

Сахароснижающая терапия у больных сахарным диабетом 2 типа и COVID-19

Ю.А. Сорокина, к.б.н., С.А. Суханов, А.А. Николаева, А.С. Савинчева,
А.С. Рудаков, О.В. Занозина, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ольга Владимировна Занозина, zwx2@mail.ru

Для цитирования: Сорокина Ю.А., Суханов С.А., Николаева А.А. и др. Сахароснижающая терапия у больных сахарным диабетом 2 типа и COVID-19. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (6): 10–19.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-6-10-19

Больные сахарным диабетом (СД) относятся к группе риска тяжелого течения и смертельного исхода COVID-19. Согласно разным источникам, доля смертельных исходов среди таких пациентов составляет от 7,8% (в Китае) до 28% (в США) и 31,4% (в Англии). В России, согласно данным национального регистра, она достигает 15,2%, что в два раза больше, чем в Китае, но в два раза меньше, чем в США и Англии.

У пациентов с СД 2 типа сахароснижающая фармакотерапия может служить как фактором риска инфицирования коронавирусом, так и фактором менее тяжелого течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2, о чем свидетельствует проведенный анализ отечественных и зарубежных источников, представленных в eLIBRARY.ru, PubMed, Embase, Кокрановской библиотеке.

В статье рассмотрены эффективность и безопасность многих классов сахароснижающих препаратов, применяемых у больных СД во время заражения новой коронавирусной инфекцией. Подчеркивается, что на сегодняшний день данные об использовании препаратов в современной практике ограничены, поэтому выбор пероральных и инъекционных сахароснижающих препаратов, кроме инсулинов, для контроля гликемии при коронавирусной инфекции представляет трудноразрешимую задачу. Тем не менее многие из них могут внести свой вклад в подавление системного воспаления и даже потенциально снизить риск инфицирования SARS-CoV-2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, COVID-19, сахароснижающие препараты, безопасность

Введение

В 2019 г. была объявлена пандемия новой коронавирусной инфекции – COVID-19. Вследствие молниеносного распространения она приобрела масштаб мировой трагедии.

На данный момент времени, согласно данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, зарегистрировано свыше 248 млн случаев заболевания новой коронавирусной инфекцией, в том числе более 5 млн смертельных исходов [1].

В группу повышенного риска и неблагоприятного прогноза течения COVID-19 входят пациенты с хроническими заболеваниями, метаболическими нарушениями, в том числе ожирением и сахарным диабетом (СД), а также лица мужского пола с андрогенодефицитом.

Высокая степень вирулентности SARS-CoV-2 у больных СД обусловлена глубиной изменений биохимических процессов, а также строением вируса и его взаимодействием с клетками организма. Потенциальными общими звеньями патогенеза COVID-19 и СД могут быть воспаление, декомпенсация углеводного обмена, дезок-

сигенация гемоглобина, измененный иммунный ответ и системное воспаление, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Особенности патогенеза инфекции, вызванной SARS-CoV-2

Новый коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус. К особенностям строения вируса следует отнести наличие гликопротеина – S-белка, что и придает ему форму короны. S-белок располагается на поверхности билипидной оболочки вируса в виде булавоподобных отростков, поэтому называется «спайковый белок» (от англ. spike – шип). По своей структуре S-белок имитирует ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2). АПФ2 – трансмембранный белок, который широко представлен в органах и тканях: в мембранах пневмоцитов 2, энтероцитов тонкой кишки, эндотелии артерий и вен, кардиомиоцитах, клетках поджелудочной железы и печени, центральной нервной системе. АПФ2 участвует в превращении ангиотензина I в ангиотензин 1–9, а ангиотензина II в ангиотензин 1–7, ослабляя задержку натрия, фиброз и вазоконстрикцию,



следовательно оказывая вазодилатационные, противовоспалительные, антиоксидантные, антипролиферативные и антифибротические эффекты в организме. АПФ2 участвует не только в регуляции артериального давления, но и в подавлении активности РААС [3].

SARS-CoV-2 использует рецепторы АПФ2 как один из путей проникновения в клетку, после чего запускается процесс репликации вируса. Далее SARS-CoV-2 собирается, сливается с плазматической мембраной и выделяется из клетки, инициируя апоптоз, активацию макрофагов и провоспалительных интерлейкинов (ИЛ) 6 и 8, а также фактора некроза опухоли α (ФНО- α). Повышается уровень лейкоцитов, нейтрофилов, прокальцитонина, С-реактивного белка (СРБ), ферритина и D-димера. Развивается генерализованный иммунный ответ, так называемый цитокиновый шторм, который приводит к массивному поражению клеток органов-мишеней. В большинстве случаев происходит поражение легочной ткани, что является причиной как отягощенного течения заболевания, так и смертельных исходов. Проникая в организм, вирус приводит к снижению экспрессии АПФ2, что обуславливает дефицит ангиотензинов 1–7 и 1–9. Повышение концентрации ангиотензина II ассоциируется с развитием воспалительной реакции в легочной ткани [2].

Рецепторы АПФ2 располагаются не только в легочной, но и в других тканях организма, что обуславливает развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), молниеносного миокардита, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома), острой почечной недостаточности, гематурии, протеинурии, нарушения сознания и цереброваскулярных расстройств, снижение вкусовой и обонятельной чувствительности, возникновение головных болей, бессонницы, COVID-ассоциированной диареи. В островковых клетках поджелудочной железы SARS-CoV-2 не только ингибирует синтез АПФ2, но и специфически повреждает β -клетки, приводя к снижению секреции инсулина и декомпенсации углеводного обмена [2, 3].

Сахарный диабет как фактор риска заражения и тяжелого течения COVID-19

Среди причин повышенного риска заражения и тяжелого течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у пациентов с СД 2 типа следует выделить следующие [2–6].

