



# COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

В связи с пандемией COVID-19 перед медицинским сообществом встал ряд новых вопросов, в частности: каковы причины и факторы риска тяжелого течения и неблагоприятных исходов новой коронавирусной инфекции? Необходимо ли и как изменять терапию уже существующего хронического заболевания? Есть ли ответы на эти вопросы в отношении пациентов с сахарным диабетом, узнаем у Инны Владимировны МИСНИКОВОЙ, врача-эндокринолога, д.м.н., профессора кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского.

## ❓ Пациенты с сахарным диабетом подвержены повышенному риску неблагоприятных исходов при COVID-19

Сахарный диабет (СД) – серьезное, социально значимое заболевание, характеризующееся более высокими показателями смертности среди пациентов по сравнению с лицами с нормогликемией<sup>1</sup>. Определенный вклад в смертность пациентов с СД вносят острые и хронические инфекционные заболевания. Хорошо известно, что хроническая гипергликемия способствует развитию и поддержанию инфекционного процесса. Риск пневмонии практически в три раза повышен у пациентов с СД 1 типа и на 58% – у пациентов с СД 2 типа<sup>2</sup>.

Последние исследования показали, что новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2 (COVID-19), тяжелее протекает у пациентов с СД<sup>3, 4</sup>, терапевтический ответ при лечении COVID-19 у них слабее<sup>5</sup>. Кроме того, COVID-19 предрасполагает к развитию гипергликемии<sup>6</sup>.

По данным анализа 72 314 случаев COVID-19, проведенного экспертами китайского центра по конт-

ролю и профилактике заболеваний, среди пациентов с СД смертность от COVID-19 была более высокая по сравнению с общей смертностью от этого заболевания – 7,3 и 2,3% соответственно<sup>7</sup>.

На основании результатов популяционного исследования, проведенного в Великобритании, включавшего все случаи COVID-19 в этой стране с 1 марта по 11 мая 2020 г., установлено повышение госпитальной смертности от COVID-19 в 3,5 раза у пациентов с СД 1 типа и в 2,2 раза у пациентов с СД 2 типа по сравнению с лицами без диабета<sup>8</sup>. Различия в уровне госпитальной смертности среди пациентов с и без СД рассчитано с поправкой на возраст, пол, социальный статус, этническую принадлежность и регион проживания. При этом одна треть всех смертей от COVID-19 в стационаре приходилась на пациентов с СД.

Вместе с тем вопрос о повышении риска госпитализации и смерти у пациентов с СД 1 типа остается не до конца решенным. В некоторых исследованиях не было обнаружено увеличения риска госпитализаций в связи с COVID-19 у взрослых с СД 1 типа<sup>9</sup>.

<sup>1</sup> National Diabetes Audit – report 2: complications and mortality, 2017–2018. England, Wales, 2019.

<sup>2</sup> Carey I.M., Critchley J.A., DeWilde S. et al. Risk of infection in type 1 and type 2 diabetes compared with the general population: a matched cohort study // *Diabetes Care*. 2018. Vol. 41. № 3. P. 513–521.

<sup>3</sup> Holman N., Knighton P., Kar P. et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020. Vol. 8. № 10. P. 823–833.

<sup>4</sup> Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // *Lancet Respir. Med*. 2020. Vol. 8. № 5. P. 475–481.

<sup>5</sup> Wang X., Liu Z., Li J. et al. Impacts of type 2 diabetes on disease severity, therapeutic effect, and mortality of patients with COVID-19 // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2020. Vol. 105. № 12. P. dgaa535.

<sup>6</sup> Lim S., Bae J.H., Kwon H.S., Nauck M.A. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management // *Nat. Rev. Endocrinol*. 2021. Vol. 17. № 1. P. 11–30.

<sup>7</sup> Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the chinese center for disease control and prevention // *JAMA*. 2020. Vol. 323. № 13. P. 1239–1242.

<sup>8</sup> Barron E., Bakhai C., Kar P. et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020. Vol. 8. № 10. P. 813–822.

<sup>9</sup> Vangoitsenhoven R., Martens P.-J., van Nes F. et al. No evidence of increased hospitalization rate for COVID-19 in community-dwelling patients with type 1 diabetes // *Diabetes Care*. 2020. Vol. 43. № 10. P. e118–e119.



В то же время повышенные риски неблагоприятных исходов COVID-19 у пациентов с СД 2 типа не вызывают сомнения.

### ❓ Какие факторы ассоциированы с повышением смертности от COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом

Наличие СД повышает риск неблагоприятных клинических исходов, в том числе смерти, от новой коронавирусной инфекции.

Есть еще ряд факторов, которые увеличивают этот риск у пациентов с СД.

Гипергликемия ассоциирована с неблагоприятными клиническими исходами при COVID-19. В большом ретроспективном исследовании у пациентов с СД 2 типа с плохим гликемическим контролем (гликемия > 10 ммоль/л) была большая частота септического шока (4,7% и 0), острого респираторного синдрома (21,4 и 7,1%), острого повреждения почек (3,8 и 0,7%), острого повреждения сердца (9,9 и 1,4%) по сравнению с пациентами с СД с хорошим контролем гликемии (4–10 ммоль/л)<sup>10</sup>. В другом исследовании уровень глюкозы натощак ≥ 7 ммоль/л при поступлении в стационар был независимым предиктором повышения смертности от COVID-19 у пациентов без диабета в анамнезе<sup>11</sup>.

