



Пандемия COVID-19: второе дыхание гликлазида МВ в эпоху новой реальности

Л.А. Суплотова, д.м.н., проф., А.И. Ляпунова

Адрес для переписки: Людмила Александровна Суплотова, suplotoval@mail.ru

Для цитирования: Суплотова Л.А., Ляпунова А.И. Пандемия COVID-19: второе дыхание гликлазида МВ в эпоху новой реальности. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (44): 16–22.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-44-16-22

В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила вспышку пандемии COVID-19 – заболевания, вызывающего тяжелый острый респираторный синдром. Новых вирусных пандемий невозможно избежать, поэтому вопросы противовирусной терапии остаются актуальными по настоящий момент времени.

В многочисленных исследованиях было показано, что сахарный диабет (СД) 2 типа является одним из основных факторов риска тяжелого течения COVID-19, часто приводящего к госпитализации или летальному исходу. Патофизиологические механизмы COVID-19 необходимо учитывать при выборе сахароснижающей терапии. Известно, что производные сульфонилмочевины (ПСМ) не увеличивают экспрессию ангиотензинпревращающего фермента 2 на поверхности клеток, вследствие чего риск вирусной нагрузки не повышается. Из всех ПСМ гликлазид МВ обеспечивает хорошую динамику снижения не только уровня гликированного гемоглобина на любой стадии заболевания, но и микроальбуминурии. Как следствие, данный препарат способен оказывать нефропротективное воздействие. Кроме того, на фоне приема гликлазида МВ гипогликемии развиваются значимо реже, чем при применении других представителей данного класса. У пациентов с СД 2 типа гликлазид МВ также снижает экспрессию маркеров воспаления и влияет на эндотелиальную дисфункцию.

Противовирусная активность препарата реализуется за счет влияния на ионные каналы вирусов. Доказано, что гликлазид МВ у пациентов с СД 2 типа способен уменьшать патогенность SARS-CoV-2, блокируя в его структуре ионный канал, образованный вирулентным белком E.

Антиоксидантное, противовоспалительное и противовирусное свойства являются дополнительными преимуществами гликлазида МВ. Плейотропные эффекты способствуют как улучшению долгосрочного прогноза у пациентов с СД 2 типа, так и более легкому течению COVID-19, что особенно важно при наличии коморбидной патологии.

Ключевые слова: гликлазид МВ, COVID-19, сахарный диабет 2 типа, гипергликемия, противовирусная терапия

Введение

За последние два столетия вирусные пандемии стали угрозой здоровью населения всего мира. Вирусы способны поражать разные ткани и органы человеческого организма. Так, риновирусы, коронавирусы, грипп прежде всего поражают верхние дыхательные пути и легкие, вирусы гепатита В и С – печень, вирус полиомиелита – серое вещество спинного мозга, вирус Эбола – эндотелиальные клетки сосудов, вирус иммунодефицита человека – лейкоциты крови. Кроме того, вирусные заболевания нередко становятся причиной колоссального количества смертей.

В частности, в 2012 г. в Саудовской Аравии было выявлено заболевание, вызываемое коронавирусом Ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV). Согласно данным 2023 г., лабораторно было подтверждено 2600 случаев заражения, из них 937 случаев с летальным исходом [1]. В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила вспышку пандемии COVID-19. Инфекция, вызванная SARS-CoV-2, ассоциировалась с развитием острого тяжелого респираторного синдрома [2, 3]. По состоянию на декабрь 2023 г. SARS-CoV-2 было инфицировано более 700 млн человек, умерло около



7 млн. При этом число новых случаев заражения продолжает стремительно расти.

Появления новых вирусных пандемий невозможно избежать, поэтому вопросы противовирусной терапии сохраняют свою актуальность.

Причинно-следственные связи между сахарным диабетом 2 типа и тяжелым течением COVID-19

В многочисленных исследованиях установлено, что сахарный диабет (СД) 2 типа является одним из основных факторов риска тяжелого течения COVID-19, часто сопряженного с госпитализацией или летальным исходом. Повышенная вирусная нагрузка у пациентов с СД 2 типа обусловлена наличием коморбидных заболеваний, ожирения, а также гипергликемии, которая способна подавлять функцию нейтрофилов, нарушать фагоцитоз путем активации протеинкиназы С [4]. О снижении противовирусного ответа у больных СД свидетельствует уменьшение продукции интерферона α [5]. При повышении уровня глюкозы в крови происходит гликозилирование иммуноглобулинов, нарушение гуморального иммунитета и активации системы комплемента, снижение цитокинового ответа. На фоне повышенного гликозилирования подавляется выработка лимфоцитами и макрофагами интерлейкина (ИЛ) 10, который обладает мощным противовоспалительным и иммуномодулирующим воздействием [6]. В результате указанных иммунных нарушений риск заражения любой инфекцией увеличивается.

