный совет по сахарному диабету: нерешенные проблемы и новые возможности терапии сахарного диабета

Галстян Г.Р.^{1,2}

¹ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор – академик РАН И.И. Дедов)

²ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва
(ректор – член-корр. РАН П.В. Глыбочко)

На состоявшемся в июне 2014 г. заседании Национального экспертного совета обсуждались возможности улучшения эффективности и исходов лечения сахарного диабета (СД) с использованием стратегии, ориентированной на пациента помощи при СД. Инсулин деглудек (Тресибя®) – новый базальный аналог инсулина сверхдлительного действия, характеризующийся ровным, стабильным профилем, длительностью действия ≥ 42 ч и низкой вариабельностью сахароснижающего действия, чем обычно используемые базальные инсулины. В программе клинических исследований при СД 1 и 2 типа (СД1 и СД2) инсулин деглудек обеспечивает достижение такого же эффективного гликемического контроля, как и инсулин гларгин, при использовании сопоставимых доз инсулина и более низком риске гипогликемий, а также предоставляет возможность более гибкого дозирования в случае необходимости. Таким образом, применение инсулина деглудек в рутинной клинической практике дает дополнительные преимущества при лечении пациентов с СД1 и СД2. Простой алгоритм титрации инсулина деглудек позволяет индивидуализировать схему лечения максимально в соответствии с потребностями пациента.

Ключевые слова: сахарный диабет; гликемический контроль; базальный инсулин, деглудек; гипогликемия; сердечно-сосудистая безопасность

National advisory board on diabetes mellitus: unsolved issues and new opportunities for diabetes treatment

Galstyan G.R.^{1,2}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

²Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

In June, 2014, the national experts on diabetes mellitus discussed the opportunities to improve the efficacy and outcomes of diabetes treatment using the strategy of patient-oriented care in diabetes. Insulin degludec (Tresiba®) is a new basal ultra-long-acting insulin analogue with a flat, stable glucose-lowering profile, ultra-long duration of action (≥ 42 h) and less within-patient day-to-day variability in glucose-lowering effect compared with currently available basal insulins. In the clinical trials program, insulin degludec convincingly proved an achievement of similar glycaemic control compared with insulin glargine with using the same insulin dose, but with a lower risk of hypoglycaemia and a greater flexibility in the time of dosing on a daily basis, when needed. Thus, the use of insulin degludec in routine clinical practice provides a useful advance in the treatment of type 1 and 2 diabetes. The simple algorithm titration of insulin degludec offers the opportunity to individualize regimen that best meets patient needs.

Keywords: diabetes mellitus; glycaemic control; basal insulin; degludec; hypoglycaemia; cardiovascular safety

DOI: 10.14341/DM20143129-133

Первого июня 2014 г. состоялось заседание Национального экспертного совета, посвященного обсуждению нерешенных проблем и новых возможностей терапии сахарного диабета (СД). Экспертный совет прошел под председательством директора Института диабета ФГБУ ЭНЦ, члена-корреспондента РАН, д.м.н., профессора М.В. Шестаковой при участии: заведующего отделением терапевтических и хирургических методов лечения диабетической стопы ФГБУ ЭНЦ, д.м.н., профессора Г.Р. Галстяна,

заведующей отделением диабетической нефропатии и гемодиализа ФГБУ ЭНЦ, д.м.н., М.Ш. Шамхаловой, заведующего отделением программного обучения и лечения ФГБУ ЭНЦ, д.м.н. А.Ю. Майорова, директора Института детской эндокринологии ФГБУ ЭНЦ, члена-корреспондента РАН, д.м.н., профессора В.А. Петерковой, заведующей кафедрой эндокринологии ФППОВ Первого МГМУ им. Сеченова, д.м.н., профессора Н.А. Петуниной, директора института эндокринологии ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова, д.м.н. Е.Н. Гриневой, вице-

президента Российской ассоциации эндокринологов, члена научного совета РАН и Минздрава России по эндокринологии, заведующей курсом эндокринологии кафедры терапии с ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» МЗ РФ, д.м.н. Л.А. Суплютовой, заведующего курсом эндокринологии ПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, д.м.н., профессора С.А. Догадина.

В рамках заседания экспертного совета обсуждались вопросы эффективности и безопасности терапии СД, а также новые возможности базальной инсулинотерапии на примере нового аналога инсулина сверхдлительного действия деглудек (Тресибя®, Ново Нордиск) (профессор М.В. Шестакова). Большое внимание было уделено нерешенным проблемам инсулинотерапии, сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих препаратов (проф. Г.Р. Галстян) и фармакоэкономическим аспектам терапии сахарного диабета (профессор Р.И. Ягудина). Кроме того, членам совета были представлены результаты международного проекта DAWN2™ (Diabetes Attitudes Wishes and Needs) (д.м.н. А.Ю. Майоров) и результаты образовательной программы «Подготовка врачей общей практики в области лечения сахарного диабета» по вовлечению терапевтов в лечение пациентов с СД2 в России (д.м.н. А.Ю. Майоров).

