


Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 в современной российской практике

А.С. Аметов, ORCID: 0000-0002-7936-7619, e-mail: alexander.ametov@gmail.com

Н.А. Черникова , ORCID: 0000-0002-0562-8396, e-mail: nachendoc@yandex.ru

О.А. Кнышенко, ORCID: 0000-0003-0501-0307, e-mail: knishenko.olga@yandex.ru

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Выбор тактики лечения сахарного диабета 2-го типа осуществляется персонализировано, исходя из современных российских и международных алгоритмов по ведению таких пациентов. Учитывая исходный уровень декомпенсации заболевания на момент постановки диагноза (по уровню гликированного гемоглобина), большинству пациентов с сахарным диабетом 2-го типа на момент инициации терапии уже требуется комбинированное лечение как минимум двумя сахароснижающими препаратами. В современных условиях, исходя из принципов доказательной медицины, приоритет отдаваться препаратам с низким риском развития гипогликемических состояний и не влияющим или снижающим массу тела. В данной статье рассматривается класс ингибиторов дипептидилпептидазы-4, вошедших в клиническую практику с 2006 г. для лечения пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, с акцентом на препараты, применяемые в Российской Федерации. На сегодняшний день в нашей стране используется семь представителей класса ингибиторов дипептидилпептидазы-4. Приведены результаты основных рандомизированных клинических исследований (SAVOR-TIMI 53, EXAMINE, TECOS, CAROLINA), в которых изучалась сердечно-сосудистая безопасность ингибиторов дипептидилпептидазы-4, показавшая внутрикласовую неоднородность в отношении данных по частоте госпитализаций по причине хронической сердечной недостаточности. Также приводятся данные по сердечно-сосудистой нейтральности в отношении основного комбинированного сердечно-сосудистого исхода – MACE, включающего в себя сердечно-сосудистую смертность, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт. Серьезной проблемой является выбор эффективной сахароснижающей терапии для особых групп пациентов, в силу профессии которых безопасность назначаемых им препаратов играет ключевую роль. Обладая высокой эффективностью и уникальным глюкозозависимым механизмом действия, гарантирующим низкий риск развития гипогликемических состояний и высокую безопасность, препараты данной группы прочно заняли свою нишу среди приоритетных сахароснижающих лекарственных средств.


Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, гипогликемические состояния, гипогликемии, безопасность, эффективность

Для цитирования: Аметов А.С., Черникова Н.А., Кнышенко О.А. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 в современной российской практике. *Медицинский совет*. 2020;(7):14–18. doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-14-18.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in modern domestic practice

Alexander S. Ametov, ORCID: 0000-0002-7936-7619, e-mail: alexander.ametov@gmail.com

Natalia A. Chernikova , ORCID: 0000-0002-0562-8396, e-mail: nachendoc@yandex.ru

Olga A. Knyshenko, ORCID: 0000-0003-0501-0307, e-mail: knishenko.olga@yandex.ru

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

The choice of treatment of diabetes mellitus type 2 is personalized, based on modern Russian and international algorithms for management of such patients. Given the initial level of decompensation of the disease at the time of diagnosis (at the level of glycated hemoglobin), most patients with type 2 diabetes at the time of initiation of therapy requires the combined treatment, at least two antidiabetic drugs. In modern conditions, on the basis of evidence-based medicine, priority should be given to drugs with a low risk of hypoglycemic conditions and do not affect or reduce body weight. In this article we consider a class of inhibitors of dipeptidyl peptidase 4, which entered into clinical practice since 2006 for the treatment of patients suffering from diabetes mellitus type 2, with an emphasis on drugs used in the Russian Federation. Today in our country there are seven members of the class of inhibitors of dipeptidyl peptidase 4. The results of the major randomized clinical trials (SAVOR-TIMI 53, EXAMINE, TECOS, CAROLINA), which studied the cardiovascular safety of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, showed the intra class heterogeneity with respect to data on the frequency of hospitalizations due to chronic heart failure. Have proven cardiovascular neutrality in relation to the primary combined cardiovascular outcome was MACE, including cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction and nonfatal stroke. A major problem is the choice of effective glucose-lowering therapy to special patient groups. Assign their profession the safety of drugs plays a key role. With its high efficiency and unique glucosidation mechanism of action, guaranteeing a low risk of hypoglycemia and high safety, the drugs of this group has firmly taken its niche among the priority hypoglycemic drugs.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, type 2 diabetes, T2DM, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, IDPP-4, hypoglycemic conditions, hypoglycemia, effectiveness, safety