На поверхности SARS-CoV-2 представлены гликопротеины, с помощью которых вирус активно связывается с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) и проникает в клетку. АПФ2 является белком цитоплазматической мембраны, локализующимся в легких, а также во многих других органах, включая сердце, почки и, что особенно важно, в β -клетках поджелудочной железы [7, 8]. Поражение β -клеток вирусом, опосредованное АПФ2, может привести к их повреждению и апоптозу, что усилит нарушения углеводного обмена.

У пациентов с СД 2 типа важную роль в патогенном ответе на COVID-19 играют адипоциты и адипоцитоподобные клетки, ассоциированные с повышенной экспрессией АПФ2. Таким образом жировая ткань превращается в резервуар для коронавируса.

Еще одним фактором тяжелого течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2, является окислительный стресс вследствие хронической гипергликемии. Он способствует интерстициальному повреждению легких, в основном за счет микроангиопатий альвеолярных капилляров и неферментативного гликирования белков. Распространенность СД 2 типа и смертность среди больных COVID-19 в разных странах значительно различаются (табл. 1) [7].

В нескольких крупных исследованиях продемонстрирована существенно более высокая степень тяжести состояния и частоты летального исхода при сочетании COVID-19 и СД 2 типа [9]. Так, в Англии смертность от коронавирусной инфекции среди пациентов с СД 2 типа достигла 37%. В Китае нарушения углеводного обмена имели место у 5% больных, 7% из них умерли. Центры по контролю и профилактике заболеваний в США сообщили о наличии СД 2 типа у 5% из более чем 1,5 млн больных, а также о 12-кратном повышении риска неблагоприятного исхода в отличие от пациентов без сопутствующего заболевания (см. табл. 1) [10–15].

Таким образом, при выборе сахароснижающей терапии необходимо учитывать патофизиологические механизмы COVID-19.

Производные сульфонилмочевины (ПСМ) не увеличивают экспрессию АПФ2 на поверхности клеток, поэтому риск возрастания вирусной нагрузки при продолжении приема препаратов этого класса не повышается.

Эффективность и безопасность применения производных сульфонилмочевины при COVID-19

В связи с появлением новых классов сахароснижающих препаратов (ССП), оказывающих кардиопротективный и нефропротективный эффекты, перспективы применения препаратов старых классов

Таблица 1. Распространенность сахарного диабета 2 типа и его связь со смертностью от COVID-19 в разных странах

Автор исследования	Страна	Период проведения исследования	Общее количество заболевших, абс.	Количество заболевших с СД 2 типа, абс. (%)	Количество смертей от COVID-19 среди пациентов с СД 2 типа, абс. (%)
E.J. Williamson и соавт.	Англия	1 февраля – 6 мая 2020 г.	17 278 392	1 718 566 (6,0)	4089 (37,4)
Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention	Китай	Декабрь 2019 г. – февраль 2020 г.	72 314	1102 (5,3)	80 (7,3)
E.K. Stokes и соавт.	США	22 января – 30 мая 2020 г.	1 761 503	86 737 (5,0)	В 12 раз больше в популяции с зарегистрированными сопутствующими заболеваниями
S. Almazeedi и соавт.	Кувейт	24 февраля – 20 апреля 2020 г.	1096	65 (14,1)	3 (4,6)
A. Mithal и соавт.	Индия	9 июля – 8 августа 2020 г.	401	189 (47,1)	12 (6,3)
O.Y. Bello-Chavolla и соавт.	Мексика	До 18 мая 2020 г.	51 633	9460 (18,3)	2062 (21,8)



в научной литературе стали обсуждаться все реже. Однако среди используемых в настоящее время ССП некоторые обладают противовоспалительной активностью [16], что позволяет улучшать клинические результаты лечения (рис. 1) [17]. Активность воспалительного процесса может снижаться косвенно – путем компенсации гипергликемии при воздействии препаратов на органы-мишени. В то же время ряд препаратов способны оказывать прямой противовоспалительный эффект.

Пандемия COVID-19 послужила поводом для изучения плейотропных эффектов ПСМ. Следует напомнить, что ПСМ были разработаны как антибактериальные средства при пневмонии. В ходе проведения экспериментальных исследований были обнаружены побочные эффекты лечения в виде гипогликемии [18]. По прошествии нескольких лет были представлены первые данные о сахароснижающем действии ПСМ, после чего эти препараты приобрели широкое клиническое применение в диабетологии. На сегодняшний день ПСМ занимают второе место среди часто назначаемых сахароснижающих препаратов [19].

Установлено, что СД 2 типа повышает длительность госпитализации по поводу COVID-19, а также риск развития осложнений коронавирусной инфекции и смерти от нее. Однако убедительные рекомендации по ведению пациентов с СД 2 типа и COVID-19 отсутствуют.