Помимо гипергликемии у пациентов с СД 1 и 2 типов основными факторами, ассоциированными с увеличением риска смерти при COVID-19, являлись:

- мужской пол;
- пожилой возраст;
- почечная недостаточность;
- принадлежность к негроидной расе и азиатской этнической группе;
- низкий социально-экономический статус;
- инсульт и сердечная недостаточность в анамнезе.

### ❓ Каковы возможные патогенетические причины более тяжелого течения COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом

В настоящее время рассматривается несколько механизмов, объясняющих более тяжелое течение COVID-19 при СД.

Нарушение иммунного ответа является частью патофизиологии СД, хроническая гипергликемия влияет на фагоцитоз, хемотаксис нейтрофилов и клеточный

иммунитет<sup>12</sup>. Это снижает защиту от любой инфекции, включая инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. К тому же сочетание коронавирусной инфекции и СД вызывает сочетанное нарушение регуляции иммунного ответа, что приводит к более тяжелой патологии легких.

Пациенты с СД более предрасположены к *цитокиновому шторму* на фоне COVID-19, так как диабет вызывает провоспалительное состояние с повышенным цитокиновым ответом<sup>13</sup>. Сообщалось, что у лиц с СД, инфицированных COVID-19, уровни интерлейкина 6, С-реактивного белка, прокальцитонина, а также отношение нейтрофилов к лейкоцитам были значительно выше по сравнению с пациентами без диабета<sup>14, 15</sup>.

Важным механизмом более тяжелого течения COVID-19 является *повышение вирусной нагрузки* у пациентов с СД из-за более эффективного проникновения вируса в клетки. SARS-CoV-2 попадает в клетки человека через S-гликопротеин, который находится на поверхности вируса, и для проникновения в клетку связывается с рецептором, которым для него является ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2). ACE2 экспрессируется в различных органах, включая легкие, почки, поджелудочную железу, кишечник и сердце. В респираторной системе ACE2 действует как ключевой регулятор для ангиотензиновой системы и способствует деградации ангиотензина 2 в ангиотензин 1–7. Когда активность ACE2 ингибируется, интактный ангиотензин 2 действует через рецептор ангиотензина 1 (AT1R) и рецептор ангиотензина 2 (AT2R), вызывая провоспалительные реакции и стимулируя секрецию альдостерона. Эти эффекты не только повышают артериальное давление и потенциально вызывают гипокалиемию, но и увеличивают проницаемость сосудов на местном уровне, увеличивая риск респираторного дистресс-синдрома. Напротив, ангиотензин 1–7 действует как противовоспалительный и антифиброзный агент, который может быть благоприятным для выздоровления пациентов с COVID-19. Предполагается, что пациенты с СД имеют дисбаланс в активации этих путей с увеличением активации AT1R и AT2R. Это повышает риск острого поражения легких вследствие инфицирования вирусом<sup>16</sup>.

Сахарный диабет и ожирение, имеющиеся у многих пациентов с диабетом, оказывают негативное вли-

<sup>10</sup> 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. Vol. 31. № 6. P. 1068–1077.e3.

<sup>11</sup> Wang S., Ma P., Zhang S. et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi-centre retrospective study // Diabetologia. 2020. Vol. 63. № 10. P. 2102–2111.

<sup>12</sup> Jafar N., Edriss H., Nugent K. The effect of short-term hyperglycemia on the innate immune system // Am. J. Med. Sci. 2016. Vol. 351. № 2. P. 201–211.

<sup>13</sup> Singh A.K., Gupta R., Ghosh A., Misra A. Diabetes in COVID-19: prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations // Diabetes Metab. Syndr. 2020. Vol. 14. № 4. P. 303–310.

<sup>14</sup> Guo W., Li M., Dong Y. et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 // Diabetes Metab. Res. Rev. 2020. P. e3319.

<sup>15</sup> McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease // Autoimmun. Rev. 2020. Vol. 19. № 6. P. 102537.

<sup>16</sup> Pal R., Bhansali A. COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: the conundrum // Diabetes Res. Clin. Pract. 2020. Vol. 162. P. 108132.



яние на функциональные возможности легких, что приводит к снижению объема форсированного выдоха и форсированной жизненной емкости легких<sup>17</sup>. Кроме того, адипоциты и адипоцитоподобные клетки (легочные липофибробласты) играют роль в патогенном ответе на COVID-19. Это вызвано повышенной экспрессией ACE2, которые превращают адипоциты и липофибробласты в резервуары для вируса<sup>18</sup>.

Окислительный стресс в результате хронической гипергликемии является одним из основных факторов диабетического интерстициального повреждения легких, в основном вследствие микроангиопатии<sup>19</sup>. ACE2 обнаруживается в поджелудочной железе, поэтому проникновение коронавируса может привести к острой дисфункции  $\beta$ -клеток<sup>20</sup>.