1. Хроническая гипергликемия. Она способствует снижению экспрессии АПФ2, в связи с чем увеличивается уровень ангиотензина II, который оказывает сосудосуживающее, провоспалительное и протромботическое действие.
2. Повышенная масса тела (индекс массы тела > 35 кг/м²). Ожирение ассоциируется с увеличением риска развития тромбоемболических осложнений и ДВС-синдрома, хронически высоким уровнем лептина (провоспалительного адипокина) и более низкими концентрациями адипонектина (противовоспалительного адипокина).
3. Повышенная активность дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4). Она характерна для пациентов с повышенной массой тела и сахарным диабетом. ДПП-4, во-первых, является «воротами» для проникновения SARS-CoV-2 в клетки, во-вторых, играет важную роль в метаболизме глюкозы и инсулина, повышает скорость распада инкретинов, спо-

собствуя развитию гипергликемии. В-третьих, ДПП-4 стимулирует выработку провоспалительных цитокинов, участвуя в чрезмерной активации иммунного ответа. Поэтому у таких пациентов изначально наблюдается смещение баланса про- и противовоспалительных факторов в сторону первых и при заражении SARS-CoV-2 будет развиваться стремительный иммунный ответ, приводящий к более быстрому возникновению цитокинового шторма.

4. Повышенный уровень гликированного гемоглобина. Гликированный гемоглобин легче атакуется поверхностными белками SARS-CoV-2. Следовательно, при повышенном уровне гликированного гемоглобина риск развития COVID-19 увеличивается. Белки вируса связываются с 1- β -цепью гема в гемоглобине эритроцитов. Как следствие, железо диссоциирует с образованием порфирина. Это вызывает потерю функции эритроцитов в переносе кислорода и углекислого газа, что приводит к развитию ОРДС.

5. Нарушенный гуморальный и клеточный иммунитет (первичное нарушение иммунитета). Это способствует не только повышенному риску инфицирования, но и более тяжелому течению инфекции.

6. Прямая связь между уровнем глюкозы в крови и концентрацией лактатдегидрогеназы. Кроме того, у пациентов с новой коронавирусной инфекцией часто наблюдается гипоксия, что активизирует выработку HIF-1 α , который способствует формированию адаптации клетки к гипоксии и стимулирует ферменты гликолиза (лактатдегидрогеназу). Все перечисленные механизмы повышают образование лактата, который ослабляет сигнализацию, участвующую во внутриклеточном распознавании вирусных РНК, что приводит к задержке распознавания и ограничению репликации SARS-CoV-2.

Эффективность и безопасность различных классов сахароснижающих препаратов у больных сахарным диабетом и COVID-19

Мы обобщили и структурировали данные отечественных и зарубежных научных источников, представленных в базах eLIBRARY.ru, PubMed, Embase, Кохрановской библиотеке, в отношении эффективности и безопасности различных классов сахароснижающих препаратов, применяемых при лечении больных СД, заразившихся новой коронавирусной инфекцией.

Метформин

Основное фармакологическое действие метформина направлено на снижение уровня глюкозы в крови за счет угнетения глюконеогенеза в печени, снижения абсорбции глюкозы в желудочно-кишечном тракте и повышения ее утилизации периферическими тканями за счет увеличения их чувствительности к инсулину. Доказано, что метформин обладает не только антидиабетическим, но и противовоспалительным, противовирусным, антитромботическим и антипролиферативным действием при хорошем профиле безопасности.

Метформин активизирует АМФ-активируемую протеинкиназу (АМФК), увеличивая тем самым периферическую утилизацию глюкозы в скелетных мышцах, приводя к инсулиннезависимой регуляции уровня глюкозы. Под действием АМФК происходит фосфорилирование

АПФ2, то есть изменяется конформация рецептора, что препятствует проникновению вируса в клетки организма. Противовоспалительное действие метформина также осуществляется за счет АМФК, которая в свою очередь активирует АПФ2, обладающий антитромботическим, противовоспалительным и антиоксидантным действием. Таким образом снижается экспрессия провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α). Молекулы метформина оказывают протективный эффект в отношении эндотелия сосудов, препятствуя чрезмерной активации тромбоцитов.

Плейотропные свойства метформина могут быть полезны для болеющих или уже переболевших коронавирусной инфекцией.

Противовоспалительный, антиоксидантный и иммуномодулирующий эффекты метформина включают индукцию аутофагии, образование макрофагов M2 и T-регуляторных клеток памяти CD8, снижение экспрессии генов, кодирующих хемокины и цитокины, и изменение активности каталазы и супероксиддисмутазы, а также состава кишечной микробиоты [7–10].

В совокупности потенциальные положительные свойства метформина свидетельствуют о его способности влиять на поражения, вызванные цитокиновым штормом, у пациентов с диабетом и COVID-19. Это стало основанием предложить метформин в качестве лекарственного средства для лечения больных с новой коронавирусной инфекцией [11].

Однако в клинических исследованиях метформина были получены неоднозначные результаты.

В частности, в ретроспективном исследовании, проведенном Y. Gao и соавт., сообщалось о значительном увеличении частоты развития опасных для жизни осложнений у принимавших метформин по сравнению с не получавшими данный препарат – 28,6 против 7,4% ($p = 0,004$) [12]. В подавляющем большинстве ретроспективных исследований показан положительный эффект метформина при СД 2 типа и COVID-19. Так, P. Luo и соавт. сравнили лечение метформином и отсутствие такового у пациентов с СД. Было установлено, что среди принимавших данный препарат количество смертей в стационаре было значительно меньшим – 2,9 против 12,3% [13]. Таким образом, при использовании метформина отмечалось четырехкратное снижение смертности [13].

A.V. Crouse и соавт. выявили трехкратное снижение смертности при использовании метформина [14].

N. Jiang и соавт. отметили снижение относительного риска развития ОРДС на 84% у получавших метформин по сравнению с не принимавшими данный препарат, при этом указанный эффект был значим только у женщин. Однако между принимавшими и не принимавшими метформин отсутствовало значимое снижение 30-дневной смертности от всех причин [15].

В другом ретроспективном исследовании, включившем 1213 пациентов с СД 2 типа, было установлено снижение относительного риска развития сердечной недостаточности на 41% в группе метформина по сравнению с контрольной группой, однако различия между группами в количестве смертельных исходов не продемонстрировано [16]. Следует отметить, что в данном исследова-

нии у получавших метформин наблюдалось увеличение случаев развития лактатацидоза в четыре раза ($p = 0,04$). При этом в исследование включались пациенты с хронической болезнью почек (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²). Усиление лактатацидоза было ожидаемо при наличии сопутствующей тканевой гипоксии, гипоксемии и гипоперфузии (особенно у более тяжелых пациентов с COVID-19) [17–18].

