



От контроля гликемии к реальной возможности сохранения жизни

В связи с высокой распространенностью сахарного диабета 2 типа и повышенным риском развития микро- и макрососудистых осложнений у таких пациентов по-прежнему актуален поиск новых подходов к лечению заболевания. На проходившем 2–5 марта 2016 г. в Москве VII Всероссийском конгрессе эндокринологов состоялся симпозиум, организованный при поддержке компании «Берингер Ингельхайм». Российские и зарубежные ученые продемонстрировали преимущества ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, представив данные исследований эффективности и безопасности и собственного клинического опыта применения одного из препаратов этого класса – эмпаглифлозина.



Профессор
А.С. Аметов

Сахарный диабет (СД) 2 типа на сегодняшний день остается широко распространенным заболеванием. Согласно данным Международной федерации диабета в 2014 г. количество больных СД 2 типа составило 387 млн, к 2035-му оно может увеличиться до 592 млн. Это позволяет приравнять заболевание к неинфекционным эпидемиям.

«Когда мы видим эти цифры, важно понимать, каковы будут последствия», – заявил в начале выступления Александр Сергеевич АМЕТОВ, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава России, заслуженный деятель науки Рос-

Могут ли ингибиторы SGLT-2 изменить естественное течение сахарного диабета 2 типа?

сийской Федерации. Так, в 2014 г. в мире зафиксировано 4,9 млн смертей, ассоциированных с СД, что значительно больше количества смертей от рака молочной железы, рака легкого, ВИЧ-инфекции, СПИДа и малярии вместе взятых. СД 2 типа – заболевание со сложным патогенезом. Наиболее изученными патогенетическими механизмами являются инсулинорезистентность и дисфункция бета-клеток.

В настоящее время не вызывает сомнений генетическая основа заболевания. Однако первичный генетический дефект до сих пор не установлен.

Среди факторов риска выделяют особенности диеты во время беременности, внутриутробное артериальное лигирование, материнское ожирение, развитие ожирения впоследствии, старение организма.

Развитию СД 2 типа предшествуют ранние нарушения углеводного обмена. Речь, в частности, идет о нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) и нарушенной гликемии натощак (НГН). Согласно рекомендациям Международного экспертного комитета и Американской диабетической ассоциации (American Diabetes Association – ADA) по оказа-

нию медицинской помощи таким больным НГН устанавливается при уровне глюкозы в плазме крови натощак $\geq 5,6$ и < 7 ммоль/л. Повышение концентрации глюкозы в плазме крови через два часа после нагрузки глюкозой $> 7,8$ ммоль/л свидетельствует о НТГ¹.

Через 10, 15 или 20 лет у пациента с предиабетом чувствительность к инсулину снижается, как следствие, нарастает инсулинорезистентность. Параллельно происходит увеличение секреции инсулина. Компенсаторная функция гиперинсулинемии постепенно снижается, в том числе в результате истощения функции бета-клеток и уменьшения их количества. Гипергликемия прогрессирует. Однако на этом этапе изменения, происходящие под влиянием глюкозотоксичности (нарушение чувствительности к глюкозе, секреции инсулина, его биосинтеза, уменьшение запасов инсулина), еще обратимы.

По мере нарастания глюкозотоксичности развиваются необратимые изменения бета-клеток: апоптоз, амилоидоз, фиброз, жировые включения, уменьшение массы функционирующих клеток. Так,

¹ American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. Suppl. 1. P. S43–S48.



Сателлитный симпозиум компании «Берингер Ингельхайм»

по данным исследований, у пациентов с НГН объем бета-клеток сокращается на 40%, а при СД 2 типа – на 63%².

Уменьшение массы бета-клеток, снижение их функции приводят к гипергликемии, повышению уровня свободных жирных кислот. Глюкозо- и липотоксичность являются основными факторами, которые приводят к эндотелиальной дисфункции, нарушению функций эпителия, поражению сосудов и различных систем организма.

Докладчик отметил, что оптимальное лечение заболевания предполагает контроль гликемии и дисметаболического синдрома (инсулинорезистентности, ожирения, гиперинсулинемии, артериальной гипертензии, дислипидемии, атеросклероза). Это позволит предотвратить микро- и макрососудистые осложнения.

Анализ данных показывает, что в настоящее время для терапии теряются первые 10 лет естественного течения заболевания. Раннее выявление и коррекция нарушений углеводного обмена позволяют предотвратить и отсрочить прогрессирование СД и развитие его осложнений. Об этом свидетельствуют и результаты ряда исследований, показавших, что изменение образа жизни, своевременное назначение сахароснижающих препаратов уменьшают частоту прогрессирования предиабета в диабет.