При выборе пероральных ССП (ПССП) необходимо учитывать тяжесть состояния, эффективность контроля гликемии и наличие побочных реакций терапии. При легком и среднетяжелом течении

COVID-19 в условиях стационара к применению разрешены метформин, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (иДПП-4), агонисты рецепторов глюконоподобного пептида 1 (арГПП-1), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ-2) и ПСМ [20]. Лечение ПСМ ассоциировано с более низким уровнем лейкоцитов, С-реактивного белка (СРБ), ИЛ-6 и креатинфосфокиназы (КФК). Эти данные получены в ретроспективном исследовании при анализе клинических характеристик пациентов с СД 2 типа и COVID-19, применявших разные классы ПССП [21]. В обзоре по оценке риска летального исхода у пациентов с СД 2 типа и COVID-19, получавших разные ПССП, сообщалось о пяти исследованиях, в которых были продемонстрированы более низкие показатели смертности при приеме ПСМ [22]. В работе К. Khunti и соавт. [23] о связи между назначением некоторых сахароснижающих препаратов и смертностью от COVID-19 статистически доказан более низкий риск неблагоприятного исхода у пациентов, принимавших ПСМ. В систематическом обзоре и метаанализе 31 исследования с участием 66 914 пациентов статистически значимо меньший риск смерти от COVID-19 отмечен у лиц с СД 2 типа, получавших ПСМ [24]. Из группы ПСМ особого внимания заслуживает гликлазид МВ, доказавший преимущества в отношении эффективности и безопасности [25, 26]. Так, гликлазид МВ обеспечивал оптимальную динамику снижения не только уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) на любой стадии заболевания, но и микроальбуминурии, что способствовало нефропротекции [27]. Кроме того, частота развития гипогликемий при примене-

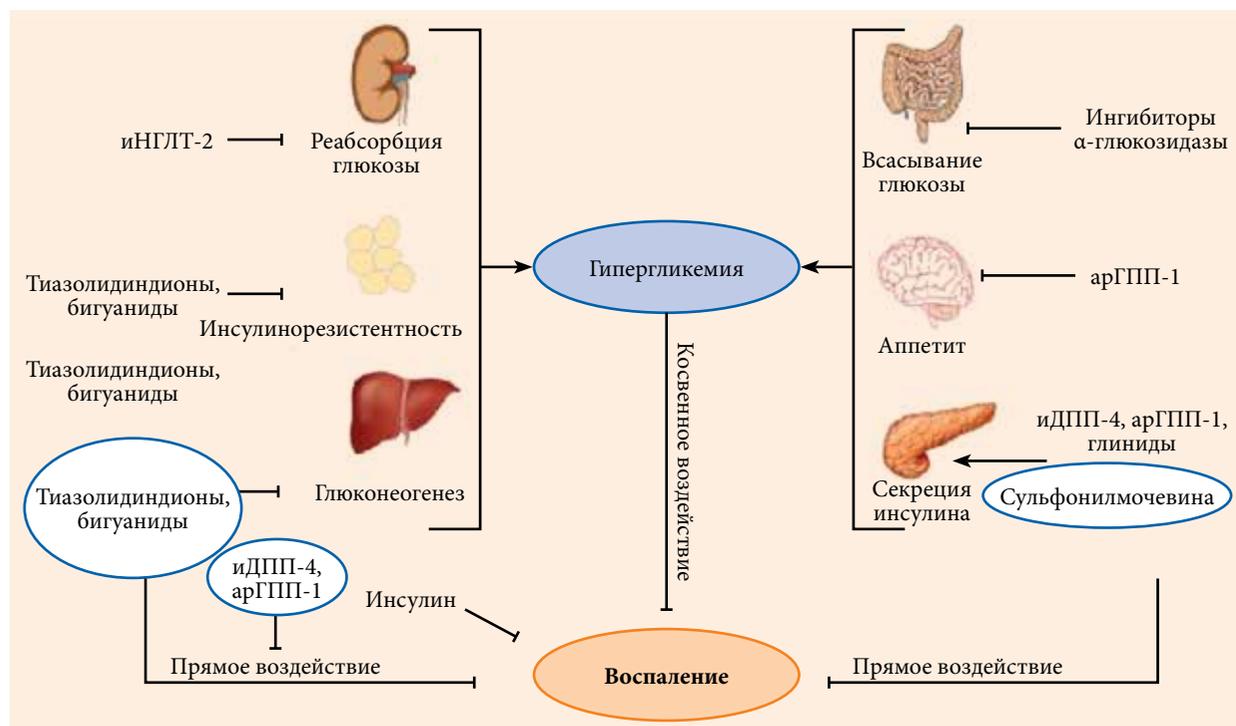


Рис. 1. Влияние сахароснижающих препаратов на воспаление



нии гликлазида МВ оказалась значимо ниже, чем при приеме других ПСМ [28, 29].

Гликлазид МВ

Противовоспалительная активность

Согласно данным за 2021 г., в России 24,8% пациентов с СД 2 типа получали монотерапию ПСМ [30]. В связи с этим вопросы о плейотропных эффектах гликлазида МВ при COVID-19 и других вирусных инфекциях не теряют актуальности.