A.J. Scheen и соавт. провели метаанализ результатов четырех исследований, включивших 7976 пациентов, и отметили 25%-ное снижение смертности у принимавших метформин [19].

C.S. Kow и соавт. проанализировали результаты пяти исследований с общим количеством участников 8121. Ученые установили 38%-ное снижение смертности среди пациентов с СД и COVID-19, принимавших метформин [20].

A.A. Lukito и соавт., исходя из анализов результатов шести исследований, в которые были включены более 10 000 лиц с СД, заболевших новой коронавирусной инфекцией, указали на снижение риска смерти в группе метформина на 36% [21].

Промежуточные результаты общенационального многоцентрового обсервационного исследования CORONADO в отношении 2794 пациентов с СД, госпитализированных по поводу COVID-19 в 53 центра с 10 по 31 марта 2020 г., не продемонстрировали различий между группами пациентов, принимавших различные группы сахароснижающих препаратов. Тем не менее среди получавших метформин до госпитализации был более низкий уровень смертности по сравнению с не получавшими данный препарат – разница составила 41%. При последующем анализе данных исследования CORONADO (исходы – выписки или смерть в течение 28 дней) отмечено значительное снижение риска смерти в группе метформина – на 37% [22].

Таким образом, было проанализировано 28 исследований с 2 910 462 участниками. Метаанализ 19 исследований показал, что метформин снижает смертность от COVID-19 на 34%. Однако для подтверждения связи между исходами COVID-19 и использованием метформина в различных подгруппах больных СД 2 типа необходимо проведение рандомизированных контролируемых испытаний. Необходимо отметить, что в настоящее время проводится клиническое исследование CRD42021238722P. Оно было зарегистрировано на PROSPERO 23 февраля 2021 г. [23]. С учетом российских рекомендаций по ведению больных с эндокринопатиями во время пандемии при легком и среднетяжелом течении COVID-19 и лечении в домашних условиях терапия метформином остается прежней в случае нормогликемии (6–10 ммоль/л), прекращается в случае нестабильной гемодинамики [24].

Согласно данным регистра сахарного диабета Российской Федерации, смертность пациентов на фоне терапии метформином регистрировалась в 2,7 раза реже, чем у больных, не получавших метформин, – 8,7 против 23,3% ($p < 0,001$). Кроме того, смертность в подгруппе метформина была наименьшей среди других подгрупп терапии: все инсулины – 10,2%, производные сульфонилмочевины (ПСМ) – 11,6%, ингибиторы ДПП-4 (иДПП-4) – 15,4%, инсулины – 23,7% [25].



Инсулин

В настоящее время для контроля гликемии у больных СД и COVID-19 активно используется инсулин. В соответствии с клиническими рекомендациями 2021 г. это единственный препарат, который может применяться при тяжелом течении болезни [7, 8, 24].

В одном из исследований продемонстрировано влияние инсулина на снижение регуляции рецепторов АПФ2, что гипотетически может способствовать уменьшению риска заражения COVID-19 у пациентов с СД, применяющих его как базовую терапию.

Канадские ученые установили наличие специфического инсулинового сигнального пути, который при активации модулирует работу иммунной системы, заставляя Т-лимфоциты быстрее делиться и выделять цитокины, что, с одной стороны, является положительным фактором при лечении разных патологий, с другой стороны, у тяжелых больных коронавирусной инфекцией наблюдается избыточная выработка провоспалительных цитокинов, следовательно, применение инсулина может привести к усилению цитокинового шторма, являющегося прогностически неблагоприятным маркером течения инфекционного заболевания [25, 26].

Согласно данным китайских исследователей, которые провели ретроспективный анализ в отношении 904 пациентов, 120 из которых страдали СД 2 типа, инсулинотерапия ассоциировалась со значимо более тяжелым или критическим течением COVID-19 (81,7 против 44,9%; $p < 0,001$) и большей госпитальной смертностью (22,5 против 6,1%; $p = 0,021$) [25].

Данные регистра сахарного диабета Российской Федерации свидетельствуют о том, что смертность среди пациентов на инсулинотерапии была в два раза выше, чем у не получавших инсулин, – 23,7 против 10,3% [25]. Однако, по мнению экспертов, это было связано не с проведением инсулинотерапии, а с отсутствием должного контроля гликемии. Поэтому очень важно в процессе лечения контролировать и корректировать дозы инсулина для эффективного управления гликемией в этой экстремальной для организма ситуации.

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4

Ингибиторы ДПП-4, или глиптины, эффективно снижают уровень глюкозы в крови у пациентов с СД, не влияют на массу тела и редко приводят к развитию гипогликемии. Кроме того, препараты данной группы хорошо переносятся. В последних исследованиях был продемонстрирован противовоспалительный эффект иДПП-4, основанный на снижении концентрации провоспалительных цитокинов в плазме крови, что может являться прогностически благоприятным фактором течения COVID-19 у больных СД. Кроме того, полагают, что иДПП-4, снижая активность фермента, способны препятствовать дальнейшему проникновению вируса в клетки хозяина, тем самым минимизируя риск развития осложнений.

Французские и итальянские ученые установили, что применение иДПП-4 у пациентов с COVID-19 и СД, с одной стороны, повышало риск госпитализаций в отделение интенсивной терапии, то есть приводило к тяжелому течению болезни, с другой – снижало риск смерти.

На сегодняшний день влияние иДПП-4 на течение COVID-19 не до конца изучено, поэтому необходимы дальнейшие исследования [27–30].

ДПП-4 представляет собой серинэкзопептидазу, экспрессирующуюся в различных клетках, таких как легочные, сердечные, печеночные, почечные, желудочно-кишечные и иммунные.

Как было отмечено ранее, этот фермент играет ведущую роль в метаболизме глюкозы и инсулина.

Подавляя этот фермент, иДПП-4 реализуют свои противовоспалительные, антифиброзные и антиадипогенные свойства, что может быть важно для замедления прогрессирования гипервоспаления при тяжелом течении COVID-19 [31–33].

Ранее рецептор к ДПП-4 был признан основным для проникновения коронавируса (ближневосточный респираторный синдром). Однако не исключалась вероятность мутации, приводящей к вовлечению ДПП-4 в процесс проникновения вируса в клетку.

На сегодняшний день опубликованы результаты ряда исследований, в которых не было обнаружено вреда или пользы от применения иДПП-4 при СД 2 типа и COVID-19 [34–38].