При выборе тактики лечения нельзя ориентироваться только на показатели гликированного гемоглобина (HbA1c). Уровень HbA1c находится в наибольшей зависимости от среднего показателя уровня глюкозы в крови и не отражает всех значений гликемии. Поэтому у пациентов с удовлетворительным уровнем HbA1c могут отмечаться выраженные колебания гликемии относительно средних значений. Таким образом, необходим многофакторный и индивидуальный подход к лечению.

В настоящее время для терапии СД 2 типа существует большой арсенал лекарственных средств с разными потенциальными возможностями. Профессор А.С. Аметов подробно остановился на применении ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT-2). Механизм действия препаратов данного класса, одним из представителей которого является эмпаглифлозин, направлен на угнетение реабсорбции глюкозы в почках с последующим уменьшением гипергликемии.

Недавно были представлены результаты долгосрочного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования EMPA-REG OUTCOME[®], в котором приняли участие 7020 пациентов с СД 2 типа и высоким риском развития сердечно-сосудистых событий из 42 стран³.

Пациенты, участвовавшие в исследовании, получали стандартную терапию. Из них 50% – инсулин в среднем 50 ЕД. В 42% случаев больные принимали препараты сульфонилмочевины, в 44% – диуретики, в 70–75% – статины. Первичная конечная точка исследования – время до трех неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатального инфаркта миокарда или инсульта.

Эффективность терапии сравнивали в двух группах: группе пациентов, которым в дополнение к стандартной терапии назначали ингибитор SGLT-2 – эмпаглифлозин (компания «Берингер Ингельхайм»), и группе пациентов, которым в дополнение к стандартной терапии назначали плацебо.

Результаты исследования EMPA-REG OUTCOME[®] продемонстрировали, что на фоне приема эмпаглифлозина на 14% снизился риск основных неблагоприятных сердечно-сосудистых

событий (первичная конечная точка). Применение эмпаглифлозина способствовало уменьшению сердечно-сосудистой смертности на 38%, общей смертности – на 32%. Кроме того, число госпитализаций по поводу сердечной недостаточности сократилось на 35%. Исследование показало значительное положительное влияние многофакторного подхода на показатели сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин.

Согласно полученным данным, использование ингибитора SGLT-2 эмпаглифлозина у пациентов с СД 2 типа и высоким риском сердечно-сосудистых событий способствовало снижению избыточной массы тела, систолического артериального давления, уровня HbA1c, триглицеридов, альбуминурии.

Следовательно, максимальную пользу от лечения ингибиторами SGLT-2 могут получить пациенты с СД 2 типа, избыточной массой тела и артериальной гипертензией, не достигшие целей терапии (HbA1c < 7%) на монотерапии метформином, двойной комбинированной терапии пероральными сахароснижающими препаратами и комбинациях с инсулином, в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе.

Далее докладчик рассмотрел клинический случай. Пациент 57 лет, страдает СД 2 типа, ожирением и дистальной диабетической сенсомоторной полинейропатией нижних конечностей. Заболевание диагностировано в 2010 г. Больной получал сахароснижающую терапию: вилдаглиптин + метформин, гликлазид. Показатели углеводного обмена: HbA1c – 8%, гликемия натощак – 9,1 ммоль/л, постпрандиальная гликемия – 11 ммоль/л. У пациента отмечен повышенный уровень липопротеинов очень низкой плотности – 1,18 ммоль/л. Среди показателей гормонального статуса пациента уровень проинсулина составил 4,4 пмоль/л. Сре-

эндокринология

² Butler A.E., Janson J., Bonner-Weir S. et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes // Diabetes. 2003. Vol. 52. № 1. P. 102–110.

³ Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. № 22. P. 2117–2128.



ди маркеров метаболического здоровья повышены уровни лептина (14,08 нг/мл) и грелина (978 пг/мл). При определении антиоксидантного статуса выявлен повышенный уровень глутатионпероксидазы. Пациенту к стандартной терапии (вилдаглиптин 50 мг два раза в день + метформин 1000 мг два раза в день) добавили эмпаглифлозин сначала в дозе 10 мг, потом – 25 мг в день. Препарат гликлазид был отменен через полтора месяца после старта терапии. Результаты суточного мониторинга гликемии до и после назначения эмпаглифлозина продемонстрировали значительное сокращение проявлений глюкозотоксичности. При изучении распре-

деления по длительности 84% значений уровня гликемии находились в целевом диапазоне. Суточное мониторирование гликемии через три месяца терапии эмпаглифлозином показало, что все значения гликемии были в пределах целевых. На фоне терапии препаратом эмпаглифлозин в дозе 25 мг в сутки у пациента снизились проявления липотоксичности: уменьшение области висцерального жира, лишней жидкости, отеков, восстановление соотношения между мышечной и жировой тканью. Согласно полученным данным ингибиторы SGLT-2 можно эффективно комбинировать с другими антидиабетическими препаратами и они хорошо переносятся больными.