### ❓ Как сахароснижающие препараты могут повлиять на прогноз и течение COVID-19

В настоящее время нет убедительных данных о преимуществах использования какого-то определенного класса сахароснижающих препаратов при развитии COVID-19.

При выборе сахароснижающего препарата для лечения пациентов с СД 2 типа и COVID-19 необходимо учитывать характер побочных эффектов, возможное влияние на патофизиологические механизмы COVID-19 и способность эффективного контроля гликемии. Это помогает оптимизировать подходы к терапии конкретного пациента с СД 2 типа и COVID-19.

Метформин за счет активации аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы потенциально обладает антипролиферативным и иммуномодулирующим действием, что может улучшить прогноз при развитии инфекционных заболеваний, в том числе COVID-19. Предполагается, что у метформина могут быть некоторые противовоспалительные и антитромботические свойства<sup>21, 22</sup>. Есть данные о снижении риска смерти от COVID-19 у пациентов, принимавших метформин<sup>23</sup>. Нужно учитывать, что при возникновении COVID-19

возрастает риск развития дегидратации и гипоксии, что может спровоцировать лактацидоз на фоне приема метформина. Кроме того, может произойти снижение функции почек, что повышает риск развития лактацидоза, поэтому следует помнить о необходимости мониторинга функции почек у таких пациентов.

Производные сульфонилмочевины (ПСМ) не увеличивают экспрессию ACE2. Следовательно, теоретически нет риска увеличения вирусной нагрузки при продолжении терапии этими препаратами при заболевании COVID-19. Однако с учетом потенциального риска развития гипогликемии на фоне приема ПСМ существуют определенные ограничения в плане их использования при развитии COVID-19. В первую очередь это касается ПСМ с высоким риском гипогликемий.

Существуют значительные отличия у разных препаратов из группы ПСМ в плане риска развития гипогликемий и воздействия на сердечно-сосудистую систему. Самый низкий риск развития гипогликемий среди ПСМ отмечен у гликлазида модифицированного высвобождения (МВ)<sup>24</sup>. Это можно объяснить различиями в фармакологических профилях ПСМ, связанными с селективностью связывания с рецептором  $\beta$ -клетки и обратимостью действия, а также с путями выведения препарата из организма. Глибенкламид и глимепирид обладают пролонгированным действием и образуют активные метаболиты, что потенциально повышает риск тяжелой гипогликемии, особенно у пожилых<sup>25</sup>. У гликлазида риск развития тяжелой гипогликемии значительно меньше из-за метаболизма до неактивных метаболитов. Постепенное увеличение концентрации препарата с модифицированным высвобождением при терапии гликлазидом МВ способствует снижению риска гипогликемий по сравнению с резким увеличением концентрации препарата в плазме, наблюдаемым при применении глибенкламида и глимепирида. При этом риск гипогликемий существенно не различается у оригинального гликлазида МВ и препарата из группы ингибиторов дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) ситаглиптина. При достоверно большей

<sup>17</sup> Sattar N., McInnes I.B., McMurray J.J.V. Obesity a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms // Circulation. 2020. Vol. 142. № 1. P. 4–6.

<sup>18</sup> Kruglikov I.L., Scherer P.E. The role of adipocytes and adipocyte-like cells in the severity of COVID-19 infections // Obesity (Silver Spring). 2020. Vol. 28. № 7. P. 1187–1190.

<sup>19</sup> Zheng H., Wu J., Jin Z., Yan L.-J. Potential biochemical mechanisms of lung injury in diabetes // Aging Dis. 2017. Vol. 8. № 1. P. 7–16.

<sup>20</sup> Yang J.K., Lin S.S., Ji X.J., Guo L.M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes // Acta Diabetol. 2010. Vol. 47. № 3. P. 193–199.

<sup>21</sup> Cameron A.R., Morrison V.L., Levin D. et al. Anti-inflammatory effects of metformin irrespective of diabetes status // Circ. Res. 2016. Vol. 119. № 5. P. 652–665.

<sup>22</sup> Xin G., Wei Z., Ji C. et al. Metformin uniquely prevents thrombosis by inhibiting platelet activation and mtDNA release // Sci. Rep. 2016. Vol. 6. ID 36222.

<sup>23</sup> Hariyanto T.I., Kurniawan A. Metformin use is associated with reduced mortality rate from coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection // Obes. Med. 2020. ID 100290.

<sup>24</sup> Andersen S.E., Christensen M. Hypoglycaemia when adding sulphonylurea to metformin: a systematic review and network meta-analysis // Br. J. Clin. Pharmacol. 2016. Vol. 82. № 5. P. 1291–1302.

<sup>25</sup> Colagiuri S., Matthews D., Leiter L.A. et al. The place of gliclazide MR in the evolving type 2 diabetes landscape: A comparison with other sulphonylureas and newer oral antihyperglycemic agents // Diabetes Res. Clin. Pract. 2018. Vol. 143. P. 1–14.



вероятности достижения целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c < 7%) на фоне терапии оригинальным гликлазидом МВ по сравнению с применением ситаглиптина была отмечена низкая частота гипогликемий как в группе гликлазида МВ (4,7 случая на 1000 пациенто-лет), так и в группе ситаглиптина (2,6 случая на 1000 пациенто-лет)<sup>26</sup>.