For citation: Ametov A.S., Chernikova N.A., Knyshenko O.A. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in modern domestic practice *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(7):14–18. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-7-14-18.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время сахарный диабет 2-го типа (СД2) называют пандемией XXI в.: он является одним из наиболее распространенных заболеваний, приводящих к инвалидизации трудоспособного населения и сокращению продолжительности жизни. По данным Федерального регистра Российской Федерации (РФ) за 2018 г., было зарегистрировано почти 300 тыс. новых случаев СД 2-го типа, а на сегодняшний день данным заболеванием в РФ страдает около 4,78 млн людей¹. Каждый второй пациент с СД2 не достигает индивидуальных целевых значений гликемии на получаемой терапии. Кроме того, высок процент скрытых бессимптомных гипогликемий².

ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ, ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ И ВЫБОР АНТИДИАБЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Грозным побочным эффектом сахароснижающей терапии является гипогликемия [1]. В той или иной форме гипогликемические события развиваются у каждого пятого пациента с СД 2-го типа [2].

В 2014 г. на базе ФГБОУ ДПО РМАНПО (Аметов А.С., Черникова Н.А., Ермакова Е.А., Пуговкина Я.В.) было проведено исследование: из 80 пациентов с установленным диагнозом СД 2-го типа и находящихся на комбинированной сахароснижающей терапии, включающей в себя прием препаратов сульфонилмочевины (ПСМ), были получены следующие данные: у 63% зарегистрированы гипогликемические состояния. Из этих 63% более чем у половины пациентов (51%) гипогликемии протекали бессимптомно³.

В 2019 г. в Journal of Diabetes Investigation было опубликовано исследование японских диабетологов с участием более 7,9 млн пациентов с СД 2-го типа на комбинированной терапии, в том числе ПСМ и инсулинах, с фиксацией конечной точки в виде тяжелой гипогликемии, требующей посторонней помощи. Было зафиксировано 48118 событий, и рассчитанный абсолютный риск возникновения острого коронарного синдрома (ОКС) в первые 10 дней после перенесенной тяжелой гипогликемии достиг 10,6% на 1000 человеко-лет (рис. 1) [3].

Представленные выше данные в очередной раз демонстрируют, что в приоритете выбора сахароснижающей терапии сегодня лежит максимальная безопасность в отношении риска развития гипогликемии. В связи с чем Американская диабетическая ассоциация (ADA), Европейская ассоциация по изучению сахарного диабета (EASD) и Российская ассоциация эндокринологов (РАЭ) в алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом в 9-м выпуске (дополненном)

рекомендуют к выбору специальные классы препаратов с низким риском гипогликемий (рис. 2) [4–6].

К списку безопасных классов препаратов относятся: инкретин-направленная терапия (идПП-4 и арГПП-1), ингибиторы НГЛТ-2 и тиазолидиндионы [6].

ГЛЮКОЗОЗАВИСИМЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ ДПП-4

В России и в мире уже более 10 лет применяется класс ингибиторов ДПП-4, относящийся к инкретин-направленной терапии.

Гормоны семейства инкретинов секретируются в кишечнике в течение суток, их концентрация повышается в ответ на прием пищи. Инкретины являются частью внутренней физиологической системы регуляции гомеостаза глюкозы. При нормальной или повышенной концентрации глюкозы в крови инкретины способствуют увеличению синтеза инсулина, а также его секреции бета-клетками поджелудочной железы за счет сигнальных внутриклеточных механизмов, ассоциированных с цАМФ. ГПП-1 также способствует подавлению повышенной секреции глюкагона альфа-клетками поджелудочной железы [7, 8]. Снижение концентрации глюкагона на фоне повышения концентрации инсулина способствует уменьшению продукции глюкозы печенью, что в итоге приводит к уменьшению гликемии. При низкой концентрации глюкозы в крови перечисленные эффекты инкретинов на выброс инсулина и уменьшение секреции глюкагона не наблюдаются [9].