При оценке влияния антидиабетических препаратов на РААС при коронавирусной инфекции было показано, что у пациентов, принимавших иДПП-4, риск госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых событий был значительно повышен (отношение шансов 4,07 при 95%-ном доверительном интервале 1,42–11,66) [39].

Необходимо отметить, что исследований, в которых было продемонстрировано преимущество применения данных препаратов, гораздо больше.

Так, S.Y. Rhee и соавт. доказали, что при использовании иДПП-4 новая коронавирусная инфекция протекала значительно легче [40].

В ходе многоцентрового исследования, проведенного S.B. Solerte и соавт., установлено, что терапия иДПП-4 ассоциировалась с более низкими показателями смертности [41]. Так, назначение иДПП-4 снижало смертность у пациентов с COVID-19 на 24% [41]. При этом лучший эффект наблюдался в случае комбинации иДПП-4 с метформинном и ингибиторами АПФ.

Таким образом, измененная экспрессия ДПП-4, наблюдаемая у пациентов с сопутствующими заболеваниями, может способствовать инфицированию SARS-CoV-2 и вызывать тяжелые симптомы с осложнениями [42].

Ингибирование ДПП-4 с помощью глиптина способно значимо снизить риск смерти у пациентов с СД и COVID-19.

Для назначения иДПП-4 в целях лечения COVID-19 необходимы дополнительные исследования.

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1) – относительно новая группа сахароснижающих препаратов.

ГПП-1 секретируются клетками дистальных отделов желудка в ответ на прием пищи. Свое действие они оказывают опосредованно – с помощью трансмембранных рецепторов. Активация рецепторов ГПП-1 приводит к за-

пуску различных внутриклеточных сигнальных каскадов, в результате чего реализуются эффекты ГПП-1. Агонисты рецепторов ГПП-1 способствуют повышению выработки инсулина β -клетками поджелудочной железы, а также воздействуют на α -клетки, ингибируя синтез глюкагона. Кроме того, арГПП-1 снижают моторику желудка, что увеличивает время его опорожнения и уменьшает вариабельность постпрандиальной гликемии. Этими механизмами может объясняться снижение массы тела, отмечаемое у пациентов, принимающих арГПП-1.

ГПП-1 также обладает системным противовоспалительным действием, что в свою очередь влияет на иммунитет. Данный эффект может быть как непосредственным, так и опосредованным, за счет влияния на обмен веществ и снижение массы тела. Доклинические и клинические исследования показали, что ГПП-1 ингибирует высвобождение цитокинов Т-лимфоцитами и снижает инфильтрацию тканей иммунными клетками. Все перечисленные процессы обуславливают снижение воспалительных процессов, а следовательно, ослабление COVID-ассоциированной пневмонии. Более того, арГПП-1 характеризуются положительным влиянием на сердечно-сосудистую систему. Они улучшают функцию сердца после ишемии, оказывают кардиопротективное действие. Часть этих эффектов может быть опосредована модуляцией жировой ткани внутри и вокруг сердца и его сосудов, при которой жир приобретает фенотип бурой жировой ткани, которая ослабляет местное воспаление и атерогенез.

На сегодняшний день арГПП-1 рассматриваются как потенциальные препараты выбора для лечения больных СД 2 типа с нетяжелым течением инфекционного процесса, так как достоверных результатов клинических испытаний, которые указывали бы на благоприятное влияние арГПП-1 на течение COVID-19, пока не получено [43–47]. В экспериментальных исследованиях арГПП-1 увеличивали экспрессию АПФ2 в легких и сердце, улучшали функцию правого желудочка и оказывали противовоспалительный эффект во время острого повреждения легких [48, 49]. Эти данные о модуляции легочной РААС позволили предположить, что арГПП-1 могут быть перспективными при COVID-19 [50]. Однако наличие побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта приостановило использование препаратов [51].

Прекращение приема арГПП-1 также не всегда оправданно, поскольку они обеспечивают кардиопротекцию у пациентов с СД 2 типа с высоким сердечно-сосудистым риском. В разрозненных отчетах отмечен хороший результат терапии арГПП-1 у пациентов с СД 2 типа и COVID-19 [52]. В ретроспективном исследовании, проведенном С. Izzi-Engbeaya и соавт., не отмечено различий в первичных исходах госпитализаций или смертей в течение 30 дней в однофакторном анализе [36].

В окончательном отчете по результатам исследования CORONADO не было обнаружено какого-либо отрицательного или положительного влияния арГПП-1 [22].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2

Селективные ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2), или глифлозины, – еще одна новая группа сахароснижающих препаратов.

Ингибиторы НГЛТ-2 реализуют свое действие за счет снижения реабсорбции глюкозы в проксимальных извитых канальцах почек путем ингибирования специфических транспортных систем.

Данная группа препаратов обладает кардио- и нефропротективным действием, что снижает риск развития соответствующих осложнений.

Кроме того, иНГЛТ-2 характеризуются противовоспалительной активностью за счет снижения экспрессии ФНО- α , ИЛ-6 и СРБ.

Более того, имеются данные об их влиянии на кислотно-щелочной баланс внутри клетки и уменьшении лактатацидоза.

Однако на фоне приема иНГЛТ-2 могут развиваться дегидратация и зугликемический диабетический кетоацидоз. Необходимость оценки почечной функции является одним из важных аспектов при использовании данных препаратов, так как существует высокий риск развития почечной недостаточности [53–61].

Как в доклинических, так и в клинических исследованиях доказано, что иНГЛТ-2 не только обладают противовоспалительным эффектом, но и ограничивают окислительный стресс, аутофагию, положительно влияют на энергетический метаболизм, а значит, гипотетически могут ограничить цитокиновый шторм, связанный с COVID-19. Кроме того, установлено, что дапаглифлозин значительно снижал лактатацидоз и уменьшал гипоксию тканей [62–66].

Лишь в нескольких исследованиях сообщалось об исходах у пациентов с СД 2 типа и COVID-19 при применении иНГЛТ-2. Так, М.К. Kim и соавт. указали на отсутствие различий в исходах у получавших и не получавших препараты этой группы [35]. В ходе одномоментного анализа, проведенного С. Izzi-Engbeaya и соавт., также не обнаружена разница в первичных исходах госпитализаций или смертей в течение 30 дней у получавших и не получавших иНГЛТ-2 [36].