Особенно важно минимизировать риск гипогликемий у пациентов пожилого возраста, у которых снижение гликемии ниже нормы может привести к резкому ухудшению со стороны сердечно-сосудистой системы и снижению когнитивных функций. У пожилых пациентов терапия гликлазидом по сравнению с применением глибенкламида ассоциирована с меньшим риском тяжелых гипогликемий при сходном влиянии на гликемический контроль<sup>27</sup>. Данные исследований по безопасности использования различных ПСМ у пациентов старшей возрастной группы легли в основу обновленных рекомендаций российских эндокринологов. Согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом 2019 г., пациентам старше 60 лет назначение глибенкламида не рекомендовано<sup>28</sup>.

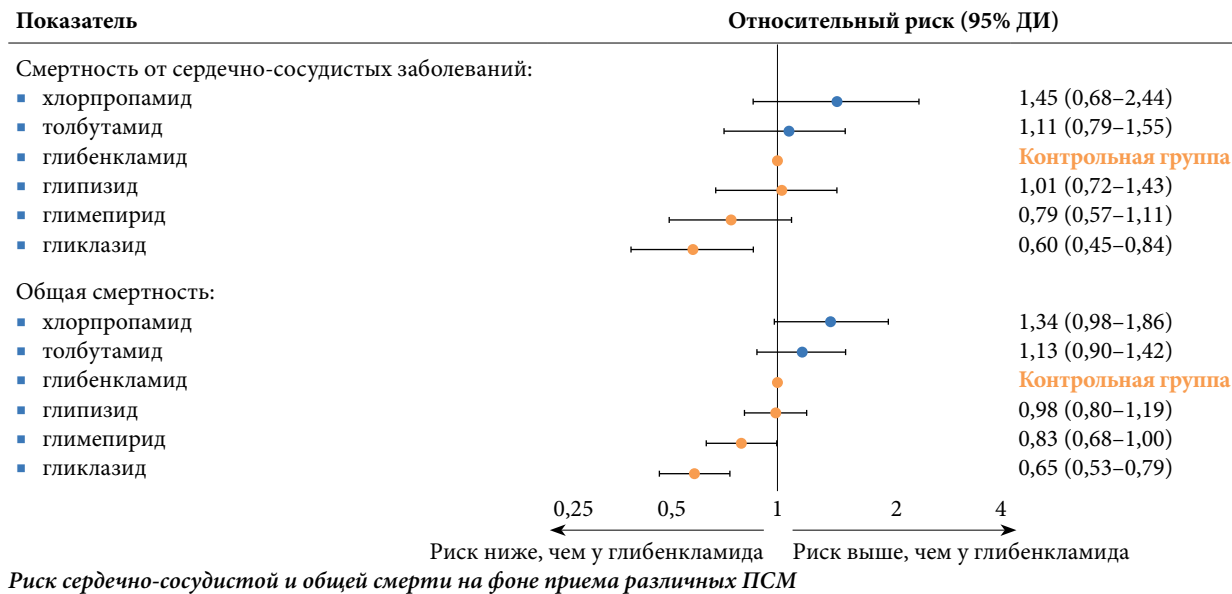
Кроме того, данные метаанализа подтвердили, что прием гликлазида МВ был связан со значительно более

низким риском сердечно-сосудистой смертности (относительный риск (ОР) 0,60 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,45–0,84) и смертности от всех причин (ОР 0,65 (95% ДИ (0,53–0,79))) по сравнению с использованием глибенкламида и других ПСМ (рисунок)<sup>29</sup>.

Эти различия в безопасности препаратов особенно важно учитывать при заболевании COVID-19 пациентов с СД 2 типа.

Следует учитывать и способность гликлазида МВ эффективно снижать гипергликемию. По результатам анализа базы данных Великобритании и Германии, у 1986 больных СД 2 типа с исходным уровнем HbA1c 8,5% сахароснижающий эффект гликлазида МВ был более выраженным, чем у ситаглиптина<sup>26</sup>. Этот факт также может быть серьезным аргументом в пользу использования гликлазида МВ, в том числе у пациентов с СД 2 типа, заболевших COVID-19.

В некоторых исследованиях отмечена способность агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) увеличивать экспрессию ACE2. С одной стороны, это может способствовать проникновению вируса, с другой – стимулировать выработку сурфактанта, что может защищать пневмоциты II и предотвращать острый респираторный дистресс-синдром<sup>30</sup>. В настоящее время нет клинико-эпидемиологических исследо-



<sup>26</sup> Zaccardi F, Jacquot E, Cortese V. et al. Comparative effectiveness of gliclazide modified release versus sitagliptin as second-line treatment after metformin monotherapy in patients with uncontrolled type 2 diabetes // Diabetes Obes. Metab. 2020. Vol. 22. № 12. P. 2417–2426.

<sup>27</sup> Holstein A., Plaschke A., Egberts E.H. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide // Diabetes Metab. Res. Rev. 2001. Vol. 17. № 6. P. 467–473.

<sup>28</sup> Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, Ю.А. Майорова. 9-й выпуск, 2019.