В заключение профессор А.С. Аметов отметил, что ранняя терапия нарушений углеводного обмена на стадии предиабета, включающая не только медикаментозную поддержку, но и физическую активность, рациональное питание, необходима для предотвращения развития СД 2 типа, ожирения, сердечно-сосудистых осложнений. Ингибиторы SGLT-2 – класс препаратов, открывающих новые возможности в лечении СД 2 типа. Их отличает независимый от инсулина механизм действия. Дальнейшее изучение эффективности селективных ингибиторов SGLT-2 в лечении СД 2 типа является перспективным направлением современной эндокринологии.



Профессор
Х. Дрексель

Профессор, д.м.н. Хайнц ДРЕКСЕЛЬ (Heinz Drexel) (кафедра медицины и кардиологии Научно-исследовательского института Вивит, Фельдкирх, Австрия, Академическая больница г. Фельдкирх) отметил, что в настоящее время СД 2 типа рассматривают как эквивалент наличия у пациента клинически выраженного сердечно-сосудистого заболевания. Известно, что выраженная гипергликемия и отсутствие компен-

Позиция эмпаглифлозина в лечении СД 2 типа: эффективность, кардиопротекция, нефропротекция и безопасность

сирующих факторов способны вызвать повреждение капилляров, артериол и венозных сосудов. Вследствие этого развиваются микроангиопатии, такие как нефропатия, ретинопатия и нейропатия. В свою очередь макроангиопатия – заболевания крупных и средних артерий – проявляется в виде атеросклероза. Установлено, что атеросклеротические изменения в коронарных сосудах коррелируют с уровнем гликемии⁴. Атеросклеротические изменения артерий крупного и среднего калибра при диабете отмечаются в три раза чаще. Среди осложнений СД первое место занимают заболевания сердца и сосудов. При этом сердечно-сосудистые заболевания считаются наиболее частыми причинами смерти таких пациентов. Сочетание СД с ишемической болезнью сердца прогностически неблагоприятно, особенно при неконтролируемой гликемии⁵.

Таким образом, пациенты с заболеванием коронарных артерий и СД потенциально имеют более плохой прогноз, поэтому требуют специального подхода. При их ведении основной целью терапии является коррекция значений HbA1c, однако также необходимо контролировать уровень липидов (липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов) и показатели артериального давления. На фоне терапии препаратом группы ингибиторов SGLT-2 эмпаглифлозином в первую очередь отмечается достоверно значимое снижение уровня HbA1c. Так, результаты сравнительного исследования показали, что монотерапия эмпаглифлозином в дозе 25 мг в сутки в течение 24 недель способствовала более выраженному снижению показателей HbA1c (-0,85%) по сравнению с монотерапией ситаглиптином (-0,73%) или плацебо⁶. Доказано, что прием эмпаглифлозина ассоциируется со сни-

⁴ Drexel H., Aczel S., Marte T. et al. Is atherosclerosis in diabetes and impaired fasting glucose driven by elevated LDL cholesterol or by decreased HDL cholesterol? // Diabetes Care. 2005. Vol. 28. № 1. P. 101–107.

⁵ Saely C.H., Rein P., Vonbank A. et al. Type 2 diabetes and the progression of visualized atherosclerosis to clinical cardiovascular events // Int. J. Cardiol. 2013. Vol. 167. № 3. P. 776–780.

⁶ Roden M., Weng J., Eilbracht J. et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet Diabetes Endocrinol. 2013. Vol. 1. № 3. P. 208–219.

Джардинс – легкое решение весомых проблем

Джардинс – инновационный препарат класса SGLT² ингибиторов для терапии сахарного диабета 2 типа, который может быть назначен как в монотерапии, так и в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами и инсулином¹

Джардинс

- значимое снижение HbA_{1c}^{2-5} и дополнительно снижение массы тела^{2-5*}
- эффективное дополнение к текущей сахароснижающей терапии, включая метформин, метформин + препараты СМ и инсулин²⁻⁵
- низкий риск развития гипогликемии, обусловленный инсулиннезависимым механизмом действия¹
- удобный прием – 1 раз в сутки¹

Джардинс
(эмпаглифлозин)