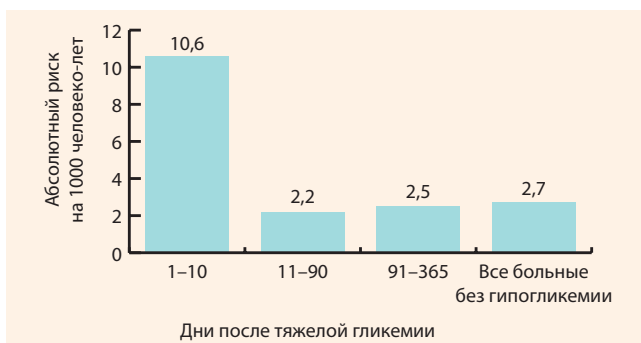
ИНГИБИТОРЫ ДПП-4 В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В настоящее время в мире зарегистрировано 12 препаратов, относящихся к классу идПП-4 (табл. 1).

Класс идПП-4 широко изучен. Имеются результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) по большей части применяемых препаратов. За классом закреплено эффективное и безопасное снижение гликемии, включая ее вариабельность, нейтральное действие на вес, благоприятное влияние на липидный профиль, сердечно-сосудистая нейтральность и нефропротективное

● **Рисунок 1.** Увеличение риска ОКС в ранние сроки после развития гипогликемии

● **Figure 1.** Increased risk of Acute Coronary Syndrome (ACS) at the early stages after the development of hypoglycaemia

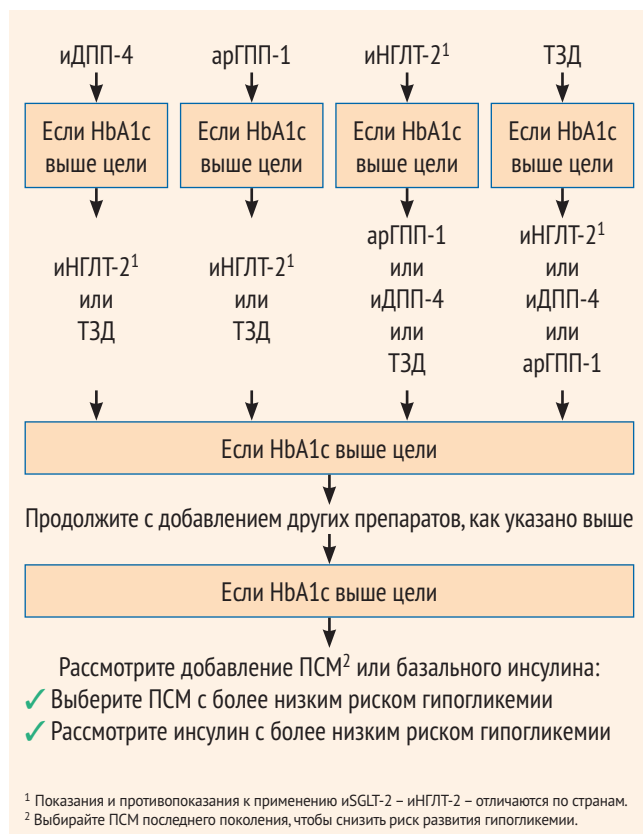


¹ Федеральный регистр больных сахарным диабетом. 2020. Режим доступа: <http://www.diaregistry.ru/>.

² Ермакова Е.А. Влияние гликемии на вариабельность сердечного ритма у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ишемической болезнью сердца: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.02. М.; 2017. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/vliyaniye-glikiemii-na-variabelnost-serdechnogo-ritma-u-patsientov-s-sakharnym-diabetom-2-go-t>.

³ Там же.

- **Рисунок 2.** Выбор сахароснижающего препарата у пациентов с СД 2-го типа: цель терапии – минимизация риска гипогликемий
- **Figure 2.** The choice of a hypoglycaemic drug in patients with type 2 diabetes: the therapy is aimed to minimize the risk of hypoglycaemia



действие [9]. У двух представленных препаратов – саксаглиптина и алоглиптина – есть особенности в отношении влияния на частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (СН), которые являются ограничением для назначения пациентам с СД 2-го типа и ХСН [10–13].

Результаты клинических исследований по ситаглиптину, линаглиптину, вилдаглиптину показывают нейтральное влияние на частоту госпитализаций по ХСН, нейтральное действие на МАСЕ (сердечно-сосудистая смертность, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт), что подтверждает их благоприятный профиль безопасности [14–16].