<sup>29</sup> Simpson S.H., Lee J., Choi S. et al. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis // Lancet Diabetes Endocrinol. 2015. Vol. 3. № 1. P. 43–51.

<sup>30</sup> Monda V.M., Porcellati F., Strollo F., Gentile S. ACE2 and SARS-CoV-2 infection: might GLP-1 receptor agonists play a role? // Diabetes Ther. 2020. Vol. 11. № 9. P. 1909–1914.



ваний, указывающих на положительное влияние агонистов рецепторов ГПП-1 на течение COVID-19. Начинать терапию агонистами рецепторов ГПП-1 во время заболевания COVID-19 не рекомендуется, так как агонисты рецепторов ГПП-1 могут вызывать тошноту или рвоту в начале лечения, что ухудшит субъективное состояние пациентов и может привести к дегидратации.

Ранее выдвигались опасения по поводу негативного влияния ингибиторов ДПП-4 на иммунитет, поскольку лимфоцитарный белок CD26, играющий важную роль в иммунитете, структурно подобен ДПП-4, и ингибирование ДПП-4 потенциально могло быть связано с повышенным риском развития инфекции. Убедительных данных в этом отношении не получено, и последующие исследования эти опасения не подтвердили<sup>31</sup>.

Повышенные уровни ДПП-4 могут способствовать развитию инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у пациентов с диабетом и ожирением и быть ответственны за более тяжелое течение COVID-19 из-за поддержки субклинического хронического воспаления и нарушения регуляции иммунной системы<sup>32</sup>. Однако в исследованиях *in vitro* показано, что лечение ингибиторами ДПП-4 (ситаглиптином, вилдаглиптином или саксаглиптином) не предотвращало проникновения коронавируса в клетки<sup>33</sup>. В целом ряде исследований не было установлено различий по тяжести инфекционного процесса и числу смертей от COVID-19 у пациентов, получавших ингибиторы ДПП-4, по сравнению с принимавшими другие сахароснижающие препараты<sup>34,35</sup>.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2) увеличивают экспрессию ACE2 в почках, так же как агонисты рецепторов ГПП-1, поэтому сделано предположение, что они могут повышать восприимчивость к коронавирусной инфекции. Следует учесть, что повышение экспрессии ACE2 приводит к увеличению продукции ангиотензина 1–7, вазодилатора, проявляющего антиоксидантные, а также антифиброзные свойства и предотвращающего развитие острого респираторного синдрома. Эти препараты уменьшают риск сердечно-сосудистых и почечных осложнений.

Преимущества лечения ингибиторами НГЛТ-2 во время COVID-19 остаются неизвестными. В настоящее время они оцениваются в исследовании «Дапаглифлозин при респираторной недостаточности у пациентов с COVID-19» (DARE-19)<sup>36</sup>. Известно, что ингибиторы НГЛТ-2 могут вызывать эугликемический диабетический кетоацидоз, особенно у пациентов с тяжелым острым заболеванием, обезвоживанием или острым повреждением почек. Именно поэтому их не рекомендуют лицам с умеренным или тяжелым течением COVID-19. Инсулин нередко является необходимой опцией, особенно при тяжелом или крайне тяжелом течении COVID-19. У пациентов, нуждающихся в инсулине, инфекция, вызванная SARS-CoV-2, провоцирует быстро растущую потребность в высоких дозах препарата, приближающихся или превышающих 100 МЕ/сут. Вместе с тем есть ряд исследований, свидетельствующих о повышенных рисках неблагоприятных исходов COVID-19 у пациентов с СД на инсулинотерапии. Так, использование инсулина во время заболевания COVID-19 у пациентов, находившихся дома, было ассоциировано с увеличением риска смерти более чем в 2,5 раза, даже после стандартизации по демографическим показателям, коморбидным состояниям и уровню HbA1c<sup>37</sup>. Это не ставит под сомнение целесообразность инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа и COVID-19, а свидетельствует о необходимости более взвешенного подхода к назначению и титрации дозы инсулина, а также проведению тщательного контроля состояния. Несомненно, данные реальной клинической практики и рандомизированных клинических исследований могут помочь оценить влияние терапии тем или иным сахароснижающим препаратом на исходы COVID-19 у пациентов с СД 2 типа. В крупном исследовании, в котором анализировалась база данных пациентов с СД в Великобритании, было выявлено, что метформин, ингибиторы НГЛТ-2 и ПСМ были связаны со снижением риска смерти от COVID-19, тогда как инсулин и ингибиторы ДПП-4 были ассоциированы с увеличением указанного риска. Нейтральные результаты были получены для агонистов рецепторов ГПП-1 и тиазолидиндионов<sup>38</sup>.

<sup>31</sup> Yang W., Cai X., Han X., Ji L. DPP-4 inhibitors and risk of infections: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2016. Vol. 32. № 4. P. 391–404.

<sup>32</sup> Krejner-Bienias A., Grzela K., Grzela T. DPP4 inhibitors and COVID-19-holy grail or another dead end? // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*. 2021. Vol. 69. № 1. P. 1.

<sup>33</sup> Raj V.S., Mou H., Smits S.L. et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC // *Nature*. 2013. Vol. 495. № 7440. P. 251–254.