При многомерном анализе результатов ретроспективного исследования R. Dalan и соавт. выявили номинальное снижение потребности в проведении искусственной вентиляции легких у применявших иНГЛТ-2 (16/26) по сравнению с не применявшими данные препараты [39].

Результаты проспективного исследования CORONADO в отношении пациентов, получавших иНГЛТ-2, пока не опубликованы [22].

Неоднозначность сведений о безопасности и пользе от применения того или иного перорального сахароснижающего препарата отражается на интерпретации результатов. Так, в одном из исследований показано, что у пациентов с СД 2 типа, которые до инфицирования SARS-CoV-2 принимали арГПП-1 и иНГЛТ-2, наблюдался более благоприятный исход COVID-19, чем у принимавших иДПП-4 [67]. Принимавшие арГПП-1 или иНГЛТ-2 одновременно с иДПП-4 в исследование не включались.

С учетом имеющихся на сегодняшний день клинических данных инкретин-направленная терапия гипотетически обладает высоким противовоспалительным потенциалом [68].

В то же время применение инкретинотропов у лиц с СД и тяжелым острым респираторным синдромом,



вызванным SARS-CoV-2, не было связано с улучшением клинических исходов [69].

В арсенале врачей есть большое количество потенциально безопасных и эффективных препаратов для контроля гликемии у больных с СД 2 типа и COVID-19 [70]. Проходящие в настоящее время рандомизированные многоцентровые исследования могут дать ответ на все интересующие вопросы о безопасности их применения в данной популяции.

Производные сульфонилмочевины

Производные сульфонилмочевины – достаточно давно и широко известный класс сахароснижающих препаратов. Связываясь с SUR1-рецепторами АТФ-чувствительных калиевых ионных каналов, данные лекарственные средства увеличивают продукцию гормона независимо от концентрации уровня глюкозы в крови, тем самым провоцируя развитие гипогликемического состояния. ПСМ второго поколения продемонстрировали способность улучшать микроциркуляцию, что снижает риск развития микрососудистых осложнений, обеспечивает кардио- и нефропротекцию и антиагрегантный эффект.

Следовательно, можно предположить, что это универсальные препараты, с помощью которых можно не только контролировать гипергликемию у больных SARS-CoV-2, но и снижать риск развития осложнений. В пользу этого свидетельствует работа К. Khunti и соавт. Исследователи обобщили данные в отношении национальной когорты Англии. Из 2,85 млн пациентов с СД 2 типа более 560 тыс. (19,7%) принимали ПСМ. Установлено, что среди получавших ПСМ риск тяжелого течения COVID-19 был более низким. Однако в ретроспективных исследованиях не было доказано преимуществ ПСМ [71].

R. Dalan и соавт. не обнаружили разницы в количестве госпитализаций в отделение интенсивной терапии или механической вентиляции у получавших и не получавших препараты этой группы [39].

М.К. Kim и соавт. также не выявили преимуществ ПСМ [35]. С. Izzi-Engbeaya и соавт. сообщили об отсутствии разницы в первичных исходах госпитализаций или смертей в течение 30 дней в однофакторном анализе [36].

В проспективном исследовании CORONADO не было обнаружено ни отрицательного, ни положительного воздействия на первичный или вторичный исход в комбинированных группах ПСМ и глинидов (n = 367) как в промежуточном отчете на седьмой день, так и в заключительном отчете на 28-й день [37].

Пиоглитазон

Одним из классов пероральных сахароснижающих препаратов, используемых с особой осторожностью, являются глитазоны. Селективно стимулируя ядерные γ -рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом, они снижают инсулинорезистентность периферических тканей.

Глитазоны, которые повышают экспрессию АПФ2 в тканях, например пиоглитазон, могут играть двойную роль при COVID-19. Во-первых, они могут увеличить риск заражения, поскольку SARS-CoV-2 использует АПФ2 в качестве корецептора для проникновения в альвеолярные клетки. Во-вторых, снижая уровни ангиотензина II, они могут защитить от острого повреждения легких.

На данный момент времени нет доказательств того, что пиоглитазон усиливает регуляцию АПФ2 в альвеолярных клетках. В исследованиях на животных получены данные об усилении регуляции АПФ2 в тканях, чувствительных к инсулину, что может оказывать защитное воздействие при повреждении легких. Более того, пиоглитазон потенциально способен уменьшать гиперовоспаление, вызванное SARS-CoV-2 [72]. В экспериментальных исследованиях обнаружен защитный эффект тиазолидиндионов на маркеры воспаления легких. При применении пиоглитазона отмечается снижение воспалительных маркеров, таких как ферритин, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α [73]. Приведенные выше данные легли в основу гипотезы о возможности применения пиоглитазона у пациентов с СД и новой коронавирусной инфекцией [74].

Однако ни в одном из исследований, включая исследование CORONADO, не сообщалось об исходах у пациентов с СД 2 типа и COVID-19, принимавших пиоглитазон.

Принципы сахароснижающей терапии в условиях пандемии COVID-19

В связи с пандемией COVID-19 перед медицинским сообществом встал ряд вопросов в отношении ведения пациентов с СД 2 типа: как корректировать сахароснижающую терапию во время инфекции и как обеспечить возврат к обычному лечению после выздоровления?

Принципы сахароснижающей терапии при СД 2 типа, предлагаемые в условиях COVID-19 и отражающие экспертное мнение, представлены в табл. 1. Авторы подчеркивают, что эти предложения основаны на экспертном клиническом мнении и получены не в результате рандомизированных клинических исследований, чего требует доказательная медицина [45].