Как было отмечено ранее, гликлазид МВ снижает экспрессию маркеров воспаления и таким образом влияет на эндотелиальную дисфункцию. Антиоксидантное свойство гликлазида может быть связано с наличием в его структуре аминокислоты азобисциклооктильного кольца, которое способно нейтрализовывать свободные радикалы [31]. Р.С. О'Brien и соавт. [32] в 2000 г. опубликовали результаты исследования гликлазида и его особых свойств. В исследовании приняли участие 44 пациента с СД 2 типа, получавших гликлазид в течение десяти месяцев. На фоне приема препарата отмечено снижение маркера неферментативного окисления фосфолипидов клеточных мембран, увеличение антиоксидантной активности и существенная задержка окисления липопротеинов низкой плотности, что приводит к снижению их атерогенных свойств [32, 33].

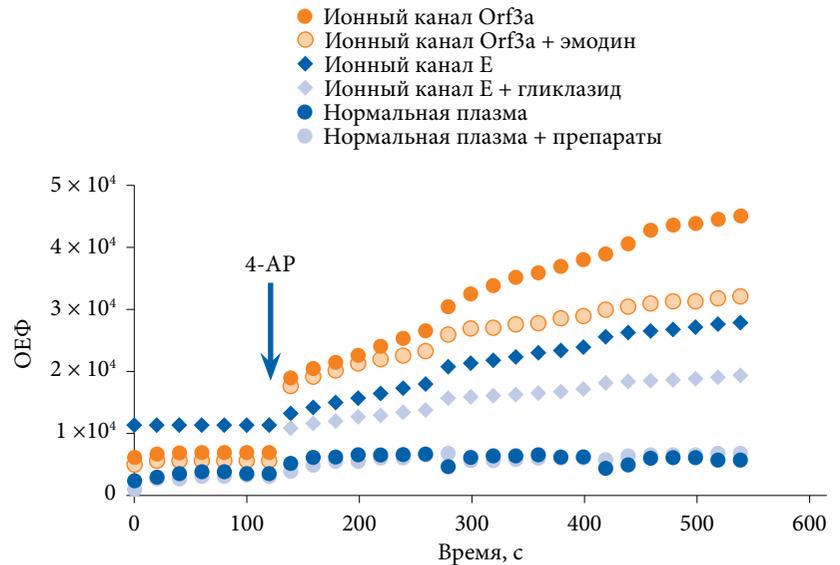
Благодаря антиоксидантному эффекту гликлазид также может обеспечивать дополнительную протекцию β -клеток, чувствительных к проявлениям оксидативного стресса.

При СД 2 типа нередко отмечается ожирение, которое усугубляет течение COVID-19 [34]. У пациентов с ожирением повышены концентрации провоспалительных цитокинов, а именно фактора некроза опухоли (ФНО), ИЛ-6, и снижена концентрация адипонектина, играющего роль противовоспалительного адипокина, что в свою очередь способствует нарушению иммунного ответа [35, 36].

Противовоспалительное действие гликлазида МВ доказано в исследовании Е.В. Пекаревой [37], в которое было отобрано 24 пациента с плохо контролируемым СД 2 типа. У всех больных исходно определили уровень HbA1c, ИЛ-6 и ФНО. После двухнедельного вводного периода был назначен гликлазид МВ. По истечении 12 недель отмечалось снижение уровня глюкозы в крови натощак, а также повышение уровня адипонектина в плазме и незначительное снижение уровня ИЛ-6 и ФНО. Аналогичные данные, а именно положительное влияние такой терапии на маркеры воспаления, были получены ранее J. Drzewoski и соавт. [38].

Противовирусная активность

В настоящее время с целью разработки этиотропного лечения активно исследуется структура вирусов. Установлено, что ионные каналы вирусов могут служить мишенями для препаратов. У коронавирусов такой мишенью является белок E. Из всех структурных белков коронавируса белок E наименее изучен в от-



Примечание: ОЕФ – относительная единица флуоресценции.

Рис. 2. Активность каналов Orf3a и E SARS-CoV-2 и их ингибирование эмодином и гликлазидом

ношении механизма действия и структуры. Белки E нескольких коронавирусов, включая SARS-CoV-1, коронавирус MERS, коронавирус человека 229E, вирус инфекционного бронхита, обладают активностью ионных каналов. Ионная активность имеет решающее значение для вирулентности коронавирусов. P.P. Singh Tomar и соавт. [39] провели три генетических теста и доказали, что данный белок SARS-CoV-2 является потенциальным виropорином. В продолжение научной работы исследователи отобрали 372 соединения из MedChemExpress (Нью-Джерси, США) в разделе «Мембранный транспортер/ионный канал». Белок E SARS-CoV-2 ингибировали несколькими препаратами, в том числе гликлазидом. Авторы исследования сделали вывод, что использование гликлазида при СД 2 типа способно уменьшить патогенность SARS-CoV-2 благодаря блокированию в его структуре вирулентного белка E. Позже аналогичные данные были получены H.G. Yu и соавт. [40]. Ученые предположили, что два ионных канала – Orf3a и E, непосредственно влияющих на вирулентность, могут стать мишенями для обнаружения и ингибирования репликации SARS-CoV-2 независимо от штамма. У пациентов с COVID-19 может оказаться перспективным применение лекарственных средств, воздействующих на ионные каналы. Было установлено, что клинически значимые мутации вируса не влияли на активность каналов Orf3a/E. В ходе исследования в штаммах Alpha, Beta и Delta SARS-CoV-2 активность каналов Orf3a и E была обнаружена и ингибирована препаратами эмодин и гликлазид соответственно (рис. 2) [40]. Для запуска реакции флуоресценции ученые использовали краситель 4-аминопиридин (4-AP). В качестве контроля они применяли нормальную плазму, не инфицированную вирусом, демонстрирующую отсутствие ответа на препараты.