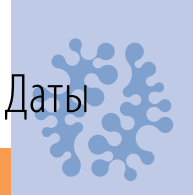
<sup>34</sup> Cariou B., Hadjadj S., Wargny M. et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study // *Diabetologia*. 2020. Vol. 63. № 8. P. 1500–1515.

<sup>35</sup> Strollo R., Maddaloni E., Dauriz M. et al. Use of DPP4 inhibitors in Italy does not correlate with diabetes prevalence among COVID-19 deaths // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2021. Vol. 171. ID 108444.

<sup>36</sup> Kosiborod M., Berwanger O., Koch G.G. et al. Effects of dapagliflozin on prevention of major clinical events and recovery in patients with respiratory failure because of COVID-19: Design and rationale for the DARE-19 study // *Diabetes Obes. Metab.* 2021. Vol. 23. № 4. P. 886–896.

<sup>37</sup> Riahi S., Sombra L.R.S., Lo K.B. et al. Insulin use, diabetes control, and outcomes in patients with COVID-19 // *Endocr. Res.* 2021. Vol. 46. № 2. P. 45–50.

<sup>38</sup> 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. Vol. 9. № 5. P. 293–303.



Возможно, повышение риска смерти при приеме инсулина и ингибиторов ДПП-4 было связано с наличием коморбидных состояний у этой группы пациентов, что требует дальнейшего изучения.

### ❓ Какие существуют рекомендации по назначению сахароснижающей терапии пациентам с сахарным диабетом 2 типа, заболевшим COVID-19

Гипергликемия может ослабить защитные силы организма, а плохой гликемический контроль – ухудшить сопротивляемость инфекциям. У пациентов с COVID-19 и СД 2 типа в анамнезе или со стрессовой гипергликемией необходимо стремиться к достижению целевых значений глюкозы в крови без развития гипогликемических эпизодов. Обычно за целевые показатели принимаются значения гликемии 4–8 ммоль/л при нахождении пациента дома и менее 10 ммоль/л при госпитализации<sup>39</sup>.

С учетом того что гликемический контроль является изменяемым фактором и может быть достигнут

и поддержан благодаря назначению и оптимизации сахароснижающей терапии, необходим четкий алгоритм использования сахароснижающих препаратов при разных степенях тяжести COVID-19. В то же время побочные эффекты сахароснижающих препаратов могут оказывать негативное влияние на клинические исходы COVID-19, поэтому назначение или продолжение терапии различными классами сахароснижающих препаратов должно проводиться с учетом их профиля безопасности.

В большинстве гайдлайнов по лечению пациентов с СД во время COVID-19 даются рекомендации по изменению сахароснижающей терапии в зависимости от степени тяжести COVID-19<sup>40</sup> (таблица). В настоящее время выделяют четыре степени тяжести COVID-19<sup>41</sup>:

- легкую – температура тела менее 38 °С, кашель, слабость, боль в горле, критерии среднетяжелого и тяжелого течения отсутствуют;
- среднетяжелую – температура тела более 38 °С, частота дыхательных движений более 22 в мину-

#### Рекомендации по применению разных классов сахароснижающих препаратов у пациентов с СД 2 типа при заболевании COVID-19

Степень тяжести COVID-19	Метформин	Производные сульфонилмочевины	Ингибиторы ДПП-4	Агонисты рецепторов ГПП-1	Ингибиторы НГЛТ-2	Инсулин*
Легкая	Продолжить с осторожностью	Продолжить с осторожностью	Продолжить с осторожностью	Продолжить с осторожностью	Отменить	Продолжить или стартовать при необходимости перевода с других препаратов неинсулинового ряда
Среднетяжелая	Отменить	Можно продолжить терапию ПСМ с низким риском гипогликемий (гликлазидом МВ), отменить ПСМ с высоким риском гипогликемий	Продолжить с осторожностью	Отменить или в некоторых случаях продолжить с осторожностью	Отменить	Продолжить или стартовать при необходимости перевода с других препаратов неинсулинового ряда
Тяжелая	Отменить	Отменить	Отменить	Отменить	Отменить	Продолжить или перевести с других препаратов неинсулинового ряда, вводить с помощью инфузомата
Крайне тяжелая	Отменить	Отменить	Отменить	Отменить	Отменить	Вводить с помощью инфузомата

\* При любой степени тяжести заболевания, если глюкоза плазмы натощак более 13–15 ммоль/л, пациентов переводят на инсулин.

<sup>39</sup> 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. Vol. 8. № 6. P. 546–550.

<sup>40</sup> Pal R., Bhadada S.K. Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic? // Diabetes Res. Clin. Pract. 2020. Vol. 163. ID 108146.

<sup>41</sup> Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 11. М., 2021.