Таблица 1. Рекомендации экспертов в отношении препаратов для контроля гликемии при риске инфицирования и инфицировании SARS-CoV-2

Уровень рекомендации	Нет инфекции, но риск инфицирования высок	Легкое течение COVID-19 без госпитализации	Средняя тяжесть течения COVID-19, госпитализация	Тяжелое течение COVID-19, госпитализация
Первая линия	В соответствии с рекомендациями	Метформин иНГЛТ-2 арГПП-1	Метформин иНГЛТ-2	Инфузия инсулина
Вторая линия		иДПП-4 ПСМ Инсулин	ПСМ арГПП-1 Инсулин	
Использование с осторожностью		Глитазоны	иДПП-4	

Таблица 2. Препараты, рекомендованные для контроля гликемии при риске инфицирования и инфицировании SARS-CoV-2

Уровень рекомендации	Нет инфекции	Легкое течение COVID-19 (амбулаторное лечение)	Средняя тяжесть COVID-19 (госпитализация в стационар)	Тяжелое течение COVID-19 (интенсивная терапия)
Рекомендовано	Метформин иДПП-4 иНГЛТ-2 арГПП-1 ПСМ Ингибиторы α-глюкозидазы Глитазоны Инсулин	Метформин иДПП-4 иНГЛТ-2 арГПП-1 ПСМ Ингибиторы α-глюкозидазы Инсулин	иДПП-4 иНГЛТ-2 арГПП-1 Инсулин	иДПП-4, кроме саксаглиптина Инсулин
С осторожностью	Не применимо	Глитазоны	Метформин Ингибиторы α-глюкозидазы иНГЛТ-2	Не применимо
Противопоказано			Глитазоны ПСМ	Метформин Ингибиторы α-глюкозидазы иНГЛТ-2 Глитазоны

Таблица 3. Рекомендации российских экспертов в отношении препаратов для контроля гликемии при риске инфицирования и инфицировании SARS-CoV-2

Уровень рекомендации	Нет инфекции	Легкое течение COVID-19 (амбулаторное лечение)	Средняя тяжесть COVID-19 (госпитализация в стационар)	Тяжелое течение COVID-19 (интенсивная терапия)
Рекомендовано	Согласно рекомендациям	Продолжить ранее назначенную сахароснижающую терапию	иДПП-4, кроме саксаглиптина ПСМ, кроме глибенкламида Инсулин, базис-болюсный режим	Инсулин через инфузomat или внутривенно капельно

По результатам некоторых наблюдений, при госпитализации обоснованна отмена ПСМ, а при тяжелом течении COVID-19 наряду с инсулином возможно назначение иДПП-4, кроме саксаглиптина (табл. 2) [75, 76].

На основании данных регистра сахарного диабета Российской Федерации, в котором насчитывается 4 903 568 пациентов с СД, из них 4 509 129 – с СД 2 типа [77], был проведен анализ эффективности

проводимого лечения [25] и разработан алгоритм назначения сахароснижающих препаратов при новой коронавирусной инфекции (табл. 3) [78].

Заключение

Пандемия COVID-19 показала, насколько важны контроль гликемии и выработка общей стратегии лечения больных СД, при этом оно должно быть максимально персонализированным [24, 25, 71, 79, 80].

Литература

1. Yang L., Wang Q., Cui T., et al. Reporting of coronavirus disease 2019 prognostic models: the transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis statement. *Ann. Transl. Med.* 2021; 9 (5): 421.
2. Бабенко А.Ю., Лаевская М.Ю. Сахарный диабет и COVID-19. Как они связаны? Современные стратегии борьбы. *Артериальная гипертензия.* 2020; 26 (3): 304–311.
3. Конради А.О., Недошивин А.О. Ангиотензин II и COVID-19. Тайны взаимодействий. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25 (4): 3861.
4. Галстян Г.Р., Каратаева Е.А., Юдович Е.А. Эволюция агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в терапии сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет.* 2017; 20 (4): 286–298.
5. Аметов А.С., Мишарова А.П. Сложность выбора сахароснижающей терапии у пациентов с коронавирусной инфекцией. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2020; 9 (2): 9–14.
6. Баклаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А. и др. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение. *Клиническая практика.* 2020; 11 (1): 7–20.



7. Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г., Дедов И.И. Сахарный диабет в условиях вирусной пандемии COVID-19: особенности течения и лечения. *Сахарный диабет*. 2020; 23 (2): 132–139.
8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019; 22 (1S1): 1–144.
9. Schuiveling M., Vazirpanah N., Radstake T.R.D.J., et al. Metformin, a new era for an old drug in the treatment of immune mediated disease? *Curr. Drug Targets*. 2018; 19 (8): 945–959.
10. Ouyang J., Isnard S., Lin J., et al. Metformin effect on gut microbiota: insights for HIV-related inflammation. *AIDS Res. Ther.* 2020; 17: 10.
11. Cameron A.R., Morrison V.L., Levin D., et al. Anti-inflammatory effects of metformin irrespective of diabetes status. *Circ. Res.* 2016; 119 (5): 652–665.
12. Gao Y., Liu T., Zhong W., et al. Risk of metformin in patients with type 2 diabetes with COVID-19: a preliminary retrospective report. *Clin. Transl. Sci.* 2020; 13 (6): 1055–1059.
13. Luo P., Qiu L., Liu Y., et al. Metformin treatment was associated with decreased mortality in COVID-19 patients with diabetes in a retrospective analysis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2020; 103 (1): 69–72.
14. Crouse A., Grimes T., Li P., et al. Metformin use is associated with reduced mortality in a diverse population with COVID-19 and diabetes. *medRxiv*. 2020; 2020.07.29.20164020.
15. Jiang N., Chen Z., Liu L., et al. Association of metformin with mortality or ARDS in patients with COVID-19 and type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2021; 173: 108619.
16. Cheng X., Liu Y.M., Li H., et al. Metformin is associated with higher incidence of acidosis, but not mortality, in individuals with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell. Metab.* 2020; 32 (4): 537–547.e3.
17. Pernicova I., Kelly S., Ajodha S., et al. Metformin to reduce metabolic complications and inflammation in patients on systemic glucocorticoid therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8 (4): 278–291.
18. Penlioglou T., Papachristou S., Papanas N. COVID-19 and diabetes mellitus: may old anti-diabetic agents become the new philosopher's stone? *Diabetes Ther.* 2020; 11 (6): 1–3.
19. Scheen A.J. Metformin and COVID-19: from cellular mechanisms to reduced mortality. *Diabetes Metab.* 2020; 46 (6): 423–426.
20. Kow C.S., Hasan S.S. Mortality risk with preadmission metformin use in patients with COVID-19 and diabetes: a meta-analysis. *J. Med. Virol.* 2021; 93 (2): 695–697.
21. Lukito A.A., Pranata R., Henrina J., et al. The effect of metformin consumption on mortality in hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020; 14 (6): 2177–2183.
22. Wargny M., Potier L., Gourdy P., et al. Predictors of hospital discharge and mortality in patients with diabetes and COVID-19: updated results from the nationwide CORONADO study. *Diabetologia.* 2021; 64 (4): 778–794.
23. Li Y., Yang X., Yan P., et al. Metformin in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021; 8: 704666.
24. Гринева Е.Н., Халимов Ю.Ш., Бабенко А.Ю. и др. Рекомендации по ведению больных COVID-19 и эндокринными заболеваниями в период пандемии. М.: ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», 2020.
25. Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации. *Проблемы эндокринологии*. 2020; 66 (1): 35–46.
26. Шинкин М.В., Звенигородская Л.А., Мкртумян А.М. COVID-19 и сахарный диабет: что мы знаем об этом. *Эффективная фармакотерапия*. 2020; 16 (17): 26–33.
27. Молочков А.В., Каратеев Д.Е., Огнева Е.Ю. и др. Коморбидные заболевания и прогнозирование исхода COVID-19: результаты наблюдения 13 585 больных, находившихся на стационарном лечении в больницах Московской области. *Альманах клинической медицины*. 2020; 48: 1–10.
28. Биличенко Т.Н. Факторы риска, иммунологические механизмы и биологические маркеры тяжелого течения COVID-19 (обзор исследований). *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021; 5 (5): 237–244.
29. Коваленко Ю.С., Иванова Л.А., Король И.В., Бижева Т.В. Сахарный диабет и COVID-19. Особенности взаимного влияния двух пандемий. *Вестник современной клинической медицины*. 2021; 14 (4): 58–66.
30. Katsiki N., Ferrannini E. Anti-inflammatory properties of antidiabetic drugs: a "promised land" in the COVID-19 era? *J. Diabetes Complications*. 2020; 34 (12): 107723.
31. Strollo R., Pozzilli P. DPP4 inhibition: preventing SARS-CoV-2 infection and/or progression of COVID-19? *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2020; 36 (8): e3330.
32. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020; 162: 108125.
33. Valencia I., Peiró C., Lorenzo Ó., et al. DPP4 and ACE2 in diabetes and COVID-19: therapeutic targets for cardiovascular complications? *Front. Pharmacol.* 2020; 11: 1161.
34. Chen Y., Yang D., Cheng B., et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and COVID-19 in association with glucose-lowering medication. *Diabetes Care*. 2020; 43 (7): 1399–1407.
35. Kim M.K., Jeon J.H., Kim S.W. The clinical characteristics and outcomes of patients with moderate-to-severe coronavirus disease 2019 infection and diabetes in daegu, South Korea. *Diabetes Metab. J.* 2020; 44 (4): 602–613.