Таблица 2. Исследования, продемонстрировавшие противовоспалительную и противовирусную активность гликлазида МВ

Автор исследования	Год проведения	Название	Количество участников	Основной вывод
R.C. O'Brien и соавт.	2000	In vitro and in vivo antioxidant properties of gliclazide	44	Гликлазид МВ снижает маркеры неферментативного окисления фосфолипидов клеточных мембран – 8-изопростан и увеличивает антиоксидантную активность супероксиддисмутазы
Е.В. Пекарева	2012	Преимущества применения гликлазида МВ у пациентов с СД 2 типа	24	Гликлазид МВ повышает уровень адипонектина в плазме и снижает уровень ИЛ-6 и ФНО
P.P. Singh Tomar и соавт.	2020	SARS-CoV-2 E protein is a potential ion channel that can be inhibited by Gliclazide and Memantine	–	Гликлазид МВ оказывает ингибирующее влияние на белок E SARS-CoV-2, снижая патогенность вируса
Т.А. Некрасова и соавт.	2022	Применение гликлазида МВ у госпитализированных больных с COVID-19 и сахарным диабетом 2 типа: влияние на клинический статус и гликемический контроль	40	В группе пациентов, принимавших гликлазид МВ, отмечена положительная клинико-лабораторная динамика течения пневмонии в виде уменьшения объема поражения легких по результатам КТ ОГК, уровня СРБ и D-димера
Ю.Ш. Халимов и соавт.	2016	Кардиоваскулярная безопасность современных препаратов сульфонилмочевины как фактор, определяющий приоритетный выбор	–	Гликлазид МВ снижает уровень маркеров окисления липидов и увеличивает уровень параметров антиоксидантной системы
Y. Chen и соавт.	2020	Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and COVID-19 in association with glucose-lowering medication	136	Прием ПСМ ассоциирован с более низким уровнем лейкоцитов, нейтрофилов крови, СРБ, ИЛ-6 и КФК по сравнению с неприменением ПСМ
С. Кан и соавт.	2021	Mortality risk of antidiabetic agents for type 2 diabetes with COVID-19: a systematic review and meta-analysis	–	Использование ПСМ ассоциировано с более низким риском смерти среди пациентов с СД 2 типа, перенесших COVID-19
К. Khunti и соавт.	2021	Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England	2 851 465	Статистически доказан более низкий риск неблагоприятного исхода у пациентов, принимавших для лечения СД 2 типа ПСМ
Т. Хан и соавт.	2021	Association between anti-diabetic agents and clinical outcomes of COVID-19 in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis	66 914	Статистически значимо меньший риск смерти от COVID-19 у пациентов с СД 2 типа на фоне приема ПСМ
H.G. Yu и соавт.	2022	Inhibition of SARS-CoV-2 viral channel activity using FDA-approved channel modulators independent of variants	–	Гликлазид ингибирует активность канала E в штаммах Alpha, Beta и Delta SARS-CoV-2

Влияние гликлазида МВ на клинический статус и гликемический профиль у пациентов с COVID-19 было оценено Т.А. Некрасовой и соавт. [41]. В исследование включали больных СД 2 типа, госпитализированных по поводу COVID-19. Пациенты основной группы (n = 20) получали гликлазид МВ, пациенты контрольной группы (n = 20) – инсулин. В основной группе препарат обеспечивал стабильные цифры гликемии в пределах целевых, наблюдалась значимая положительная клинико-лабораторная динамика в виде уменьшения объема поражения легких по результатам компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК), уровней СРБ и D-димера, а также коагуляционных параметров крови, что указывало на активное купирование характерных для COVID-19 местных и системных нарушений гемостаза. Исследования, в которых были продемонстрированы плейотропные эффекты гликлазида МВ, а именно

противовоспалительный и противовирусный, представлены в табл. 2 [21–24, 32, 33, 37, 39–41].

Заключение

В многочисленных исследованиях гликлазид МВ продемонстрировал не только хорошую эффективность, но и хороший профиль безопасности. Кроме того, на сегодняшний день установлено, что данный препарат обладает рядом особенных свойств, в частности антиоксидантным, противовоспалительным и противовирусным. Плейотропные эффекты способствуют улучшению долгосрочного прогноза у пациентов с СД 2 типа, а также более легкому течению COVID-19, что особенно важно при наличии коморбидных состояний. 🌐

Конфликт интересов

Статья подготовлена при информационной поддержке компании «Сервье» (Франция).

Источники финансирования

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.