¹SGLT2 – натрийзависимый переносчик глюкозы 2 типа

²Гипотетический пациент

*ДЖАРДИНС не предназначен для снижения массы тела

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ДЖАРДИНС

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата Джардинс. Регистрационное удостоверение: ЛП-002735 от 28.11.2014. Торговое наименование: Джардинс. МНН: эмпаглифлозин. Лекарственная форма/состав: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 таблетка содержит активное вещество эмпаглифлозин – 10 мг/25 мг. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. Фармакодинамика: эмпаглифлозин улучшает гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД 2) путем уменьшения реабсорбции глюкозы в почках, уменьшает концентрацию глюкозы в плазме крови натощак и после приема пищи. Инсулиннезависимый механизм действия эмпаглифлозина способствует низкому риску развития гипогликемии. Эффективность эмпаглифлозина не зависит от функционального состояния бета-клеток поджелудочной железы и метаболизма инсулина. Показания к применению: сахарный диабет 2 типа в качестве монотерапии у пациентов с неадекватным гликемическим контролем только на фоне диеты и физических упражнений, назначение которым метформина считается нецелесообразным в виду непереносимости; в качестве комбинированной терапии с другими гипогликемическими средствами, включая инсулин, когда применяемая терапия совместно с диетой и физическими упражнениями не обеспечивает необходимого гликемического контроля. Противопоказания: повышенная чувствительность к любому компоненту препарата, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, СКФ < 45 мл/мин/1,73 м², беременность, период грудного вскармливания, возраст старше 85 лет, применение в комбинации с аналогами глюкагоноподобного пептида 1, детский возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности). С осторожностью: пациентам с риском развития гиповолемии: при применении гипотензивных препаратов (со случаями артериальной гипотензии в анамнезе); при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, приводящих к потере жидкости; у пациентов старше 75 лет; при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином из-за риска развития гипогликемии; при инфекциях мочеполовой системы. Способ применения и дозы: монотерапия или комбинированная терапия: рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг 1 раз в день, внутрь. Если суточная доза 10 мг не обеспечивает адекватного гликемического контроля, она может быть увеличена до 25 мг 1 раз в день. Максимальная суточная доза составляет 25 мг. Особые группы пациентов: при почечной недостаточности с СКФ от 45 до 90 мл/мин/1,73 м² коррекции дозы не требуется. Пациентам с почечной недостаточностью с СКФ < 45 мл/мин/1,73 м² применять препарат не рекомендуется в связи с неэффективностью. Пациентам с нарушениями функции печени коррекции дозы не требуется. Побочное действие: общая частота нежелательных явлений у пациентов, получавших эмпаглифлозин или плацебо в клинических исследованиях, была сходной. Наиболее частой нежелательной реакцией была гипогликемия, отмечавшаяся при применении эмпаглифлозина в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулина. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся со стороны обмена веществ и питания: гипогликемия (при совместном применении с производными сульфонилмочевины или инсулином); гиповолемия. Частые. Инфекционные и паразитарные заболевания: вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции; инфекции мочевыводящих путей. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: учащенное мочеиспускание. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной инструкции по применению препарата Джардинс. Особые указания: препарат ДЖАРДИНС не рекомендуется применять пациентам с сахарным диабетом 1 типа и для лечения диабетического кетоацидоза. В рекомендуемой суточной дозе препарата ДЖАРДИНС содержится 113 мг лактозы, поэтому препарат не следует применять пациентам с такими наследственными нарушениями, как дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Клинические исследования показали, что лечение эмпаглифлозином не приводит к увеличению сердечно-сосудистого риска. При совместном применении препарата ДЖАРДИНС с производными сульфонилмочевины или инсулином может потребоваться снижение дозы производных сульфонилмочевины/инсулина из-за риска развития гипогликемии. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: по рецепту. Информация для специалистов здравоохранения. Для получения дополнительной информации, пожалуйста, обращайтесь в ООО «Берингер Ингельхайм»: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Тел: +7 495 544 50 44

Литература: 1. Инструкция по применению лекарственного препарата Джардинс, пер. уд. ЛП-002735 от 28.11.2014. 2. Roden M et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013;1:208-219. 3. Häring HU et al. Diabetes Care. 2014;37:1650-1659. 4. Häring HU et al. Diabetes Care. 2013;36:3396-3404. 5. Rosenstock J et al. Diabetes Care. 2014;37:1815-1823.

Информация для специалистов здравоохранения

ООО «Берингер Ингельхайм»: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 50 44, факс: +7 (495) 544 56 20
www.boehringer-ingenheim.ru

 Boehringer
Ingelheim



жением систолического артериального давления. В ряде исследований продемонстрирован устойчивый эффект эмпаглифлозина на массу тела. Так, у пациентов на фоне терапии эмпаглифлозином в течение шести месяцев масса тела снизилась на 3 кг, при этом не отмечено тенденции к возвращению к исходному уровню массы тела. После двух лет (104 недель) терапии разница между средними показателями изменения массы тела в группе больных, получавших эмпаглифлозин, и группе больных, принимавших глимепирид, составила 4,6 кг⁷.