ту, одышка при физических нагрузках, изменения в легких при проведении компьютерной томографии (КТ) (рентгенографии) типичные для вирусного поражения (объем поражения минимальный или средний, КТ 1–2), насыщение крови кислородом ( $SpO_2$ ) менее 95%, С-реактивный белок сыворотки крови более 10 мг/л;

- тяжелую – частота дыхательных движений более 30 в минуту,  $SpO_2$  – 93%, соотношение парциального давления кислорода ( $PaO_2$ ) и фракции вдыхаемого кислорода ( $FiO_2$ ) – 300 мм рт. ст., снижение уровня сознания, агитация, нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление менее 90 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление менее 60 мм рт. ст.), диурез менее 20 мл/ч, изменения в легких при КТ (рентгенографии) типичные для вирусного поражения (объем поражения значительный или субтотальный, КТ 3–4), лактат артериальной крови более 2 ммоль/л, показатель органной недостаточности, риска смерти и сепсиса (qSOFA) более 2 баллов;
- крайне тяжелую – стойкая фебрильная лихорадка, острый респираторный дистресс-синдром, острая дыхательная недостаточность с необходимостью респираторной поддержки (искусственная вентиляция легких), септический шок, полиорганная недостаточность, изменения в легких при КТ (рентгенографии) типичные для вирусного поражения критической степени (объем поражения значительный или субтотальный, КТ 4), или картина острого респираторного дистресс-синдрома.

При легком течении COVID-19 необходимо продолжить антидиабетическое лечение, назначенное до заражения, за одним исключением – применения ингибиторов НГЛТ-2, которые потенциально могут вызывать обезвоживание или привести к эугликемическому диабетическому кетоацидозу. При развитии гипергликемии сахароснижающая терапия должна быть усилена, при необходимости добавлен инсулин.

При средней тяжести COVID-19 при развитии лихорадки и гипоксии следует отменить прием метформина из-за риска развития лактатацидоза. Ингибиторы НГЛТ-2 также должны быть отменены из-за риска дегидратации, кетоацидоза и острого повреждения почек<sup>42</sup>.

Рекомендуется также отмена агонистов рецепторов ГПП-1 при среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19 из-за возможных побочных эффектов их приема – тошноты и рвоты.

В случае хорошей переносимости агонистов рецепторов ГПП-1 и стабильности гликемии терапия ими

при среднетяжелом течении COVID-19 может быть продолжена под тщательным мониторингом состояния пациента. Производные сульфонилмочевины с высоким риском гипогликемий не рекомендуются использовать при среднетяжелом течении COVID-19, особенно при потере аппетита или нерегулярном приеме пищи. Гликлазид МВ обладает самым низким риском развития гипогликемий из препаратов этой группы, поэтому может использоваться с осторожностью не только при легком, но и при среднетяжелом течении COVID-19<sup>43</sup>.

При тяжелом течении COVID-19 лечение на основе инсулина представляется хорошим вариантом для поддержания целевого уровня гликемии. Несмотря на то что инсулинотерапия коррелирует с плохим прогнозом, она по-прежнему является основным способом снижения уровня глюкозы в крови у госпитализированных пациентов с СД и COVID-19, поскольку большинство пероральных противодиабетических препаратов противопоказаны и требуется тщательный контроль гликемии.

Крайне тяжелое течение COVID-19, как правило, требует введения инсулина с помощью инфузомата с отменой всех других сахароснижающих препаратов.

### О чем следует помнить врачу, наблюдающему за пациентом с сахарным диабетом 2 типа, заболевшим COVID-19

Пациенты с СД 2 типа имеют повышенные риски неблагоприятных клинических исходов, в том числе смерти, при заболевании COVID-19.

У большинства пациентов с COVID-19 и СД 2 типа в анамнезе или со стрессовой гипергликемией необходимо стремиться к стойкому контролю без развития гипогликемических эпизодов.

В настоящее время нет убедительных данных о том, что определенные сахароснижающие препараты могут усилить или ослабить патогенетический ответ при развитии COVID-19 у пациентов с СД 2 типа. Следует с осторожностью относиться к использованию у пациентов с COVID-19 метформина, ингибиторов НГЛТ-2, агонистов рецепторов ГПП-1 и ПСМ с высоким риском гипогликемий. Вместе с тем ингибиторы ДПП-4 и ПСМ с низким риском гипогликемий могут использоваться с учетом степени тяжести COVID-19 и текущей гликемии.

Гликлазид МВ характеризуется низким риском развития гипогликемических реакций при достаточно высокой эффективности, что делает его возможной опцией у пациентов с СД 2 типа при легком и среднетяжелом течении COVID-19. 🌐

<sup>42</sup> Sinclair A., Dhatariya K., Burr O. et al. Guidelines for the management of diabetes in care homes during the Covid-19 pandemic // Diabet. Med. 2020. Vol. 37. № 7. P. 1090–1093.

<sup>43</sup> Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г., Дедов И.И. Сахарный диабет в условиях вирусной пандемии COVID-19: особенности течения и лечения // Сахарный диабет. 2020. Т. 23. № 2. С. 132–139.