Литература

1. Всемирная организация здравоохранения. Новости о вспышках болезней. Коронавирус Ближневосточного респираторного синдрома (БВРС-КоВ) – Саудовская Аравия // <https://www.who.int/ru/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON484>.
2. Всемирная организация здравоохранения. Вступительное слово генерального директора на пресс-брифинге по COVID-19 11 марта 2020 г. // <https://www.who.int/ru/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020>.
3. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed.* 2020; 91 (1): 157–160.
4. Мисникова И.В. COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Эффективная фармакотерапия. 2021; 17 (31): 6–12.
5. Rajpal A., Rahimi L., Ismail-Beigi F. Factors leading to high morbidity and mortality of COVID-19 in patients with type 2 diabetes. *J. Diabetes.* 2020; 12 (12): 895–908.
6. Yin Y., Rohli K.E., Shen P., et al. The epidemiology, pathophysiological mechanisms, and management toward COVID-19 patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Prim. Care Diabetes.* 2021; 15 (6): 899–909.
7. Kai H., Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors – lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens Res.* 2020; 43 (7): 648–654.
8. 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.
9. Singh A.K., Khunti K. COVID-19 and diabetes. *Annu. Rev. Med.* 2022; 73: 129–147.
10. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K., et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020; 584 (7821): 430–436.
11. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020; 41 (2): 145–151.
12. Stokes E.K., Zambrano L.D., Anderson K.N., et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance – United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2020; 69 (24): 759–765.
13. Almazzeedi S., Al-Youha S., Jamal M.H., et al. Characteristics, risk factors and outcomes among the first consecutive 1096 patients diagnosed with COVID-19 in Kuwait. *EClinicalMedicine.* 2020; 24: 100448.
14. Mithal A., Jevalikar G., Sharma R., et al. High prevalence of diabetes and other comorbidities in hospitalized patients with COVID-19 in Delhi, India, and their association with outcomes. *Diabetes Metab. Syndr.* 2021; 15 (1): 169–175.
15. Bello-Chavolla O.Y., Bahena-Lopez J.P., Antonio-Villa N.E., et al. Predicting mortality due to SARS-CoV-2: a mechanistic score relating obesity and diabetes to COVID-19 outcomes in Mexico. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 105 (8): dgaa346.
16. Никонова Л.В., Тишковский С.В., Мартинкевич О.Н., Шидловская О.А. Взаимные эффекты сахарного диабета, ожирения и SARS-CoV-2. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2021; 19 (3): 263–269.
17. Kothari V., Galdo J.A., Mathews S.T. Hypoglycemic agents and potential anti-inflammatory activity. *J. Inflamm. Res.* 2016; 9: 27–38.
18. Sola D., Rossi L., Schianca G.P., et al. Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch. Med. Sci.* 2015; 11 (4): 840–848.
19. Koufakis T., Popovic D.S., Metallidis S., Kotsa K. COVID-19 and sulfonylureas: a reminder of the pleiotropic actions of an old class of drugs just before their swansong. *Metabolism.* 2022; 133: 155221.
20. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В. и др. Контроль гликемии и выбор антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19: консенсусное решение совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов. *Сахарный диабет.* 2022; 25 (1): 27–49.
21. 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.
22. Kan C., Zhang Y., Han F., et al. Mortality risk of antidiabetic agents for type 2 diabetes with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne.)* 2021; 12: 708494.
23. 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.
24. Han T., Ma S., Sun C., et al. Association between anti-diabetic agents and clinical outcomes of COVID-19 in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Med. Res.* 2022; 53 (2): 186–195.
25. Кононенко И.В., Смирнова О.М. Низкий риск гипогликемии и высокая эффективность гликлазида МВ: результаты последних исследований. *Сахарный диабет.* 2021; 24 (4): 350–356.
26. Моргун Л.Ю., Ерина Е.Э. Гликлазид МВ: очевидные преимущества. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2021; 10 (2): 74–81.
27. Zoungas S. ADVANCE in context: the benefits, risks and feasibility of providing intensive glycaemic control based on gliclazide modified release. *Diabetes Obes. Metab.* 2020; 22 (Suppl. 2): 5–11.
28. Hassanein M., Al Sifri S., Shaikh S., et al. A real-world study in patients with type 2 diabetes mellitus treated with gliclazide modified-release during fasting: DIA-RAMADAN. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020; 163: 108154.