В своем докладе проф. Г.Р. Галстян подчеркнул, что с каждым годом количество лиц с СД (и особенно СД2), а также пациентов, нуждающихся в инсулинотерапии, становится все больше. Разработаны и постоянно совершенствуются алгоритмы лечения данного заболевания. Четко определены цели контроля. Доказано, что достижение оптимального гликемического контроля является важным аспектом предупреждения и замедления прогрессирования ассоциированных с СД осложнений, а также снижает стоимость лечения. Однако у многих пациентов уровень гликемического контроля остается неоптимальным. Одной из причин этого является несвоевременное начало и интенсификация инсулинотерапии. Так, по данным многоцентрового проспективного наблюдательного исследования Alchieve в России по эффективности и безопасности начала и интенсификации инсулинотерапии с помощью аналогов инсулина у пациентов с СД2 в повседневной клинической практике, уровень HbA_{1c} у пациентов, ранее не получавших инсулинотерапию, достигает 9,7% (данные представлены на информационном портале The Alchieve Resource Centre <http://www.alchieve.com>). Часто поводом для назначения инсулина служит не высокий уровень HbA_{1c} , а ухудшение гликемического контроля [1]. Однако и у находящихся на инсулинотерапии больных, независимо от используемого режима, HbA_{1c} не соответствует рекомендуемым целям (средний HbA_{1c} = 9,5%; от 9,3 до 9,8%) (<http://www.alchieve.com>). Причинами этого могут быть как клиническая инертность врачей, так и негативное отношение пациента к началу лечения инсулином вследствие недостаточного понимания природы заболевания, целей и задач терапии. Кроме того,

как врачи, так и пациенты опасаются развития таких осложнений инсулинотерапии, как гипогликемии и увеличение веса. Более 80% больных СД1 и 45% получающих инсулин пациентов с СД2 испытывают гипогликемии различной степени тяжести, при этом половина гипогликемий приходится на ночное время [2].

Другой проблемой адекватной терапии диабета является недостаточно высокая приверженность пациентов назначенному режиму. По данным международного опроса пациентов с СД, получающих терапию аналогами инсулина GAPP2 (Global Attitudes of Patients and Physicians), страх перед развитием гипогликемии приводит к тому, что многие пациенты нарушают режим дозирования инсулина. Так, результаты опроса в России показали, что каждый 5-й пропускает инъекции, каждый 2-й – откладывает время очередной инъекции более чем на 2 ч и каждый 4-й – снижает дозу инсулина ($p < 0,001$) [3].

Внедрение в клиническую практику аналогов инсулина решило ряд проблем, предоставило возможность достижения сопоставимого по эффективности гликемического контроля при значительном снижении риска гипогликемий (особенно тяжелых), а также сделало терапию более комфортной для пациента. В результате увеличения продолжительности действия препарата до 24 ч современные базальные аналоги инсулина (гларгин, детемир) обеспечивают надежный контроль гликемии при введении 1–2 раза в день. А профиль действия аналогов инсулина ультракороткого действия (хумалог, аспарт, апидра) позволяет вводить их как до, так и после приема пищи.

Тем не менее, проблемы гипогликемий и сложность используемых режимов (особенно при интенсивной терапии) не утратили свою актуальность и все еще остаются значимым барьером на пути достижения адекватного контроля. Так, согласно недавно проведенному международному опросу GAPP2 среди врачей и пациентов с СД2, применяющих традиционно назначаемые базальные аналоги инсулина гларгин и детемир, было установлено, что подавляющее большинство врачей (83%) при выборе инсулина учитывают риск гипогликемии и более половины (56%) предпочитают начинать лечение с более низких доз, чтобы предупредить их развитие [4], при этом упуская необходимость оптимизации дозы инсулина для достижения целевых параметров гликемии.

Инсулин деглудек (Тресибя®) — новый базальный аналог инсулина сверхдлительного действия, образующий при подкожном введении депо из растворимых мультигексамеров, что обеспечивает его сверхдлительное действие ($t_{1/2}$ инсулина деглудек в 2 раза больше, чем у инсулина гларгин (25,4 ч и 12,1 ч соответственно)). Кроме того, внутри-индивидуальная вариабельность действия инсулина деглудек примерно в 4 раза ниже, чем у широко используемого в клинической практике инсулина гларгин [5].