# ДИАБЕТОН® МВ60

Гликлазид

Делимые таблетки

## ВАШ НАДЕЖНЫЙ ПАРТНЕР

в достижении цели и в поддержании контроля гликемии<sup>1</sup>

► 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



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

**Состав.** Одна таблетка с модифицированным высвобождением содержит: гликлазид — 60 мг, вспомогательные вещества, в том числе лактозы моногидрат. **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. **Способ применения и дозы.\*** Внутрь, 1 раз в сутки, предпочтительно во время завтрака. Суточная доза может составлять 30–120 мг (1/2–2 таблетки). Корректируемые дозы для пациентов старше 65 лет и пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести не требуются. Рекомендуется проведение тщательного медицинского контроля. 1 таблетка препарата Диабетон® МВ 60 мг эквивалентна 2 таблеткам Диабетон® МВ 30 мг. Наличие сахара на таблетке 60 мг позволяет делить таблетку и принимать суточную дозу как 30 мг, так и при необходимости 90 мг. У пациентов, относящихся к группе риска развития гипогликемии, рекомендуется использовать минимальную дозу (30 мг). Комбинированный прием с другими гипогликемическими лекарственными средствами: Диабетон® МВ может применяться в сочетании с бигуанидами, ингибиторами альфа-глюкозидазы или инсулином. **Противопоказания.\*** Повышенная чувствительность к гликлазиду или к другим компонентам лекарственного препарата, другие производные сульфонилмочевины, сульфаниламиды, сахарный диабет 1 типа, диабетическая ketoacidosis, диабетическая кома; почечная недостаточность тяжелой степени или печеночная недостаточность тяжелой степени (в этих случаях рекомендуется применять инсулин); применение миконозола; беременность и период грудного вскармливания; возраст до 18 лет. Не рекомендуется пациентам с врожденной непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией. **Особые указания.\*** При приеме производных сульфонилмочевины, в том числе и гликлазида, может развиваться гипогликемия, в некоторых случаях — в тяжелой и продолжительной форме, требующей госпитализации и внутривенного введения раствора глюкозы в течение нескольких дней. Гипогликемия чаще развивается при низкокалорийной диете, после продолжительной или энергичных физических нагрузок, после употребления алкоголя, у пациентов с тяжелой почечной или печеночной недостаточностью, при передозировке лекарственного препарата Диабетон® МВ. Пациенту необходимо различать важность соблюдения диеты, необходимость регулярных физических нагрузок и регулярного контроля концентрации глюкозы в крови. Препарат может быть назначен только тем пациентам, которые питаются регулярно (включая завтрак). Необходимо соблюдать осторожность при назначении гликлазида пациентам с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В состав препарата входит лактоза. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.\*** 1) Препараты и вещества, способствующие увеличению риска развития гипогликемии. **Противопоказанные сочетания:** миконозол; неорлекинетины; сочетание: фенитоин, этанол; сочетание, требующее осторожности: другие гипогликемические препараты (инсулин, акарбоза, метформин, тиазолидиноны, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, агонисты рецепторов PPAR- $\gamma$ ); бета-адреноблокаторы, флуконазол; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (халоперидол, энalapрил); блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов; ингибиторы моноаминоксидазы; сульфаниламиды; хлорпромазин и мезеридонидин; пролонгирующие противоспастические препараты. 2) Препараты, способствующие увеличению содержания глюкозы в крови. **Перекрестные сочетания:** комбинация: сочетание, требующее осторожности: хлорпромазин в высоких дозах, фторохинолоны и тетрациклины, ритонавир, сальбутамол, тербуталин, препараты зверобой продырявленного. 3) Препараты, которые могут вызвать диссоциацию (разделение) концентрации глюкозы в крови). **Сочетания, требующие осторожности при применении:** 4) Сочетания, которые следует быть приняты во внимание: антикоагулянты (например, варфарин). Может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.\*** Беременность, рекомендуется заменить на инсулинотерапию; или заранее — в случае запланированной беременности, или сразу после выявления беременности. Период грудного вскармливания: противопоказан. **Внимание на способность управлять транспортными средствами и механизмами.\*** Пациенты должны быть осведомлены о симптомах гипогликемии и должны соблюдать осторожность, особенно в начале терапии. **Побочное действие.\*** Головокружение, боль в животе, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запор. Реже: кожная сыпь, жжение, зуд, крапивница, отек Квинке, эритема, мультиформная сыпь, буллезные реакции (также как синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз и синдром Лайелла; в исключительных случаях, лекарственная сыпь с лейкоцитацией и системной симптоматикой (DRSS-синдром). Гематологические нарушения (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, гранулоцитопения), повышенные активности печеночных ферментов (аспаратминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), щелочная фосфатаза), гипогликемия (единичные случаи). При снижении холестерина желтуха (необходимо прекратить терапию). Преобладающие артериальные расстройства, особенно в начале терапии. Побочные эффекты, обусловленные производными сульфонилмочевины: эритроцитопения, аргининемия, гемолитическая анемия, панцитопения, аллергическая васкулит, гипонатриемия. Повышение активности печеночных ферментов, нарушение функции печени (например, с развитием желтуха и зудом) и желтухи в отдельных случаях приводящие к жизнеугрожающей печеночной недостаточности. **Передозировка.\*** В случае гипогликемической комы пациенту внутривенно вводят раствор глюкозы. Необходимо оказание срочной медицинской помощи с немедленной госпитализацией. **Форма выпуска.\*** Таблетки с модифицированным высвобождением 60 мг. По 14 или 15 таблеток в блистер (ПВХ/Ал), по 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пакете картонном с контролем первого вскрытия (при необходимости). **Производитель.\*** «Лаборатори Сервье Индустри, Франция, ООО «СЕРВЬе РХ», Россия. \*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.



Реклама