36. Izzi-Engbeaya C., Distaso W., Amin A., et al. Adverse outcomes in COVID-19 and diabetes: a retrospective cohort study from three London teaching hospitals. *BMJ Open. Diabetes Res. Care.* 2021; 9 (1): e001858.
37. Cariou B., Hadjadj S., Wargny M., et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia.* 2020; 63 (8): 1500–1515.
38. Fadini G.P., Morieri M.L., Longato E., et al. Exposure to DPP-4 inhibitors and COVID-19 among people with type 2 diabetes. A case-control study. *Diabetes Obes. Metab.* 2020; 22 (10): 1946–1950.
39. Dalan R., Ang L.W., Tan W., et al. The association of hypertension and diabetes pharmacotherapy with COVID-19 severity and immune signatures: an observational study. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2021; 7 (3): e48–e51.
40. Rhee S.Y., Lee J., Nam H., et al. Effects of a DPP-4 inhibitor and RAS blockade on clinical outcomes of patients with diabetes and COVID-19. *Diabetes Metab. J.* 2021; 45 (2): 251–259.
41. Solerte S.B., D'Addio F., Trevisan R., et al. Sitagliptin treatment at the time of hospitalization was associated with reduced mortality in patients with type 2 diabetes and COVID-19: a multicenter case-control retrospective observational study. *Diabetes Care.* 2020; 43 (12): 2999–3006.
42. Bassendine M.F., Bridge S.H., McCaughan G.W., Gorrell M.D. COVID-19 and comorbidities: a role for dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) in disease severity? *J. Diabetes.* 2020; 12 (9): 649–658.
43. Bielka W., Przekaz A., Pawlik A. Therapy of type 2 diabetes in patients with SARS-CoV-2 infection. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (14): 7605.
44. Singh A.K., Singh R., Saboo B., Misra A. Non-insulin anti-diabetic agents in patients with type 2 diabetes and COVID-19: a critical appraisal of literature. *Diabetes Metab. Syndr.* 2021; 15 (1): 159–167.
45. Czupryniak L., Dicker D., Lehmann R., et al. The management of type 2 diabetes before, during and after COVID-19 infection: what is the evidence? *Cardiovasc. Diabetol.* 2021; 20 (1): 198.
46. Scheen A.J. DPP-4 inhibition and COVID-19: from initial concerns to recent expectations. *Diabetes Metab.* 2021; 47 (2): 101213.
47. Stoian A.P., Papanas N., Prazny M., et al. Incretin-based therapies role in COVID-19 era: evolving insights. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 2020; 25 (6): 494–496.
48. Romani-Perez M., Outeirino-Iglesias V., Moya C.M., et al. Activation of the GLP-1 receptor by liraglutide increases ACE2 expression, reversing right ventricle hypertrophy, and improving the production of SP-A and SP-B in the lungs of type 1 diabetes rats. *Endocrinology.* 2015; 156 (10): 3559–3569.
49. Feng Y., Wang L., Ma X., et al. Effect of hCMSCs and liraglutide combination in ALI through cAMP/PKA β -catenin signaling pathway. *Stem Cell Res. Ther.* 2020; 11 (1): 2.
50. Elkabily A.G., Sebaiy M.M. A suggestion of using Ang-(1-7) and/orGLP-1 receptor agonists in high mortality patients with COVID-19. *Trends Med.* 2020 // <https://www.oatext.com/a-suggestion-of-using-ang-1-7-and-or-glp-1-receptor-agonists-in-high-mortality-patients-with-covid-19.php#Article>.
51. Bornstein S.R., Rubino F., Khunti K., et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8 (6): 546–550.
52. Chen S., Lin W., Weng J., et al. Is GLP-1R agonists effective and safe in severe COVID-19 patients with type 2 diabetes? – a case report and literature review. *SSRN.* 2020 // https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3654086.
53. Filardi T., Morano S. COVID-19: is there a link between the course of infection and pharmacological agents in diabetes? *J. Endocrinol. Invest.* 2020; 43 (8): 1053–1060.
54. Sun B., Huang S., Zhou J. Perspectives of antidiabetic drugs in diabetes with coronavirus infections. *Front. Pharmacol.* 2021; 11: 592439.
55. Hasan S.S., Kow C.S., Bain A., et al. Pharmacotherapeutic considerations for the management of diabetes mellitus among hospitalized COVID-19 patients. *Expert Opin. Pharmacother.* 2021; 22 (2): 229–240.
56. Avogaro A., Bonora B., Fadini G.P. Managing diabetes in diabetic patients with COVID: where do we start from? *Acta Diabetol.* 2021; 58 (11): 1441–1450.
57. Berlie H.D., Kale-Pradhan P.B., Orzechowski T., Jaber L.A. Mechanisms and potential roles of glucose-lowering agents in COVID-19: a review. *Ann. Pharmacother.* 2021; 55 (11): 1386–1396.
58. Samuel S.M., Varghese E., Büsselberg D. Therapeutic potential of metformin in COVID-19: reasoning for its protective role. *Trends Microbiol.* 2021; 29 (10): 894–907.
59. Chawla U., Kashyap M.K., Husain A. Aging and diabetes drive the COVID-19 forwards; unveiling nature and existing therapies for the treatment. *Mol. Cell Biochem.* 2021; 476 (11): 3911–3922.
60. Hashemi P., Pezeshki S. Repurposing metformin for covid-19 complications in patients with type 2 diabetes and insulin resistance. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2021; 43 (3): 265–270.
61. Varghese E., Samuel S.M., Liskova A., et al. Diabetes and coronavirus (SARS-CoV-2): molecular mechanism of metformin intervention and the scientific basis of drug repurposing. *PLoS Pathog.* 2021; 17 (6): e1009634.
62. Cure E., Cure M.C. Can dapagliflozin have a protective effect against COVID-19 infection? A hypothesis. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020; 14 (4): 405–406.
63. Huang I., Lim M.A., Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020; 14 (4): 395–403.