Представленные профессором М.В. Шестаковой данные крупномасштабной международной программы клинических исследований BEGIN™ (семь рандомизированных открытых контролируемых исследований

3-й фазы длительностью 26 или 52 недели, выполненных в дизайне с терапией до достижения цели (не выше), у более 9000 пациентов с СД1 и СД2, 220 пациентов – из России) убедительно продемонстрировали, что инсулин деглудек, используемый как при СД2 в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами, так и в составе базис-болюсной терапии у пациентов с СД1 и СД2, обеспечивает такой же контроль гликемии, как и инсулин гларгин, при более низком риске гипогликемий, особенно подтвержденных ночных эпизодов (частота ночных гипогликемий была в среднем на 26% меньше, чем при использовании гларгина: при СД2 – на 32%, при СД1 – на 17% меньше) [6]. Преимущество инсулина деглудек в отношении частоты ночных гипогликемий как при СД1, так и СД2 наиболее отчетливо проявляется в период поддерживающей терапии. Так, после окончания титрования доз, частота ночных гипогликемий на фоне деглудека была в среднем на 32% ниже, чем при лечении инсулином гларгин (на 25%, 38% и 49% ниже при СД1, ранее получавших и не получавших инсулин пациентов с СД2 соответственно) [6]. М.В. Шестакова подчеркнула, что это очень важное преимущество нового базального аналога инсулина, так как ночные гипогликемии часто остаются нераспознанными и являются неблагоприятными в отношении сердечно-сосудистого риска и риска летального исхода.

Безусловным преимуществом лечения инсулином деглудек, особенно у пациентов, ведущих активный, непредсказуемый образ жизни в связи с нефиксированным графиком работы, командировками или частыми путешествиями, является возможность использования гибкого режима введения (в пределах от 8 до 40 ч) фиксированной дозы инсулина без ущерба для гликемического контроля и безопасности терапии.

Таким образом, ровный, беспииковый профиль нового базального инсулина, его сверхпродленное действие и подтвержденные в отношении гипогликемий преимущества позволили включить деглудек в «Российские алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [7] и рекомендовать его назначение пациентам с СД1 и СД2 в качестве базального инсулина; это касается, прежде всего, лиц с частыми гипогликемиями (особенно ночными) на фоне проводимой ранее терапии, а также у пациентов, стремящихся к достижению нормогликемии, когда снижение риска гипогликемий может быть единственно возможным способом безопасного достижения более строгого контроля.

На вопрос о рекомендациях по началу применения нового инсулина деглудек докладчик подчеркнул, что, учитывая сверхпродленное действие, Тресибя® вводится подкожно 1 раз в день (минимальный интервал между инъекциями должен быть не менее 8 ч, не более 40 ч). Как и при использовании других препаратов инсулина, дозу инсулина Тресибя® рекомендуется подбирать индивидуально в каждом конкретном случае с учетом потребностей пациента на основании среднего (за предшествующие 3 дня) уровня глюкозы плазмы натощак (перед завтраком). Рекомендуемая начальная доза у па-

циентов с СД2, не получавших ранее инсулин, составляет 10 Ед. При переводе пациентов с СД2 с других препаратов базального инсулина, в том числе используемых в составе базис-болюсной терапии, а также с двухфазного инсулина доза базального инсулина пересчитывается в соотношении 1:1. При СД1, если ранее принимаемый базальный инсулин использовался 1 раз в день, доза базального инсулина также пересчитывается в соотношении 1:1. В случае использования предшествующего базального инсулина 2 раза в день и контроле гликемии на момент перевода по уровню HbA_{1c} (<8,0%) доза инсулина деглудек подбирается индивидуально и может потребоваться уменьшение дозы инсулина. У пациентов с СД1 следует также обратить внимание на возможное изменение потребности в инсулине ультракороткого действия в утренние часы в связи с лучшим контролем гликемии натощак и более стабильной концентрацией инсулина в плазме в ранние утренние часы. «В целом – эта тенденция соответствует результатам программы клинических исследований инсулина деглудек, показавшим, что деглудек обеспечивает достижение гликемического контроля аналогично инсулину гларгин при использовании более низких доз (в среднем на 10%)», – отметила М.В. Шестакова.