29. Al Sifri S., Basiounny A., Ehtay A., et al. The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial. *Int. J. Clin. Pract.* 2011; 65 (11): 1132–1140.
30. Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. и др. Структура сахароснижающей терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в Российской Федерации в 2017–2021 гг. Сборник тезисов IX (XXVIII) Национального диабетологического конгресса с международным участием «Сахарный диабет и ожирение – неинфекционные междисциплинарные пандемии XXI века», 2022. С. 48–49.
31. Петунина Н.А., Кузина И.А., Недосугова Л.В. Современные данные об эффективности гликлазида и молекулярные механизмы действия препарата. *Сахарный диабет.* 2020; 23 (4): 357–367.
32. O'Brien R.C., Luo M., Balazs N., Mercuri J. In vitro and in vivo antioxidant properties of gliclazide. *J. Diabetes Complications.* 2000; 14 (4): 201–206.
33. Халимов Ю.Ш., Агафонов П.В., Кузьмич В.Г. Кардиоваскулярная безопасность современных препаратов сульфонилмочевины как фактор, определяющий приоритетный выбор. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2016; 4 (17): 22–31.
34. Мокрышева Н.Г., Галстян Г.Р., Киржаков М.А. и др. Пандемия COVID-19 и эндокринопатии. *Проблемы эндокринологии.* 2020; 66 (1): 7–13.
35. Simonnet A., Chetboun M., Poissy J., et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring).* 2020; 28 (7): 1195–1199.
36. Аметов А.С., Духанин А.С., Пьяных О.П., Ерина Е.Э. Возможности фармакокинетического моделирования на примере Диабетона МВ: взгляд эндокринолога и фармаколога. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2020; 9 (4): 28–38.
37. Пекарева Е.В. Преимущества применения гликлазида МВ у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Проблемы эндокринологии.* 2012; 58 (2): 58–61.
38. Drzewoski J., Zurawska-Klis M. Effect of gliclazide modified release on adiponectin, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha plasma levels in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006; 22 (10): 1921–1926.
39. Singh Tomar P.P., Arkin I.T. SARS-CoV-2 E protein is a potential ion channel that can be inhibited by Gliclazide and Memantine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020; 530 (1): 10–14.
40. Yu H.G., Sizemore G., Martinez I., Perrotta P. Inhibition of SARS-CoV-2 viral channel activity using FDA-approved channel modulators independent of variants. *Biomolecules.* 2022; 12 (11): 1673.
41. Некрасова Т.А., Стронгин Л.Г., Малышева Е.С. и др. Применение гликлазида МВ у госпитализированных больных с COVID-19 и сахарным диабетом 2 типа: влияние на клинический статус и гликемический контроль. *Эффективная фармакотерапия.* 2022; 18 (2): 8–14.

COVID-19 Pandemic: the Second Wind of Gliclazide MR in the Era of a New Reality

L.A. Suplotova, MD, PhD, Prof., A.I. Lyapunova

Tyumen State Medical University

Contact person: Lyudmila A. Suplotova, suplotovala@mail.ru

The World Health Organization declared the COVID-19 outbreak a pandemic causing severe acute respiratory syndrome SARS-CoV-2 in march 2020. The emergence of new viral pandemics in the future cannot be avoided, so the issues of antiviral therapy remain relevant to this day.

Numerous studies show that type 2 diabetes mellitus is one of the main risk factors for a severe course of COVID-19, often accompanied by hospitalisation or death. The choice of sugar-lowering therapy should take into account the pathophysiological mechanisms of COVID-19. Sulphonylurea (SU) derivatives do not increase angiotensin converting enzyme 2 expression on the cell surface by their mechanism of action. As a consequence, there is no risk of viral load increase with continued use of drugs of this group. Among sulphonylurea drugs gliclazide MR provides favourable dynamics of glycated hemoglobin reduction at any stage of the disease, reduces the level of microalbuminuria, has nephroprotective properties, the frequency of hypoglycemia development when using gliclazide MR is significantly lower in comparison with other SUs. Gliclazide MR reduces the expression of inflammatory markers and affects endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus, showing anti-inflammatory activity. Antiviral activity is realised through the effect on virus ion channels. It has been proved in studies that using gliclazide MR in type 2 diabetes, it is possible to reduce pathogenicity of SARS-CoV-2 virus by blocking the ion channel formed by virulent protein E in its structure. Antioxidant properties, the presence of anti-inflammatory and antiviral activity are the advantages of using the drug gliclazide MR. Pleiotropic effects contribute to both improved long-term prognosis in patients with type 2 diabetes mellitus and easier course of COVID-19, which is especially important for patients with comorbid pathology.

Keywords: *gliclazide MR, COVID-19, type 2 diabetes mellitus, hyperglycemia, antiviral therapy*

ДИАБЕТОН® МВ60

Гликлазид

Делимые таблетки

ВАШ НАДЕЖНЫЙ ПАРТНЕР

в достижении цели и в поддержании контроля гликемии¹

► ДО 2 ТАБЛЕТОК В СУТКИ УТРОМ

Показания к применению*

Сахарный диабет 2 типа при недостаточной эффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы тела.

Профилактика осложнений сахарного диабета: снижение риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа путем интенсивного гликемического контроля



Реклама

1. Zaccardi F et al. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(12):2417-2426. Doi:10.1111/dom.14169.

Краткая справочная информация по безопасности – Диабетон® МВ. МУ-23561-52749-17361(2)