64. Li S., Wang J., Zhang B., et al. Diabetes mellitus and cause-specific mortality: a population-based study. *Diabetes Metab. J.* 2019; 43 (3): 319–341.
65. Yang J., Zheng Y., Gou X., et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2020; 94: 91–95.
66. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab. Syndr.* 2020; 14 (3): 247–250.
67. Kahkoska A.R., Abrahamsen T.J., Alexander G.C., et al. Association between glucagon-like peptide 1 receptor agonist and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor use and COVID-19 outcomes. *Diabetes Care.* 2021; 44 (7): 1564–1572.
68. Sazgarnejad S., Yazdanpanah N., Rezaei N. Anti-inflammatory effects of GLP-1 in patients with COVID-19. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2022; 20 (3): 373–381.
69. Israelsen S.B., Pottegård A., Sandholdt H., et al. Comparable COVID-19 outcomes with current use of GLP-1 receptor agonists, DPP-4 inhibitors or SGLT-2 inhibitors among patients with diabetes who tested positive for SARS-CoV-2. *Diabetes Obes. Metab.* 2021; 23 (6): 1397–1401.
70. Popovic D.S., Papanas N., Stoian A.P., et al. Use of novel antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes and COVID-19: a critical review. *Diabetes Ther.* 2021; 12 (12): 3037–3054.
71. Khunti K., Knighton P., Zaccardi F., et al. Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9 (5): 293–303.
72. Jagat J.M., Kalyan K.G., Subir R. Use of pioglitazone in people with type 2 diabetes mellitus with coronavirus disease 2019 (COVID-19): boon or bane? *Diabetes Metab. Syndr.* 2020; 14 (5): 829–831.
73. Kutsukake M., Matsutani T., Tamura K., et al. Pioglitazone attenuates lung injury by modulating adipose inflammation. *J. Surg. Res.* 2014; 189 (2): 295–303.
74. Carboni E., Carta A.R., Carboni E. Can pioglitazone be potentially useful therapeutically in treating patients with COVID-19? *Med. Hypotheses.* 2020; 140: 109776.
75. Drucker D.J. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2020; 41 (3): bnaa011.
76. Steenblock C., Schwarz P., Ludwig B., et al. COVID-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9 (11): 786–798.
77. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клиничко-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет.* 2021; 24 (3): 204–221.
78. Анциферов М.Б., Андреева А.В., Маркова Т.Н. Организация специализированной медицинской помощи взрослому населению с сахарным диабетом в условиях новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Методические рекомендации.* № 87. М., 2020.
79. Zhu L., She Z.G., Cheng X., et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2020; 31 (6): 1068–1077.e3.
80. Bode B., Garrett V., Messler J., et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2020; 14 (4): 813–821.

Antidiabetic Drugs in Patients with Diabetes Mellitus 2 with COVID-19

Yu.A. Sorokina, PhD, S.A. Sukhanov, A.A. Nikolaeva, A.S. Savincheva, A.S. Rudakov, O.V. Zanozina, MD, PhD, Prof.
Privolzhsky Research Medical University

Contact person: Olga V. Zanozina, zwx2@mail.ru

Patients with diabetes mellitus (DM) are at high risk of severe course and fatal outcome of COVID-19. The death rate among such patients varies from 7.8% (in China) to 28% (in the USA) and 31.4% (in England). In Russia, according to the national register, the rate reaches 15.2%, which is twice as much as in China, but half as much as in the USA and England.

On the one hand antidiabetic pharmacotherapy can increase the risk of coronavirus infection on the other hand it can alleviate the course of infection caused by SARS-CoV-2. We found such evidences by the analysis of domestic and foreign scientific sources, presented in eLIBRARY.ru, PubMed, Embase, The Cochrane Library.

The article reflects the efficacy and safety of many classes of antidiabetic drugs used in patients with diabetes and new coronavirus infection. The use of oral and injectable antidiabetic drugs except insulins is limited in these patients thus the data is limited as well. Nevertheless, there is evidence that some of them can suppress the systemic inflammation and even reduce the risk of infection with SARS-CoV-2.

Key words: diabetes mellitus type 2, COVID-19, antidiabetic drugs, safety profile