Используемый в клинических исследованиях и рекомендуемый инструкцией по медицинскому применению алгоритм титрации доз препарата Тресибя® ничем не отличается от традиционно используемого для других базальных аналогов инсулина (табл. 1). Более того, сравнение различных алгоритмов титрации дозы инсулина деглудек у пациентов с СД2 показало одинаковую эффективность и безопасность «простого» алгоритма с коррекцией дозы на основании одного измерения глюкозы плазмы натощак (ГПН) и «поэтапного» алгоритма с подбором дозы на основании трех последовательных измерений ГПН [8]. При этом использование упрощенного алгоритма титрации дает еще больше свободы пациенту в возможности достижения хорошего гликемического контроля, делая терапию еще более удобной при сокращении затрат на контроль гликемии.

Инсулин Тресибя® одобрен в Японии, Европе, (25 стран ЕС) Мексике, Индии, Аргентине, России. Однако, принимая во внимание, что СД является фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности [9], а также данные большинства крупномасштабных популяционных исследований (ACCORD, ADVANCE, VADT), не выявивших достоверного снижения риска

Таблица 1

Алгоритм титрации доз инсулина деглудек (Тресибя®)	
Глюкоза плазмы перед завтраком, ммоль/л*	Коррекция дозы базального инсулина, Ед
≤3,0	-4 (при дозе >45 Ед снизить на 10%)
3,1–3,9	-2 (при дозе >45 Ед снизить на 5%)
4,0–4,9	без изменений
5,0–6,9	+2
≥7,0	+4

* Среднее значение ГПН за последние 3 дня

фатальных макрососудистых осложнений на фоне интенсивного улучшения гликемического контроля [10], в настоящее время подтверждение сердечно-сосудистой безопасности новых препаратов для лечения диабета является обязательным требованием при их регистрации, а проведение клинических исследований по изучению сердечно-сосудистой безопасности новых препаратов непосредственно до или вскоре после их одобрения стало привычной практикой [11, 12]. При этом если относительный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при использовании нового препарата $\geq 1,3$, то для получения одобрения регуляторных органов требуется предоставление дополнительных доказательств его приемлемой сердечно-сосудистой безопасности [11].

Профессор Г.Р. Галстян представил новые требования FDA (Food and Drug Administration) к регистрации новых препаратов для лечения СД, а также данные предварительного анализа основных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (MACE – Major Adverse Cardiovascular Events), таких как смерть от сердечно-сосудистых причин, острый коронарный синдром (острый инфаркт миокарда или госпитализация в результате нестабильной стенокардии) и инсульт. Согласно им, в настоящее время нет никаких доказательств повышенного риска сердечно-сосудистых событий при лечении инсулинами деглудек и деглудек-аспарт, по сравнению с инсулином гларгин и другими препаратами сравнения [13]. Следует особо подчеркнуть, что исходно клинические исследования 3-й фазы инсулина деглудек были спланированы таким образом, что в качестве первичных конечных точек рассматривали только параметры сахароснижающей эффективности и безопасности в отношении риска развития гипогликемий и не предполагали проведения сравнительной оценки частоты сердечно-сосудистых исходов. Кроме того, участие в исследованиях пациентов с СД1 и СД2 без тяжелой сердечно-сосудистой патологии обусловило малое число зарегистрированных MACE. Всего в программе исследований BEGIN™ было зарегистрировано 83 серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых исхода у почти 9000 пациентов. В этом случае показатель относительного риска является недостоверным и не может расцениваться как объективный.

Последующий дополнительный (post hoc) анализ MACE, проведенный после завершения исследований, также не позволил получить объективную оценку относительного сердечно-сосудистого риска. Напротив, он имел ряд существенных методических ограничений, так как не учитывал госпитализации вследствие нестабильной стенокардии, включал исследования как с продолженным периодом наблюдения за регистрируемыми на основании спонтанных сообщений нежелательными явлениями, так и с небольшим (менее 1 года) и неравномерным периодом воздействия (лечения) инсулинами деглудек и гларгин. Подобные ограничения затрудняют

интерпретацию результатов данного анализа и не позволяют сделать какие-либо однозначные выводы.

Учитывая это, а также рекомендации FDA, компания Ново Нордиск инициировала проведение специально спланированного крупномасштабного исследования долгосрочной сердечно-сосудистой безопасности инсулина деглудек (DEVOTE) с участием более 7500 пациентов с СД из 20 стран мира, целью которого является предоставление точных данных его сердечно-сосудистой безопасности (риска инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии, инсульта и сердечно-сосудистой смерти). В исследование планируется включить пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском или подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями. Таким образом, это будет когорта пациентов с СД2 с относительно более высокой вероятностью развития новых сердечно-сосудистых событий.