СОСТАВ: Одна таблетка с модифицированным высвобождением содержит: гликлазид – 60 мг, вспомогательные вещества, в том числе лактозы моногидрат. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.*** У взрослых: сахарный диабет 2 типа (СД2) при недостаточной эффективности диетотерапии, физических нагрузок и снижения массы тела. Профилактика осложнений сахарного диабета: снижение риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с СД2 путем интенсивного гликемического контроля. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ*.** Внутрь, 1 раз в сутки, предпочтительно во время завтрака. Суточная доза может составлять 30-120 мг (1/2-2 таб.), в т.ч. для пациентов старше 65 лет и с почечной недостаточностью легкой и средней степени. Рекомендуется проведение тщательного медицинского контроля. 1 таблетка препарата Диабетон® МВ 60 мг эквивалентна 2 таблеткам гликлазида МВ 30 мг. Насечка на таблетках 60 мг позволяет делить таблетку и принимать суточную дозу 30 мг или 90 мг. У пациентов из группы риска развития гипогликемии рекомендуется начинать с дозы 30 мг. **Комбинированный приём с другим гипогликемическим средством:** Диабетон® МВ может применяться в сочетании с биганидами, ингибиторами альфа-глюкозидазы или инсулином. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ*.** Гиперчувствительность к гликлазиду или к любым вспомогательным веществам, перечисленным в разделе Перечень вспомогательных веществ, другим производным сульфонилмочевины, сульфаниламидам; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома и кома, почечная недостаточность тяжелой степени или почечная недостаточность тяжелой степени (в этих случаях рекомендуется применять инсулин); применение миконазола (см. раздел Взаимодействие); беременность и период грудного вскармливания (см. раздел Фертильность, беременность и лактация); возраст до 18 лет; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ*.** При приеме производных сульфонилмочевины может развиваться гипогликемия, в некоторых случаях требующая госпитализации и внутривенного введения раствора глюкозы в течение нескольких дней. Гипогликемия чаще развивается при низкокалорийной диете, употреблении пищи, бедной углеводами, после продолжительных или энергичных физических нагрузок, у пациентов с печеночной или почечной недостаточностью, при передозировке препарата Диабетон® МВ. Пациенту необходимо различать важность соблюдения диеты, необходимости регулярных физических нагрузок и регулярного контроля концентрации глюкозы в крови. Препарат может быть назначен только тем пациентам, которые питаются регулярно. Необходимо соблюдать осторожность при назначении гликлазида пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В состав препарата входит лактоза. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ*.** 1) **Риск гипогликемии.** Противопоказано: миконазол; не рекомендовано: фенилбутанол, этанол; с осторожностью: другие гипогликемические препараты; бета-адреноблокаторы, флуконазол; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл); блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов; ингибиторы моноаминоксидазы; сульфаниламиды; кларитромицин и нестероидные противовоспалительные препараты. 2) **Риск гипергликемии.** Не рекомендовано: хлорпромазин в высоких дозах, глюкокортикостероиды, ритидрин, салбутамол, тербуталин, препараты зверобоя продырявленного. 3) **Риск дислипемии.** С осторожностью: фторинолоны. 4) **Усиление действия антикоагулянтов** (например, варфарин). Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта. **ФЕРТИЛЬНОСТЬ, БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ*.** Беременность: заменить на инсулинотерапию; или заранее, или сразу после выявления беременности. **Лактация:** противопоказан. **Фертильность*.** Пациенты должны быть осведомлены о симптомах гипогликемии, особенно в начале терапии. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ*.** Гипогликемия, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запор. **Реже:** кожная сыпь, кожный зуд, крапивница, отек Квинке, эритема, макулопупулезная сыпь, буллезные реакции (такие как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и аутоиммунные буллезные нарушения) и в исключительных случаях лекарственная сыпь с эозинофилией и системной симптоматикой (DRESS-синдром). Гематологические нарушения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, гранулоцитопения), повышение активности печеночных ферментов (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза), гепатит (единичные случаи). При появлении хронической желтухи прекратить терапию. Преходящие зрительные расстройства в начале терапии. **Класс-специфические эффекты,** присущие производным сульфонилмочевины: эритроцитопения, агранулоцитоз, гемолитическая анемия, панцитопения, аллергический васкулит, гипонатриемия, повышение активности печеночных ферментов, нарушение функции печени (например, с развитием холестаза и желтухи) и гепатит, в отдельных случаях приводящие к жизнеугрожающему нарушению функции печени. **ПЕРЕДОЗИРОВКА*.** В случае гипогликемической комы внутривенно вводит раствор глюкозы. Необходимо оказание срочной медицинской помощи с немедленной госпитализацией. **ПЕРЕЧЕНЬ ВОСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ*.** **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА*.** Диабетон® МВ – производное сульфонилмочевины, снижает концентрацию глюкозы крови, стимулирует секрецию инсулина бета-клетками островков Лангерганса, восстанавливая ранний пик секреции инсулина в ответ на поступление глюкозы и усиливая вторую фазу секреции инсулина. **Гемоваскулярные эффекты.** **ФОРМА ВЫПУСКА*.** Таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг. По 14 или 15 таблеток в блистер (ПВХ/Al), по 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную по количеству применению (при необходимости). **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ*** «Лаборапори Сервье Индастри», Франция. ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия. АО «Сервье»: 125196, г. Москва, ул. Лесная, дом 7, этажи 7/8/9. Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

АО «Сервье», 125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этажи 7/8/9.
Тел.: (495) 937-0700, факс: (495) 937-0701

SERVIER