При обсуждении кардиопротективного эффекта терапии ингибиторами SGLT-2 профессор Х. Дрексель обратил внимание аудитории на результаты исследования EMPA-REG OUTCOME[®]. В исследовании участвовали пациенты с ишемической болезнью сердца (75%), множественными поражениями коронарных артерий (47%), инсультом в анамнезе (23%), после аортокоронарного шунтирования (24%), с заболеваниями периферических артерий (20%) и сердечной недостаточностью (10%). При этом 57% участников страдали СД 2 типа более 10 лет. Период наблюдения за пациентами в исследовании EMPA-REG OUTCOME[®] составил три года. Кроме первичной конечной точки исследования (смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатального инфаркта или инсульта) оценивались качество жизни пациентов, изменение уровня HbA1c на фоне проводимой терапии. У пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском независимо от наличия или отсутствия сердечной недостаточности в результате применения эмпаглифлозина значительно уменьшились показатели сердечно-сосудистой

и общей смертности, сократилась частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности.

По мнению профессора Х. Дрекслея, в ходе исследования EMPA-REG OUTCOME[®] получены революционные результаты для диабетологии, позволяющие изменить подход к лечению больных СД 2 типа с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Ингибитор SGLT-2 эмпаглифлозин оказывал комплексное воздействие: снижал уровень HbA1c, массу тела, систолическое артериальное давление, альбуминурию, мочевую кислоту.

Согласно современным рекомендациям ADA и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета препаратом первой линии терапии СД 2 типа по-прежнему остается метформин. Препараты второй линии, такие как ингибиторы дипептидилпептидазы 4, пиоглитазон, глиниды, сульфонилмочевина, ингибиторы SGLT-2, практически эквивалентны⁸. Однако результаты последних исследований свидетельствуют, что ингибиторы SGLT-2 являются более предпочтительными по сравнению с другими препаратами второй линии.

Следует отметить, что в литературе неоднократно высказывалось беспокойство по поводу безопасности длительного применения ингибиторов SGLT-2 в отношении функции почек. Наблюдение за пациентами с СД 2 типа и сниженной функцией почек, получавшими эмпаглифлозин, показало, что препарат не оказывает значимого влияния на нее⁹.

В ходе исследования EMPA-REG OUTCOME[®] получены данные об отсутствии ухудшения скорости клубочковой фильтрации у принимавших эмпаглифлозин. Процент пациентов с острой почечной недостаточностью в группах эмпаглифлозина был ниже, чем в группе плацебо.

В целом препарат продемонстрировал благоприятный профиль безопасности. На фоне терапии эмпаглифлозином наблюдалось небольшое увеличение частоты урогенитальных инфекций. Однако данное нежелательное явление легко и эффективно купировалось специальными препаратами. При использовании эмпаглифлозина зафиксирована низкая степень риска развития гипогликемии. Подводя итог, Х. Дрексель подчеркнул, что препараты класса ингибиторов SGLT-2 отличаются уникальным механизмом действия, поэтому необходимы новые исследования их эффективности.

Заключение

Препарат эмпаглифлозин – высокоселективный ингибитор SGLT-2, предназначенный для лечения взрослых пациентов с СД 2 типа.

Эмпаглифлозин блокирует реабсорбцию глюкозы почками, что способствует выведению глюкозы с мочой и снижению уровня глюкозы в крови. Ингибирование SGLT-2 нацелено непосредственно на выведение глюкозы и действует независимо от функции бета-клеток и инсулинорезистентности. Результаты исследований свидетельствуют, что эмпаглифлозин – единственный препарат для лечения СД 2 типа, который продемонстрировал способность снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Применение эмпаглифлозина как в составе монотерапии, так и в составе комбинированной терапии, включая инсулин, способствует достоверно значимому снижению уровня HbA1c, уменьшению массы тела и артериального давления. [®]

Подготовила А. Горчакова

⁷ Ridderstråle M., Andersen K.R., Zeller C. et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial // Lancet Diabetes Endocrinol. 2014. Vol. 2. № 9. P. 691–700.

⁸ Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes // Diabetes Care. 2015. Vol. 38. № 1. P. 140–149.

⁹ Barnett A.H., Mithal A., Manassie J. et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet Diabetes Endocrinol. 2014. Vol. 2. № 5. P. 369–384.