В заключение члены национального экспертного совета пришли к единодушному мнению, что разработка нового базального аналога инсулина сверхдлительного действия деглудек (Тресибя®) является своевременным и важным достижением, выводящим инсулинотерапию на новый уровень. Внедрение нового препарата инсулина в клиническую практику позволит расширить возможности достижения более устойчивого гликемического контроля (особенно в отношении гликемии натощак) у пациентов с СД1 и СД2, при существенном снижении риска гипогликемий в целом и ночных гипогликемий в особенности, максимально адаптировать инсулинотерапию с учетом жизненных обстоятельств и привычек пациента, предоставляя ему больше удобства и свободы времени введения базального инсулина. С учетом снижения частоты эпизодов гипогликемий, лучшего контроля гликемии натощак и меньшей дозы инсулина можно ожидать также сокращения общих затрат на лечение СД. Учитывая все вышесказанное, эксперты рекомендовали использовать препарат Тресибя® для лечения пациентов с СД1 и СД2, подчеркнув, что, несмотря на пока ограниченный клинический опыт его применения, уникальные преимущества нового инсулина позволят максимально индивидуализировать инсулинотерапию и адаптировать ее к образу жизни пациента.

Информация о конфликте интересов

Статья подготовлена на основании выступлений независимых экспертов, представленных в рамках Национального экспертного совета, прошедшего в июне 2014 г.

Профессор Галстян Г.Р. руководит отделением терапевтических и хирургических методов лечения диабетической стопы ФГБУ ЭНЦ, принимает участие в экспертных советах, международных клинических исследованиях, а также читает лекции от компаний Astra Zeneca, Boeringer Ingelheim, Eli Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi, Servier, Takeda.

Список литературы

1. Evans ML, Sharplin P, Owens DR, Chamberlain GH, Longman AJ, McEwan P. Insulin usage in type 2 diabetes mellitus patients in UK clinical practice: a retrospective cohort-based analysis using the THIN database. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. 2010; 10(4):178–182. doi: 10.1177/1474651410370659
2. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R, et al. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med* 2005;22(6):749–755. doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01501.x
3. Галстян ГР, Брод М. Нарушение дозирования инсулина и частота гипогликемий, купируемых самостоятельно пациентами с сахарным диабетом 2-го типа на фоне лечения базальными аналогами инсулина: результаты исследования GAPP2 в России. Сборник тезисов VI Всероссийского диабетологического конгресса «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий», 2013. [Galstyan GR, Brod M. Narushenie dozirovaniya insulina i chastota gipoglikemiy, kupiruemykh samostoyatel'no patsientami s sakharnym diabetom 2-go tipa na fone lecheniya bazal'nymi analogami insulina: rezul'taty issledovaniya GAPP2 v Rossii. Conference Proceedings: VI All-Russian diabetology congress «Sakharnyy diabet v XXI veke – vremya ob'edineniya usilii». Moscow; 2013.]
4. Brod M, Rana A, Barnett AH. Impact of self-treated hypoglycaemia in type 2 diabetes: a multinational survey in patients and physicians. *Curr Med Res Opin* 2012;28(12):1947–1958. doi: 10.1185/03007995.2012.743457
5. Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldman A, Rasmussen S, Haahr H. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012;14(9):859–864. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01627.x
6. Ratner RE, Gough SCL, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* 2012;15(2):175–184. doi: 10.1111/dom.12032
7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (6-й выпуск). Сахарный диабет. 2013;(1s):1–121. [Dedov I, Shestakova M, Aleksandrov A, Galstyan G, Grigoryan O, Esayan R, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I, Shestakova M (6th edition). *Diabetes mellitus*. 2013;(1S):1–120.] doi: 10.14341/DM20131S1-121
8. Philis-Tsimikas A, Brod M, Niemeier M, Ocampo Francisco AM, Rothman J. Insulin degludec once-daily in type 2 diabetes: simple or step-wise titration (BEGIN: once simple use). *Adv Ther* 2013;30(6):607–622. doi: 10.1007/s12325-013-0036-1
9. International Diabetes Federation. Fact Sheet Diabetes and cardiovascular disease (CVD). 2011. Available from: <http://www.idf.org/node/1191?unode=FCC1DD60-2C39-4D3C-A3C0-85247F1678F3>
10. Ray KK, Seshasai SRK, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet* 2009;373(9677):1765–1772. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60697-8
11. Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Diabetes Mellitus – Evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. US Department of Health and Human Services; 2008. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>
12. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. European Medicines Agency; 2012. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf
13. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. FDA briefing document: NDA 203313 and NDA 203314 (insulin degludec and insulin degludec/insulin aspart). 2012. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM327015.pdf>

Галстян Гагик Радикович

д.м.н., зав. отделением диабетической стопы, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва; проф. кафедры эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

E-mail: foot@endocrincentr.ru