С 2016 г. на территории РФ стал применяться еще один представитель класса, указанный в *табл. 1*, – гозоглиптин, включенный в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) [17]. По результатам исследования, проведенного в 27 клинических центрах, включающего в себя 299 пациентов с СД 2-го типа, была проанализирована эффективность и безопасность данного препарата как на этапе монотерапии, так и в комбинированной терапии с метформином [18, 19]. По его результатам была показана сопоставимость препарата с вилдаглиптином как в монотерапии, так и в комбинации с метформином по динамике гликированного гемоглобина (HbA1c). В группе терапии гозоглиптином в режиме монотерапии целевого уровня HbA1c <7% добились 41,5% пациентов, а при изучении комбинации с метформином данная доля составила 54,6%. Пациенты в группе монотерапии вилдаглиптином достигли целевого уровня HbA1c в 44,5%, а в комбинации с метформином – 55,4%, что продемонстрировало высокую эффективность отечественного IDPP-4.

- **Таблица.** IDPP-4, зарегистрированные для применения
- **Table.** DPP-4 inhibitor authorized for use

МНН	Торговое наименование	Компания-производитель	Год регистрации	Страна использования	Доступность в РФ	Доза (с нормальной СКФ)	Фиксированные комбинации
Ситаглиптин	Янувия, Кселевия, Яситара	Merck & Co.	2006	Весь мир	+	100 мг 1 р/д	Метформин Симвастатин
Вилдаглиптин	Галвус	Novartis	2007	Весь мир, кроме США	+	50 мг 2 р/д	Метформин
Саксаглиптин	Онглиза	AstraZeneca	2009	Весь мир	+	5 мг 1 р/д	Метформин Дапаглифлозин
Алоглиптин	Випидия	Takeda	2010	Весь мир	+	25 мг 1 р/д	Метформин Пиоглитазон
Линаглиптин	Тражента	Boehringer Ingelheim	2011	Весь мир	+	5 мг 1 р/д	Метформин Эмпаглифлозин
Тенелиглиптин	Tenelia	Mitsubishi Tanabe Pharma	2012	Япония, Южная Корея, Индия		20 мг 1 р/д	
Анаглиптин	Suiny	Sanwa Kagaku Kenkyusho	2012	Япония		200 мг 2 р/д	
Гемиглиптин	Земигло	LG Life Sciences	2012	Южная Корея, Индия		50 мг 1 р/д	Метформин
Трелаглиптин	Zafatek	Takeda	2015	Япония		100 мг 1 р/нед	
Омариглиптин	Marizev	Merck & Co.	2015	Япония		25 мг 1 р/нед	
Гозоглиптин	Сатерекс	Pfizer – SatRx	2016	Российская Федерация	+	20–30 мг 1 р/д	Метформин*
Эвоглиптин	Эводин	Dong-A	2016	Южная Корея, Российская Федерация	+	5 мг 1 р/д	Метформин*

* На момент подписания номера в печать препарат находится в стадии получения регистрационного удостоверения.

В настоящее время в 45 лечебных учреждениях России 2240 пациентов с СД 2-го типа получают гозоглиптин. Длительность наблюдения составляет 6 месяцев, изучаются показатели гликемического профиля, достижения целевого уровня гликемии, число гипогликемий. Первые результаты демонстрируют благоприятный профиль.

В нашей стране используются семь представителей класса иДПП-4: ситаглиптин, саксаглиптин, вилдаглиптин, линаглиптин, алоглиптин, гозоглиптин, эвоглиптин. С учетом высокого профиля безопасности, глюкозозависимого сахароснижающего действия, низкого риска развития нежелательных явлений [20] данный класс препаратов в будущем будет расширяться и активно назначаться у разных категорий лиц с СД 2-го типа, включая особые группы.

ОСОБЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ

Отдельно хочется отметить пациентов, чья профессиональная деятельность связана с управлением транспортными средствами, требующими повышенной концентрации внимания в течение длительного времени. К ним относятся лица летных профессий, работники железнодорожного транспорта. Рабочий график, включающий в себя ночные смены, стрессовые ситуации, отсутствие режима питания и его несбалансированность, гиподинамия способствуют развитию нарушений различных видов обмена, включая углеводный. При несвоевременной диагностике и нерационально подобранной терапии здоровье и пригодность данной категории пациентов может оказаться под угрозой, как и обеспечение безопасности движения. К таким особым группам пациентов применяются строгие критерии профнепригодности, и такие заболевания, как СД типа 1 и 2 с осложнениями или протекающий с острыми состояниями, ожирение 3-й степени и др. не совместимы с профессиональной деятельностью [21]. С учетом особенностей, имеющих в профессии, к принимаемым такими пациентами препаратам предъявляются соответствующие требования. В первую очередь они касаются высокого уровня безопасности лекарственных средств.

Во многих странах лицам летных профессий, сотрудникам железнодорожного транспорта в качестве антидиабетической терапии назначаются препараты с доказанным низким риском гипогликемий, к которым относятся иДПП-4⁴. Своевременно начатый комплекс мероприятий, включающий в себя изменение образа жизни и рационально подобранную фармакотерапию, позволяет продлевать профессиональное долголетие и физическое здоровье.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Связанные с СД 2-го типа и его осложнениями медицинские, социальные и экономические проблемы требуют поиска мер, направленных на уменьшение потерь от данной патологии. Безусловно, лечебная тактика у пациентов с СД 2-го типа, в том числе впервые выявленным, включает в себя изменение образа жизни (рациональное питание и расширение режима физической активности) и обучение принципам управления заболеванием. Однако на сегодняшний день перед специалистами стоит проблема управления нарушением углеводного обмена в рамках персонализированного подхода, которая может быть решена с помощью комбинации различных сахароснижающих препаратов, основываясь на этиопатогенетическом подходе. В условиях полипрагмазии, когда к получаемой многокомпонентной терапии добавляются еще и антидиабетические препараты, последние должны демонстрировать благоприятный профиль эффективности и безопасности. Подобным качеством обладают инновационные лекарственные средства группы ингибиторов ДПП-4, что позволяет назначать их особым группам пациентов, а также в ситуациях, когда возможности сахароснижающей терапии крайне ограничены.

Поступила / Received 10.04.2020
Поступила после рецензирования / Revised 22.04.2020
Принята в печать / Accepted 25.04.2020

⁴ UK Civil Aviation Authority, Medical Department. 2018. Available at: [https://www.caa.co.uk/uploadedFiles/CAA/Content/Standard_Content/Metabolic_and_Endocrinology/Files/v5.0%20Nov%202018%20Diabetes%20Guidance%20Material.pdf](https://www.caa.co.uk/uploadedFiles/CAA/Content/Standard_Content/Medical/Metabolic_and_Endocrinology/Files/v5.0%20Nov%202018%20Diabetes%20Guidance%20Material.pdf).

Список литературы

1. Недосугова Л.В., Петунина Н.А. Комбинированная пероральная сахароснижающая терапия: эффективный и безопасный выбор. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;(5):58–64. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/kombinirovannaya_peroralnaya_sakharosnizhayushchaya_terapiya_effektivnyy_i_bezopasnyy_vybor.html.
2. Simon D., de Pablos-Velasco P., Parhofer K.G., Gönder-Frederick L., Duprat Lomon I., Vandenberghе H. et al. Hypoglycaemic episodes in patients with type 2 diabetes – risk factors and associations with patient-reported outcomes: The PANORAMA Study. *Diabetes Metab*. 2015;41(6):470–479. doi: 10.1016/j.diabet.2015.08.007.
3. Nishioka Y., Okada S., Noda T., Myojin T., Kubo S., Ohtera S. et al. Absolute risk of acute coronary syndrome after severe hypoglycemia: A population-based 2-year cohort study using the National Databased in Japan. *J Diabetes Investig*. 2020;11(2):426–434. doi: 10.1111/jdi.13153.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й вып. (доп.). *Сахарный диабет*. 2019;22(1):1–144. doi: 10.14341/DM221S1.
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. *Diabetes Care*. 2020;43(1):1–2. doi: 10.2337/dc20-Sint.
6. Buse J.B., Wexler D.J., Tsapas A., Rossing P., Mingrone G., Mathieu Ch. et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020;43(2):487–493. doi: 10.2337/dci19-0066.
7. Лазарева Н.Б. Ингибиторы дипептидилпептидазы 4: взгляд клинического фармаколога. *Медицинский совет*. 2016;(19):11–121. doi: 10.21518/2079-701X-2016-19-114-121.
8. Чорбинская С.А., Петунина Н.А., Трунина Е.Н. Современные возможности в лечении больных сахарным диабетом 2-го типа. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2010;(1):90–95. Режим доступа: <http://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/473>.
9. Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Применение ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в клинической практике. *Consilium Medicum*. 2019;21(4):40–44. doi: 10.26442/20751753.2019.4.190349.
10. Cahn A., Cernea S., Raz I. An update on DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2016;21(4):409–419. doi: 10.1080/14728214.2016.1257608.
11. Scirica B.M., Braunwald E., Raz I., Cavender M.A., Morrow D.A., Jarolim P. et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014;130(18):1579–1588. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389.
12. Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E., Steg P.G., Davidson J., Hirshberg B. et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317–1326. doi: 10.1056/NEJMoa1307684.
13. White W.B., Cannon C.P., Heller S.R., Nissen S.E., Bergenstal R.M., Bakris G.L. et al.; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327–1335. doi: 10.1056/NEJMoa1305889.

14. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W., Buse J.B., Engel S.S., Garg J. et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(3):232–242. doi: 10.1056/NEJMoa1501352.
15. Santamarina M., Carlson C.J. Review of the cardiovascular safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the clinical relevance of the CAROLINA trial. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;15:19(1):60. doi: 10.1186/s12872-019-1036-0.
16. McInnes G., Evans M., Del Prato S., Stumvoll M., Schweizer A., Lukashevich V., Shao O., Kothny W. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(11):1085–1092. doi: 10.1111/dom.12548.
17. Аметов А. Инструментом импортозамещения должен стать государственный регистр сахарного диабета. *Ремедиум.* 2018;(11):25–28. Режим доступа: http://www.remedium-journal.ru/upload/iblock/624/RM_011_2018_4.pdf.
18. Галстян К.О., Недосугова Л.В., Петунина Н.А., Трахтенберг Ю.А., Востокова Н.В., Караваева О.В., Часовская Т.Е. Первый отечественный ингибитор ДПП-4 госоглиптин в сравнении с вилдаглиптином при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет.* 2016;19(1):89–96. doi: 10.14341/DM7233.
19. Бирюкова Е.В. Клинические аспекты и перспективы применения ингибиторов ДПП-4. *Медицинский совет.* 2019;(4):24–29. doi: 10.21518/2079-701X-2019-4-24-29.
20. Karagiannis T., Paschos P., Paletas K., Matthews D.R., Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012;344:e1369. doi: 10.1136/bmj.e1369.
21. Гариева М.А., Кондратьева Л.В., Черникова Н.А. Вариабельность гликемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, работающих в ночные смены. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2019;8(2):16–24. doi: 10.24411/2304-9529-2019-12002.

References

1. Nedosugova L.V., Petunina N.A. Combined Oral Hypoglycemic Therapy: an Effective and Safe Choice. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective pharmacotherapy.* 2019;(5):58–64. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/kombinirovannaya_peroralnaya_sakharosnizhayushchaya_terapiya_effektivnyy_i_bezopasnyy_vybor.html.
2. Simon D., de Pablos-Velasco P., Parhofer K.G., Gønder-Frederick L., Duprat Lomon I., Vandenberghe H. et al. Hypoglycaemic episodes in patients with type 2 diabetes – risk factors and associations with patient-reported outcomes: The PANORAMA Study. *Diabetes Metab.* 2015;41(6):470–479. doi: 10.1016/j.diabet.2015.08.007.
3. Nishioka Y., Okada S., Noda T., Myojin T., Kubo S., Ohtera S. et al. Absolute risk of acute coronary syndrome after severe hypoglycemia: A population-based 2-year cohort study using the National Database in Japan. *J Diabetes Investig.* 2020;11(2):426–434. doi: 10.1111/jdi.13153.
4. Dedov I.I., Shestakova M.V., Majorov A.Yu. (eds.). *Standards of specialized diabetes care.* 9th ed. (revised). *Sakharny Diabetes = Diabetes Mellitus.* 2019;22(1):1–144. (In Russ.) doi: 10.14341/DM22151.
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. *Diabetes Care.* 2020;43(1):1–2. doi: 10.2337/dc20-Sint.
6. Buse J.B., Wexler D.J., Tsapas A., Rossing P., Mingrone G., Mathieu C. et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2020;43(2):487–493. doi: 10.2337/dci19-0066.
7. Lazareva N.B. Dipeptidyl dipeptidase-4: view of the clinical pharmacologist. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2016;(19):114–121. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2016-19-114-121.
8. Chorbinskaya S.A., Petunina N.A., Trunina Ye. N. Advanced treatment modalities in patients with type 2 diabetes mellitus. *Kremlevskaya medicina. Klinicheskij vestnik = Kremlin Medicine Journal.* 2014;(1):90–95. (In Russ.) Available at: <http://kremlin-medicine.ru/index.php/km/article/view/473>.
9. Morgunova T.B., Fadeyev V.V. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors use in clinical practice. *Consilium Medicum.* 2019;21(4):40–44. (In Russ.) doi: 10.26442/20751753.2019.4.190349.
10. Cahn A., Cernea S., Raz I. An update on DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Expert Opinion on Emerging Drugs.* 2016;21(4):409–419. doi: 10.1080/14728214.2016.1257608.
11. Scirica B.M., Braunwald E., Raz I., Cavender M.A., Morrow D.A., Jarolim P. et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation.* 2014;130(18):1579–1588. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389.
12. Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E., Steg P.G., Davidson J., Hirshberg B. et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1317–1326. doi: 10.1056/NEJMoa1307684.
13. White W.B., Cannon C.P., Heller S.R., Nissen S.E., Bergenstal R.M., Bakris G.L. et al.; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(14):1327–1335. doi: 10.1056/NEJMoa1305889.
14. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W., Buse J.B., Engel S.S., Garg J. et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(3):232–242. doi: 10.1056/NEJMoa1501352.
15. Santamarina M., Carlson C.J. Review of the cardiovascular safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the clinical relevance of the CAROLINA trial. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;15:19(1):60. doi: 10.1186/s12872-019-1036-0.
16. McInnes G., Evans M., Del Prato S., Stumvoll M., Schweizer A., Lukashevich V., Shao O., Kothny W. Cardiovascular and heart failure safety profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17 000 patients. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(11):1085–1092. doi: 10.1111/dom.12548.
17. Аметов А. The National Diabetes Register should become a tool for import substitution. *Remedium.* 2018;(11):25–28. (In Russ.) Available at: http://www.remedium-journal.ru/upload/iblock/624/RM_011_2018_4.pdf.
18. Galstyan K.O., Nedosugova L.V., Petunina N.A., Trakhtenberg J.A., Vostokova N.V., Karavaeva O.V., Chasovskaya T.E. First Russian DPP-4 inhibitor Gosogliptin comparing to Vildagliptin in type 2 diabetes mellitus patients. *Sakharny diabetes = Diabetes mellitus.* 2016;19(1):89–96. (In Russ.) doi: 10.14341/DM7233.
19. Biryukova E.V. Clinical aspects and prospects of using DPP-4 inhibitors. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2019;(4):24–29. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-4-24-29.
20. Karagiannis T., Paschos P., Paletas K., Matthews D.R., Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012;344:e1369. doi: 10.1136/bmj.e1369.
21. Gariyeva M.A., Kondrat'yeva L.V., Chernikova N.A. Glycemic variability in patients with type 2 diabetes working on night shifts. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye = Endocrinology: News, Opinions, Training.* 2019;8(2):16–24. (In Russ.) doi: 10.24411/2304-9529-2019-12002.

Информация об авторах:

Аметов Александр Сергеевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: alexander.ametov@gmail.com

Черникова Наталья Альбертовна, к.м.н., врач высшей категории, доцент кафедры эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: nachendoc@yandex.ru

Кнышенко Ольга Андреевна, клинический аспирант кафедры эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; e-mail: knishencko.olga@yandex.ru

Information about the authors:

Alexander S. Ametov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Endocrinology and Diabetology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: alexander.ametov@gmail.com

Natalia A. Chernikova, Cand. of Sci. (Med.), Physician of Superior Merit, Associate Professor, Chair for Endocrinology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: nachendoc@yandex.ru

Olga A. Knyshenko, Clinical Postgraduate Student, Chair for Endocrinology, Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; e-mail: knishencko.olga@yandex.ru